



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 032**

51 Int. Cl.:
C07D 217/00 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04754384 .8**
96 Fecha de presentación : **04.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1644336**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **Compuestos de heteroarilo que contienen nitrógeno y su uso en el aumento de eritropoyetina endógena.**

30 Prioridad: **06.06.2003 US 476519 P**
06.06.2003 US 476811 P
06.06.2003 US 476420 P
06.06.2003 US 476633 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2011

73 Titular/es: **FIBROGEN, Inc.**
409 Illinois Street
San Francisco, California 94158, US

72 Inventor/es: **Arend, Michael, P.;**
Flippin, Lee, A.;
Guenzler-Pukall, Volkmar;
Ho, Wen-Bin;
Turtle, Eric, D. y
Du, Xiaohui

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 032 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de heteroarilo que contienen nitrógeno y su uso en el aumento de eritropoyetina endógena

Antecedentes de la Invención**Campo de la Invención**

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que pueden modular la estabilidad de la subunidad alfa del factor inducible por hipoxia (FIH) y aumentar la eritropoyetina endógena *ex vivo* e *in vivo*.

Estado de la Técnica

Una respuesta previa a hipoxia tisular es la inducción del factor inducible por hipoxia (FIH), un activador transcripcional del PAS (Per/Arut/Sim) de hélice-bucle-hélice básica (bHLH), que media cambios en la expresión
 10 génica en respuesta a cambios en la concentración de oxígeno celular. El FIH es un heterodímero que contiene una subunidad alfa (FIH α) regulada por oxígeno y una subunidad beta (FIH β) expresada constitutivamente, también conocido como transportador nuclear del receptor de hidrocarburo de arilo (TNRA). En células oxigenadas (normóxicas), las subunidades FIH α se degradan rápidamente por un mecanismo que implica ubiquitinación por el complejo ligasa B3 supresor del tumor de von Hippel-Lindau (pVHL). En condiciones hipóxicas, el FIH α no se
 15 degrada, y en el núcleo se acumula un complejo FIH α / β activo y activa la expresión de diversos genes incluyendo enzimas glucolíticas, transportador de glucosa (TGLU)-1, eritropoyetina (EPO) y factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV). (Jiang, y col., (1996) J. Biol. Chem., 271: 17771-17778; Iliopoulos, y col., (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 10595-10599; Maxwell, y col., (1999), Nature, 399: 271-275; Sutter, y col., (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 4748-4753; Cockman, y col., (2000) J. Biol. Chem., 275: 25733-25741; y Tanimoto, y col., (2000) EMBO, J. 19: 4298-4309.)

En la mayoría de las células, los niveles de proteína del FIH α son elevados en respuesta a hipoxia y el FIH α se induce *in vivo* cuando los animales se someten a anemia o hipoxia. Los niveles del FIH α se elevan a las pocas horas después de la aparición de hipoxia y regresan a la línea basal en condiciones hipóxicas continuadas. El FIH se ha implicado en numerosos procesos celulares y evolutivos que incluyen proliferación celular, angiogénesis y detención
 25 del ciclo celular. El FIH α también se ha asociado con isquemia miocárdica aguda e infarto temprano, hipertensión pulmonar e inflamación. Aunque el FIH α se ha asociado con crecimiento tumoral y metástasis, existen pocos indicios de que el FIH esté directamente implicado en la tumorigénesis. Se ha observado que la precondition hipóxica, en la que un órgano diana se somete a breves periodos de hipoxia, protege tanto al miocardio como al cerebro contra lesión hipóxico-isquémica. La estabilización del FIH α está estrechamente asociada con isquemia y se induce por precondition (Wang y Semenza, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 4304-4308; Stroka, y col., (2001) FASEB. J., 15: 2445-2453; Semenza, y col., (1997) Kidney Int., 51: 553-555; Carmeliet, y col., (1998), Nature 394:485-490; Zhong, y col., (1999) Cancer Res., 59: 5830-5835; Lee, y col., (2000) N. Engl. J. Med., 343: 148-149; Sharp, y col., (2000) J. Cereb. Blood Flow Metab., 20: 1011-1032; Semenza, y col., (2000) Adv. Exp. Med. Biol., 475: 123-130; Thornton, y col., (2000) Biochem. J. 350: 307-312; Deindl y Schaper, (1998) Mol. Cell. Biochem., 186: 43-51; Bergeron, y col., (2000) Ann. Neurol. 48: 285-296.)

Diversos investigadores han estudiado el mecanismo de interacción entre FIH α y pVHL. Originalmente, se identificó un dominio de degradación dependiente de oxígeno (DDO) dentro del FIH-1 α del resto 401 al 603 como suficiente para conferir inestabilidad dependiente de oxígeno a construcciones de proteína quimérica. Se descubrió que para la degradación dependiente de pVHL se necesitaba un dominio que contenía una parte del DDO, del resto 526 al 652.
 40 Adicionalmente, la mutación de P₅₆₄ YI a ácido aspártico o la mutación de K₅₃₂ a arginina dentro de una región conservada entre homólogos del FIH α (restos 556 a 574 en FIH-1 α) vuelve estable a la proteína FIH α de longitud completa en condiciones normóxicas y resistente a la degradación mediada por pVHL. (Huang, y col., (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 7987-7992; y Tanimoto, y col., (2000) EMBO. J. 19: 4298-4309.)

Diversos factores que imitan hipoxia aumentan los niveles del FIH α , incluyendo quelantes férricos tales como desferrioxamina (DFO) y sales metálicas divalentes tales como CoCl₂. Los niveles de FIH α aumentan por angiotensina II, trombina y factor de crecimiento derivado de plaquetas en condiciones normóxicas usando un mecanismo que implica especies reactivas de oxígeno. En la bibliografía también se ha sugerido que el FIH α se regula por fosforilación mediante rutas que implican fosfatidil inositol 3'-quinasa (PI3K) activada por óxido nítrico, factor de crecimiento de hepatocitos, o proteína quinasa activada por mitógeno. La quinasa glucógeno sintasa, que
 45 es una diana aguas abajo de la PI3K, fosforila directamente el dominio DDO del FIH α (Richard, y col., (2000) J. Biol. Chem., 275: 26765-26771; Sandau, y col., (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 278: 263-267; Tacchini, y col., (2001) Carcinogenesis, 22: 1363-1371; y Sodhi, y col., (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun., 287: 292-300.)

La eritropoyetina (EPO) una hormona de origen natural que se produce en respuesta al FIH α , estimula la producción de células sanguíneas rojas (eritrocitos), que transportan oxígeno a todo el cuerpo. La EPO se secreta normalmente
 55 en los riñones y la EPO endógena aumenta en condiciones de oxígeno reducido (hipoxia). Todos los tipos de anemia se caracterizan por la capacidad reducida de la sangre para transportar oxígeno y, por lo tanto, se asocian con indicios y síntomas similares, que incluyen palidez en la piel y en las membranas mucosas, debilidad, mareo,

tendencia a cansarse con facilidad, somnolencia, lo que conduce a disminuir la calidad de vida. Los sujetos con casos graves de anemia muestran dificultad respiratoria y anomalías cardíacas. La anemia se asocia típicamente con una afección en la que la sangre carece de células sanguíneas rojas o de hemoglobina.

Las causas comunes de anemia incluyen carencias de hierro, vitamina B₁₂ y ácido fólico. La anemia también puede desarrollarse en asociación con enfermedades crónicas, por ejemplo, en trastornos inflamatorios, que incluyen trastornos con supresión inflamatoria consecuente medular, etc. La anemia puede producirse por pérdida de sangre, debido, por ejemplo, a accidentes, cirugía o sangrado gastrointestinal producido por medicaciones tales como aspirina e ibuprofeno. La pérdida de sangre en exceso también pueden observarse en mujeres con períodos menstruales fuertes y en personas con úlceras estomacales, duodenales, hemorroides o cáncer de estómago o del intestino grueso, etc.

Diversas afecciones pueden ocasionar la destrucción de eritrocitos (hemólisis), conduciendo de esta manera a anemia. Por ejemplo, reacciones de tipo alérgico contra toxinas bacterianas y diversos agentes químicos, tales como sulfonamidas y benceno, pueden ocasionar hidrólisis. La anemia hemolítica se produce con frecuencia por envenenamiento químico, parásitos, infección o anemia de células falciformes. Además, existen situaciones inusuales en las que el organismo produce anticuerpos contra sus propios eritrocitos, produciendo hemólisis. Cualquier enfermedad o lesión en la médula ósea puede producir anemia, ya que este tejido es el sitio donde se produce la eritropoyesis, es decir la síntesis de eritrocitos. La destrucción de la médula ósea también puede producirse por radiación, por enfermedad o por diversos agentes químicos, produciendo anemia aplásica. Los pacientes con cáncer que se someten a quimioterapia a menudo padecen anemia aplásica. La anemia también se asocia con disfunción renal, la gravedad de la anemia se correlaciona altamente con el grado de la disfunción. La mayoría de los pacientes con disfunción renal que se someten a diálisis padecen anemia crónica.

Además de producirse en los riñones, la eritropoyetina se produce en astrocitos y neuronas en el sistema central (SNC) y la EPO y los receptores de EPO se expresan en capilares de la interfaz periférica cerebral. Adicionalmente, la EPO administrada sistémicamente atraviesa la barrera hematoencefálica y reduce la pérdida de células neuronales en respuesta a isquemia cerebral y médula espinal, traumatismo mecánico, epilepsia excitotóxica y neuroinflamación. (Sakanaka, (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 4635-4640; Celik, y col., (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99: 2258-2263; Brines, y col., (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 10526-10531; Calapai, y col., (2000) Eur. J. Pharmacol., 401: 349-356; y Siren, y col., (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98: 4044-404.)

A finales de los años 80, Amgen introdujo una EPO modificada por ingeniería genética para el tratamiento de anemia en pacientes con disfunción renal crónica. La EPO también se administra a pacientes con cáncer que se someten a radiación y/o quimioterapia, disminuyendo la necesidad de transfusiones sanguíneas. La EPO se usa para tratar anemia asociada con infección por el VIH o terapia con azidotimidina (AZT). Aunque la comercialización de la terapia con EPO está aumentando, futuras ventas se encuentran adversamente afectadas por el alto coste del producto. Además, la terapia con EPO recombinante requiere administración intravenosa de EPO de una a tres veces a la semana durante doce semanas, un régimen de tratamiento que limita la autoadministración y es incómoda para el paciente. Además, la EPO en suero humano muestra heterogeneidad de tamaño debido a amplia y variada glucosilación no reproducida en ninguna EPO humana recombinante.

La hipoxia, afección que induce la producción del FIH α , es un estado de oxígeno reducido, que puede producirse cuando los pulmones están comprometidos o se reduce el flujo sanguíneo. La isquemia, reducción del flujo sanguíneo, puede producirse por la obstrucción de una arteria o vena por un coágulo sanguíneo (trombo) o por cualquier materia circulante extraña (embolia), o por un trastorno vascular tal como aterosclerosis. La reducción del flujo sanguíneo puede tener una aparición repentina y una corta duración (isquemia aguda) o puede tener una lenta aparición con larga duración o reaparición frecuente (isquemia crónica). Frecuentemente la isquemia aguda se asocia con necrosis tisular irreversible, regional (un infarto), mientras que la isquemia crónica se asocia normalmente con lesión tisular hipóxica transitoria. Sin embargo, si se prolonga o agrava la disminución de la perfusión, la isquemia crónica también puede asociarse con un infarto. Los infartos normalmente se producen en el bazo, riñones, pulmones, cerebro y corazón produciendo trastornos tales como infarto intestinal, infarto pulmonar, ictus isquémico e infarto de miocardio.

Los cambios patológicos en los trastornos isquémicos dependen de la duración y gravedad de la isquemia y de la duración de supervivencia del paciente. La necrosis puede observarse en el infarto en las primeras 24 horas y en el tejido viable adyacente al infarto se desarrolla una respuesta inflamatoria aguda con leucocitos que migran hacia el interior del área del tejido muerto. En los días sucesivos, en el infarto existe una degradación y eliminación gradual de células por fagocitosis y una sustitución con una cicatriz de colágeno o gliólisis.

La hipoperfusión o infarto en un órgano menudo afecta a otros órganos. Por ejemplo, la isquemia pulmonar, ocasionada, por ejemplo, por un embolismo pulmonar, no afecta solamente al pulmón, sino también al corazón y otros órganos, tales como cerebro, bajo estrés hipóxico. El infarto de miocardio, que a menudo implica bloqueo de la arteria coronaria debido a trombosis, vasoespasmos de las paredes arteriales o infección viral del corazón, puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva e hipotensión sistémica. Pueden desarrollarse complicaciones secundarias tales como encefalopatía isquémica global si la parada cardíaca se prolonga con hipoperfusión continuada. La isquemia cerebral, ocasionada más frecuentemente por oclusión vascular debido a aterosclerosis,

puede variar en cuanto a gravedad desde ataques isquémicos transitorios (AIT) a infarto cerebral o ictus. Aunque los síntomas de los AIT son temporales y reversibles, los AIT tienden a repetirse y a menudo se producen después de un ictus.

Las enfermedades arteriales oclusivas incluyen enfermedades arteriales coronarias, que pueden conducir a infarto miocardio y enfermedad arterial periférica que puede afectar a la aorta abdominal, a sus ramificaciones principales y a las arterias de las piernas. La enfermedad arterial periférica incluye enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud y acrocianosis. Aunque la enfermedad arterial periférica está normalmente producida por aterosclerosis, otras causas principales incluyen, por ejemplo, diabetes, etc. Las complicaciones asociadas con enfermedad arterial periférica incluyen calambres musculares graves en piernas, angina de pecho, ritmo cardíaco anómalo, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, ictus y disfunción renal.

Las enfermedades isquémicas e hipóxicas son una causa principal de morbilidad y mortalidad. Las enfermedades cardiovasculares causan al menos 15 millones de muertes cada año y son responsables del 30% de muertes en todo el mundo. Entre las diversas enfermedades cardiovasculares, la enfermedad cardíaca isquémica y enfermedades cerebrovasculares causan aproximadamente el 17% de muertes. Anualmente, se registran 1,3 millones de casos de infarto miocárdico agudo no letal, haciendo que la frecuencia sea de aproximadamente 600 por 100.000 personas. Además, se calcula que cinco millones de americanos padecen trombosis venosa cada año y aproximadamente 600.000 de estos casos causan embolismo pulmonar. Aproximadamente un tercio de los embolismos pulmonares acaban en muerte, haciendo que el embolismo pulmonar sea la tercera causa de muerte más común en los Estados Unidos.

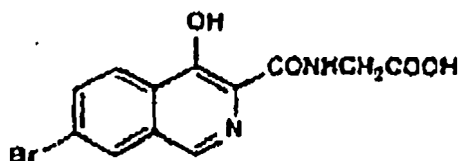
Actualmente, el tratamiento de trastornos isquémicos e hipóxicos está enfocado en el alivio de síntomas y tratamiento de trastornos causativos. Por ejemplo, tratamientos para infarto miocárdico incluyen nitroglicerina y analgésicos para controlar el dolor y aliviar la carga de trabajo del corazón. Para estabilizar la afección se usan otras medicaciones, que incluyen digoxina, diuréticos, amrinona, β -bloqueadores, agentes hipolipemiantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pero ninguna de estas terapias se dirige directamente al tejido dañado producido por isquemia e hipoxia.

Debido a déficit en los tratamientos actuales y en la producción y uso de EPO recombinante, sigue existiendo una necesidad para compuestos que sean eficaces en el tratamiento de afecciones asociadas con eritropoyetina tales como anemia, que incluyen anemia asociada con diabetes, úlceras, disfunción renal, cáncer, infección, diálisis, cirugía y quimioterapia y afecciones que implican isquemia e hipoxia tales como enfermedad arterial oclusiva, angina de pecho, infartos intestinales, infartos pulmonares, isquemia cerebral e infarto de miocardio. También existe una necesidad de compuestos que sean eficaces en la prevención del daño tisular causado por isquemia que se produce debido, por ejemplo, a aterosclerosis, diabetes y trastornos pulmonares, tales como embolismo pulmonar y similar. En resumen, existe una necesidad en la técnica para procedimientos y compuestos que modulen el FIH y/o eritropoyetina endógena y que puedan usarse para tratar y prevenir trastornos asociados con FIH y EPO que incluyen afecciones que implican anemia, isquemia e hipoxia.

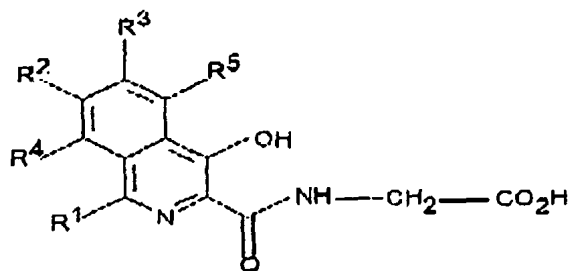
El documento WO 2004/052285 se refiere a procedimientos y compuestos para regular el metabolismo de las grasas y conseguir la homeostasis de las grasas en un sujeto. También se proporcionan procedimientos y compuestos para regular el peso corporal, reducir la grasa corporal e inducir la pérdida de peso al ser procedimientos y compuestos para tratar o prevenir la obesidad y para prevenir o tratar afecciones asociadas con el metabolismo de las grasas modificado que incluye, por ejemplo, obesidad, diabetes, aterosclerosis, etc.

El documento WO 03/053997 se refiere a procedimientos para tratar afecciones asociadas con eritropoyetina aumentando la eritropoyetina endógena *in vitro* e *in vivo*. También se incluyen procedimientos para el tratamiento, pretratamiento o precondition o prevención de afecciones asociadas con eritropoyetina. Se proporcionan compuestos para su uso en estos procedimientos como procedimientos para identificar dichos compuestos.

Franklin y col. (1991) Biochem Soc Trans. 19(4): 812-5 analiza enfoques para el diseño de fármacos anti-fibróticos. Se describe el siguiente compuesto:

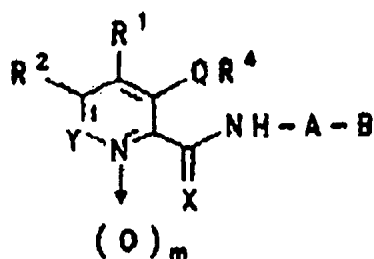


el documento EP-A- 0 911 340 divulga compuestos de fórmula:



Se dice que estos compuestos son inhibidores de prolil-4-hidroxilasa que no producen esteatosis.

El documento EP-A-0 650 961 divulga compuestos de fórmula:



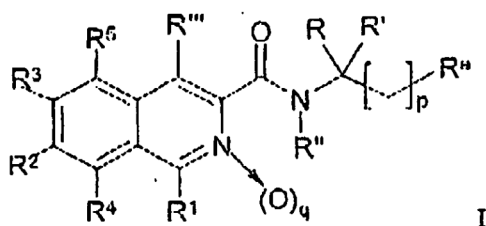
5

Se dice que estos compuestos producen inhibición de biosíntesis del colágeno y que son útiles como inhibidores de prolina hidroxilasas y como fibrosupresores.

Sumario de la invención

- 10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que pueden modular el factor inducible por hipoxia (HIF) y/o la eritropoyetina endógena (EPO).

En uno de sus aspectos de compuesto, se proporcionan compuestos representados por la fórmula I:



en la que:

- 15 q es cero o uno;
p es cero o uno;

R^a es -COOH o -WR⁸; con la condición de que cuando R^a es COOH entonces p sea cero y cuando R^a es -WR⁸ entonces p sea uno;

- 20 W se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, -S(O)_n- y -NR⁹- en el que n es cero, uno o dos, R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, o cuando W es -NR⁹- entonces R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden juntarse para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido, con la condición de que cuando W es -S(O)_n- y n es uno o dos, entonces R⁸ no sea hidrógeno;

- 25 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, halo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico,

heterocíclico sustituido, y $-XR^6$ en el que X es oxígeno, $-S(O)_n-$ o $-NR^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo o, cuando X es $-NR^7-$, entonces R^7 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden juntarse para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, $-S(O)_n-N(R^6)-R^6$ en el que n es 0, 1 ó 2, $-NR^6C(O)NR^6R^6$, $-XR^6$ en el que X es oxígeno, $-S(O)_n-$ o $-NR^7-$ en el que n es cero, uno o dos, cada R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, con la condición de que cuando X es $-SO-$ o $-SO_2-$, entonces R^6 no sea hidrógeno, y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, o R^2 , R^3 junto con el átomo de carbono colgante del mismo, forma un arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y $-XR^6$ en el que X es oxígeno, $-S(O)_n-$ o $-NR^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo o, cuando X es $-NR^7-$, entonces R^7 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden juntarse para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio y metilo;

R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo y alquilo sustituido; como alternativa, R y R' y el carbono colgante de los mismos pueden juntarse para formar un grupo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido;

R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo o R^{11} junto con R' y el nitrógeno colgante del mismo pueden juntarse para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido;

R'' se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, aciloxi, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, arilo, $-S(O)_n-R^{10}$ en el que R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido y n es cero, uno o dos;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que cuando R^1 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno, entonces R^2 no sea bromo; y con la condición adicional de que cuando R, R' y R'' son hidrógeno y q es cero, y R^a es $-COOH$ (p es cero) o $-WR^8$ (p es uno) y W es oxígeno y R^8 es hidrógeno, entonces se produzca al menos uno de los siguientes:

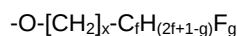
1) R^1 es flúor, bromo, yodo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, aminoacilo, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, y $-XR^6$ en el que X es oxígeno, $-S(O)_n-$ o $-NR^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo; o

2) R^2 es alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, flúor, bromo, yodo, ciano, $-XR^6$ en el que X es oxígeno, $-S(O)_n-$ o $-NR^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo, con la condición de que:

a) cuando R^2 es alquilo sustituido, dicho sustituyente no incluye trifluorometilo;

b) $-XR^6$ no es alcoxi; y

c) cuando $-XR^6$ es alcoxi sustituido, dicho sustituyente no incluye bencilo o bencilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_5) y alcoxi (C_1-C_5) o no incluye un sustituyente fluoroalcoxi de la fórmula:



en la que x es cero o uno; f es un número entero de 1 a 5; y g es un número entero de 1 a $(2f + 1)$; o

3) R^3 es alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, bromo, yodo, $-XR^6$ en el que X es oxígeno, $-S(O)_n-$ o $-NR^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo, con la condición de que:

a) cuando R^3 es alquilo sustituido, dicho sustituyente no incluye trifluorometilo;

b) $-XR^6$ no es alcoxi; y

c) cuando $-XR^6$ es alcoxi sustituido, dicho sustituyente no incluye bencilo o bencilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_5) y alcoxi (C_1-C_5) o no incluye un sustituyente fluoroalcoxi de la fórmula:



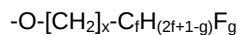
en la que x es cero o uno; f es un número entero de 1 a 5; y g es un número entero de 1 a $(2f + 1)$; o

4) R^4 es yodo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-XR^6$ en el que X es oxígeno, $-S(O)_n$ o $-NR^7$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo, con la condición de que:

a) cuando R^4 es alquilo sustituido, dicho sustituyente no incluye trifluorometilo;

b) $-XR^6$ no es alcoxi; y

c) cuando $-XR^6$ es alcoxi sustituido, dicho sustituyente no incluye un sustituyente fluoroalcoxi de la fórmula:



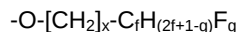
en la que x es cero o uno; f es un número entero de 1 a 5; y g es un número entero de 1 a $(2f + 1)$; o

5) R^5 es yodo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-XR^6$ en el que X es oxígeno, $-S(O)_n$ o $-NR^7$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo, con la condición de que:

a) cuando R^5 es alquilo sustituido, dicho sustituyente no incluye trifluorometilo;

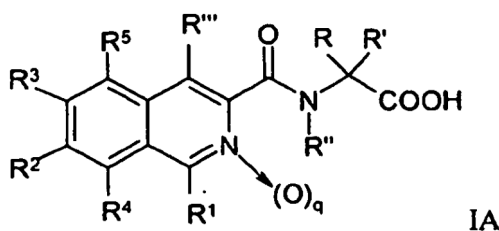
b) $-XR^6$ no es alcoxi; y

c) cuando $-XR^6$ es alcoxi sustituido, dicho sustituyente no incluye un sustituyente fluoroalcoxi de la fórmula:



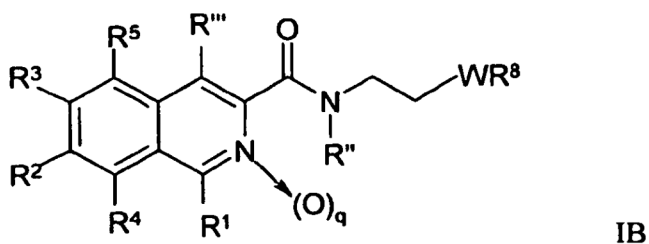
en la que x es cero o uno; f es un número entero de 1 a 5; y g es un número entero de 1 a $(2f + 1)$.

En una realización alternativa, los compuestos de fórmula I se representan por la fórmula IA:



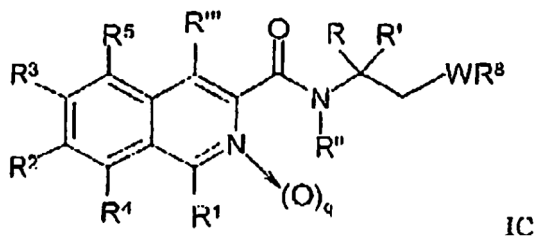
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R , R' , R'' , R''' y q son como se han definido anteriormente; y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

En otra realización alternativa, los compuestos de fórmula I se representan por la fórmula IB:



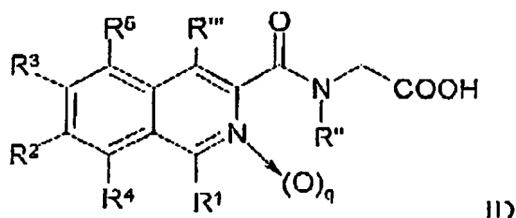
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R , R' , R'' , R''' , WR^8 y q son como se han definido anteriormente; y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

En otra realización alternativa, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula IC:



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R , R' , R'' , R''' , WR^8 y q son como se han definido anteriormente; y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

Aún en otra realización alternativa, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula ID:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R , R' , R'' , R''' y q son como se han definido anteriormente; y

10 sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

En otras realizaciones, la invención se refiere a compuestos representados por las fórmulas IIA, IIB, IIC y IID, en las que dichas fórmulas se definen más adelante.

Realizaciones Preferidas

15 En los compuestos de fórmulas I, IA, IB, IC y ID, preferentemente R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquiltio, aminoacilo, arilo, amino sustituido, heteroarilo, heteroarilo, $-S(O)_n$ -arilo, $-S(O)_n$ -arilo sustituido, $-S(O)_n$ -heteroarilo y $-S(O)_n$ -heteroarilo sustituido, en los que n es cero, uno o dos. Más preferentemente, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

20 (3-metoxifenil)sulfanilo;
(4-clorofenil)sulfanilo;
(4-metilfenil)sulfanilo;
2-fluorofenoxi;
2-metoxifenoxi;
(2-metoxifenil)sulfanilo;
3-fluorofenoxi;
25 3-metoxifenoxi;
4-(metilcarbonilamino)fenoxi;
4-(metilsulfonamido)fenoxi;
4-fluorofenoxi;
4-metoxifenoxi;
30 4-metoxifenilsulfanilo;
4-metilfenilo;
bromo;
cloro;
dimetilaminometilo;
35 etoxi;
etilsulfanilo;
hidrógeno;

- isopropilo;
 metoxi;
 metoximetilo;
 metilo;
 5 *N,N*-dimetilaminocarbonilo;
 naft-2-iloxi;
 naftilsulfanilo;
 fenoxi;
 fenilo;
 10 fenilamino;
 fenilsulfinilo;
 fenilsulfanilo;
 piridin-2-iloxi;
 piridin-2-ilo; y
 15 piridin-2-ilsulfanilo.

En los compuestos de fórmulas I, IA, IB, IC y ID, R^2 se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en amino sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, halo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, -S(O)_n-arilo, -S(O)_n-arilo sustituido, -S(O)_n-cicloalquilo, en los que n es cero, uno o dos, aminocarbonilamino, heteroariloxi y cicloalquilo. Más preferentemente, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 (4-metoxi)fenilsulfonilamino;
 2,6-dimetilfenoxi;
 3,4-difluorofenoxi;
 3,5-difluorofenoxi;
 3-cloro-4-fluorofenoxi;
 25 3-metoxi-4-fluorofenoxi;
 3-metoxi-5-fluorofenoxi;
 4-(metilsulfonamido)fenoxi;
 4-(fenilsulfonamido)fenoxi;
 4-CF₃-O-fenoxi;
 30 4-CF₃-fenoxi;
 4-clorofenoxi;
 4-fluorofenoxi;
 4-(4-fluorofenoxi)fenoxi;
 4-metoxifenoxi;
 35 4-nitrofenoxi;
 benciloxi;
 bromo;
 butoxi;
 CF₃;
 40 cloro;
 ciclohexiloxi;
 ciclohexilsulfanilo;
 ciclohexilsulfonilo;
 flúor;
 45 hidrógeno;
 yodo;
 isopropoxi;
 metilo;
 fenoxi;
 50 fenilo;
 fenilsulfanilo;
 fenilsulfinilo;
 fenilsulfonilo;
 fenilurea;
 55 piridin-1-ilsulfanilo;
 piridin-3-iloxi; y
 piridin-4-ilsulfanilo.

- En los compuestos de fórmulas I, IA, IB, IC y ID, R^3 se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en: ariloxi sustituido, alcoxi sustituido, alcoxi, alquilo sustituido, alquilo, amino, cicloalquilo, hidrógeno, halo, arilo, -S(O)_n-arilo, -S(O)_n-arilo sustituido, -S(O)_n-heteroarilo y -S(O)_n-heteroarilo sustituido, en los que n es cero, uno o dos, aminocarbonilamino y heteroariloxi. Más preferentemente, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

amino;
 (4-metil)fenilsulfonilaminofenoxi;

- 5 3,4-difluorofenoxi;
3,5-difluorofenoxi;
3-fluoro-5-metoxi-fenoxi;
3-cloro-4-fluorofenoxi
4-CF₃-O-fenoxi;
4-CF₃-fenoxi;
4-clorofenoxi;
4-fluorofenoxi;
4-(4-fluorofenoxi)fenoxi;
10 4-metoxifenoxi;
benciloxi;
bromo;
butoxi;
CF₃;
15 cloro;
ciclohexiloxi;
hidrógeno;
yodo;
isopropoxi;
20 fenoxi;
fenilo;
fenilsulfanilo;
fenilsulfonilo;
fenilsulfinilo;
25 fenilurea;
piridin-1-ilsulfanilo;
piridin-3-iloxi; y
piridin-4-ilsulfanilo.

30 Como alternativa, R² y R³, combinados con los átomos de carbono colgantes de los mismos, se juntan para formar un grupo arilo. Preferentemente, el grupo arilo es fenilo.

En los compuestos de fórmulas I, IA, IB, IC y ID, R⁴ se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en: arilitio sustituido, halo, hidrógeno, alquilo sustituido y arilo.

Más preferentemente, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 35 4-clorofenilsulfanilo;
cloro;
hidrógeno;
metoximetilo; y
fenilo.

40 En los compuestos de fórmulas I, IA, IB, IC y ID, R⁵ es preferentemente hidrógeno o arilo. Más preferentemente, R⁵ es hidrógeno o fenilo.

45 En los compuestos de fórmulas IA y IC, R se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, arilo y alquilo. Más preferentemente, R se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, hidrógeno, deuterio y metilo. En los compuestos de fórmulas I, IA y IC, R' se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo, alquilo sustituido y amino sustituido. Más preferentemente, R' se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 50 4-aminobutilo;
4-hidroxibencilo;
bencilo;
carboximetilo;
deuterio;
hidroximetilo;
imidazol-4-ilmetilo;
isopropilo;
metilo; y
55 propilo.

Como alternativa, R, R' y el átomo de carbono colgante del mismo se juntan para formar un cicloalquilo y más preferentemente ciclopropilo.

En los compuestos de fórmulas I, IA y IC, R'' es preferentemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido. Más

preferentemente, R" es hidrógeno, metilo o carboxilmetilo (-CH₂C(O)OH). Como alternativa, R', R" y el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno respectivamente colgantes de los mismos se juntan para formar un grupo heterocíclico y más preferentemente pirrolidinilo.

- 5 En los compuestos de fórmulas I, IA, IB, IC y ID, preferentemente R''' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, tiol, aciloxi y arilo. Preferentemente, R''' se selecciona entre el grupo que consiste en:

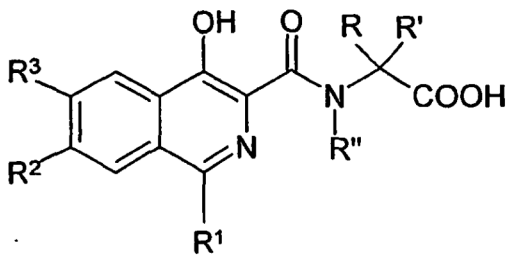
- 10 hidroxilo;
benciloxi;
etoxi;
tiol;
metoxi;
metilcarboniloxi; y
fenilo.

- 15 En los compuestos de fórmulas I, IB y IC, WR⁸ se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en amino, amino sustituido, aminoacilo, hidroxilo y alcoxi. Más preferentemente, WR⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- amino;
dimetilamino; hidroxilo; metoxi; y metilcarbonilamino.

- 20 Los compuestos representativos de la presente solicitud se presentan en las Tablas A-D, en las que dichas letras de la tabla corresponden a las letras de la fórmula (es decir, los compuestos representativos de fórmula IA están en la Tabla A).

Tabla A

						
Nº	R ¹	R ²	R ³	R	R'	R''
1	Cl	H	benciloxi	H	metilo	H
2	Cl	H	H	H	hidroximetilo	H
3	Cl	H	H	H	hidroximetilo	H
4	Cl	H	isopropoxi	H	hidroximetilo	H

(cont.)

N°	R ¹	R ²	R ³	R	R'	R''
5	Cl	H	isopropoxi	H	hidroximetilo	H
6	Cl	isopropoxi	H	H	hidroximetilo	H
7	Cl	isopropoxi	H	H	hidroximetilo	H
8	Cl	H	H	metilo	metilo	H
9	Cl	H	isopropoxi	metilo	metilo	H
10	Cl	H	H	H	imidazol-4-ilmetilo	H
11	Cl	H	H	H	imidazol-4-ilmetilo	H
12	Cl	H	H	H	isopropilo	H
13	Cl	H	H	H	isopropilo	H
14	Cl	H	isopropoxi	H	isopropilo	H
15	Cl	H	isopropoxi	H	isopropilo	H
16	Cl	isopropoxi	H	H	isopropilo	H
17	Cl	isopropoxi	H	H	isopropilo	H
18	Cl	H	benciloxi	H	isopropilo	H
19	Cl	H	H	H	bencilo	H
20	Cl	H	H	H	bencilo	H
21	Cl	H	isopropoxi	H	bencilo	H
22	Cl	H	isopropoxi	H	bencilo	H
23	Cl	isopropoxi	H	H	bencilo	H
24	Cl	isopropoxi	H	H	bencilo	H
25	Cl	H	H	H	4-hidroxibencilo	H
26	Cl	H	H	H	4-hidroxibencilo	H
27	Cl	H	isopropoxi	H	4-hidroxibencilo	H
28	Cl	H	isopropoxi	H	4-hidroxibencilo	H
29	Cl	isopropoxi	H	H	4-hidroxibencilo	H
30	Cl	isopropoxi	H	H	4-hidroxibencilo	H
31	Cl	H	isopropoxi	H	propilo	H
32	Cl	H	isopropoxi	H	propilo	H
33	Cl	H	H	H	R' y R'' y el átomo de carbono y nitrógeno respectivamente colgantes a los que está unido R'' se juntan para formar un pirrolidinilo	~

(cont.)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R	R'	R''
34	Cl	H	H	H	R' y R'' y el átomo de carbono y nitrógeno respectivamente colgantes a los que está unido R'' se juntan para formar un pirrolidinilo	--
35	Cl	H	isopropoxi	H	R' y R'' y el átomo de carbono y nitrógeno respectivamente colgantes a los que está unido R'' se juntan para formar un pirrolidinilo	--
36	Cl	H	isopropoxi	H	R' y R'' y el átomo de carbono y nitrógeno respectivamente colgantes a los que está unido R'' se juntan para formar un pirrolidinilo	-
37	Cl	H	H	H	4-aminobutilo	H
38	Cl	H	H	H	4-aminobutilo	H
39	Cl	H	isopropoxi	H	4-aminobutilo	H
40	Cl	H	isopropoxi	H	4-aminobutilo	H
41	Cl	isopropoxi	H	H	4-aminobutilo	H
42	Cl	isopropoxi	H	H	4-aminobutilo	H
43	Cl	H	H	H	carboxilmetilo	H
44	Cl	H	H	H	carboxilmetilo	H
45	Cl	H	isopropoxi	H	carboxilmetilo	H
46	Cl	H	isopropoxi	H	carboxilmetilo	H
47	Cl	isopropoxi	H	H	carboxilmetilo	H
48	Cl	H	H	--	R,R' junto con el carbono al que están unidos se juntan para formar ciclopropilo	H
49	Cl	H	isopropoxi	--	R,R' junto con el carbono al que están unidos se juntan para formar ciclopropilo	H
50	Cl	H	H	D	D	H
51	Cl	H	benciloxi	H	metilo	H
52	Cl	benciloxi	H	H	metilo	H
53	Cl	benciloxi	H	H	metilo	H
54	Cl	H	H	H	metilo	H
55	Cl	H	H	H	metilo	H
56	Cl	H	isopropoxi	H	metilo	H
57	Cl	H	isopropoxi	H	metilo	H
58	Cl	isopropoxi	H	H	metilo	H
59	Cl	isopropoxi	H	H	metilo	H
60	H	4-clorofenoxi	H	H	metilo	H

(cont.)

N°	R ¹	R ²	R ³	R	R'	R''
61	H	H	4-clorofenoxi	H	metilo	H
62	H	3,4-difluorofenoxi	H	H	metilo	H
63	H	fenilsulfanilo	H	H	metilo	H
64	H	fenilsulfanilo	H	H	metilo	H
65	H	fenoxi	H	H	metilo	H
66	H	4-metoxifenoxi	H	H	metilo	H
67	H	fenilsulfonilo	H	H	metilo	H
68	metoximetilo	fenoxi	H	H	metilo	H
69	metoximetilo	fenoxi	H	H	metilo	H
70	H	fenoxi	H	H	metilo	H
71	4-clorofenilsulfanilo	H	H	H	metilo	H
72	4-clorofenilsulfanilo	H	H	H	metilo	H
73	H	3-metoxi-4-fluorofenoxi	H	H	metilo	H
74	H	ciclohexiloxi	H	H	metilo	H
75	metilo	4-fluorofenoxi	H	H	metilo	H
76	H	4-fluorofenoxi	H	H	metilo	H
77	metilo	fenoxi	H	H	metilo	H
78	metilo	fenilsulfanilo	H	H	metilo	H
79	H	4-trifluorometil-fenoxi	H	H	metilo	H

Tabla B

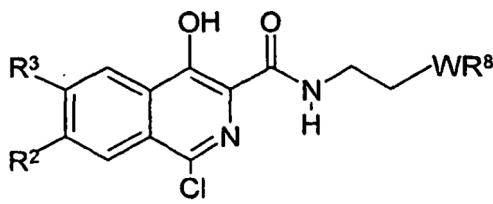
			
Nº	R ²	R ³	WR ⁸
1	H	H	metoxi
2	isopropoxi	H	amino
3	H	isopropoxi	metoxi
4	H	H	amino
5	H	H	hidroxi
6	H	isopropoxi	hidroxi
7	H	H	dimetilamino
8	H	H	metilcarbonilamino
9	H	isopropoxi	amino
10	H	isopropoxi	dimetilamino
11	isopropoxi	H	metoxi
12	isopropoxi	H	dimetilamino
13	isopropoxi	H	hidroxi

Tabla C

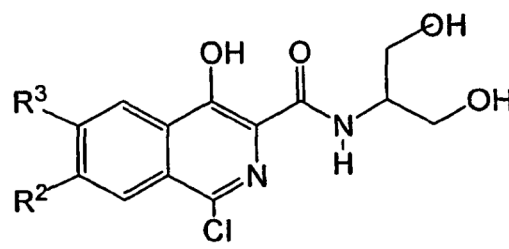
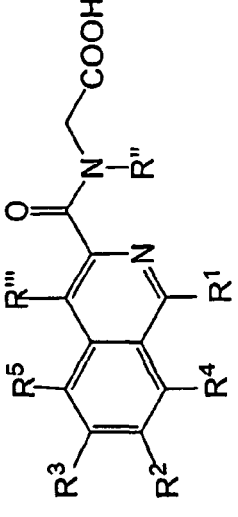
		
Nº	R ²	R ³
1	isopropoxi	H
2	H	isopropoxi
3	H	H

Tabla D

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
							
1	Br	2,6-di(CH ₃)feniloxi	H	H	H	H	OH
2	Br	butoxi	H	H	H	H	OH
3	Br	fenoxi	H	H	H	H	OH
4	Cl	Br	H	H	H	H	OH
5	Br	Cl	H	H	H	H	OH
6	Cl	I	H	H	H	H	OH
7	Cl	H	I	H	H	H	OH
8	Cl	fenoxi	H	H	H	H	OH
9	Cl	fenilsulfanilo	H	H	H	H	OH
10	Br	-CF ₃	H	H	H	H	OH
11	Br	H	fenoxi	H	H	H	OH
12	Cl	H	H	fenilo	H	H	OH
13	Cl	2,6-di(CH ₃)feniloxi	H	H	H	H	OH
14	Br	H	CF ₃	H	H	H	OH

(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
15	Br	Br	H	H	H	H	OH
16	Br	fenilsulfanilo	H	H	H	H	OH
17	Cl	H	fenilsulfanilo	H	H	H	OH
18	4-metoxifenil-sulfanilo	H	H	H	H	H	OH
19	Br	H	H	fenilo	H	H	OH
20	Cl	fenilo	H	H	H	H	OH
21	Br	H	H	H	H	H	OH
22	Br	metilo	H	H	H	H	OH
23	Br	H	butoxi	H	H	H	OH
24	Br	H	Cl	H	H	H	OH
25	Cl	H	fenoxi	H	H	H	OH
26	Br	H	fenoxi	H	H	H	OH
27	H	I	H	H	H	H	OH
28	Br	fenilo	H	H	H	H	OH
29	Br	H	fenilo	H	H	H	OH
30	etilsulfanilo	H	H	H	H	H	OH
31	fenoxi	H	H	H	H	H	OH
32	H	H	fenilo	H	H	H	OH
33	Br	H	H	H	fenilo	H	OH

(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
34	Br	F	H	H	H	H	OH
35	H	2,6-di(CH ₃)feniloxi	H	H	H	H	OH
36	Cl	H	fenilo	H	H	H	OH
37	H	fenoxi	H	H	H	H	OH
38	H	fenilsulfanilo	H	H	H	H	OH
39	H	fenilo	H	H	H	H	OH
40	H	H	fenoxi	H	H	H	OH
41	H	H	fenilsulfanilo	H	H	H	OH
42	H	H	H	fenilo	H	H	OH
43	Cl	H	H	H	fenilo	H	OH
44	H	H	H	H	fenilo	H	OH
45	Cl	F	H	H	H	H	OH
46	H	F	H	H	H	H	OH
47	H	H	Br	H	H	H	OH
48	H	R ² /R ³ = fenilo	-	H	H	H	OH
49	Br	H	benciloxi	H	H	metilo	OH
50	Cl	H	H	H	H	metilo	OH
51	Cl	H	isopropoxi	H	H	metilo	OH
52	Cl	isopropoxi	H	H	H	metilo	OH
53	Cl	H	H	H	H	CH ₂ COOH	OH

(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
54	Cl	H	isopropoxi	H	H	CH ₂ COOH	OH
55	naft-2-iloxi	H	H	H	H	H	OH
56	piridin-3-iloxi	H	H	H	H	H	OH
57	4-metoxifenoxi	H	H	H	H	H	OH
58	3-metoxifenoxi	H	H	H	H	H	OH
59	3-fluorofenoxi	H	H	H	H	H	OH
60	4-fluorofenoxi	H	H	H	H	H	OH
61	2-fluorofenoxi	H	H	H	H	H	OH
62	2-metoxifenoxi	H	H	H	H	H	OH
63	4-(metilcarbonilamino)fenoxi	H	H	H	H	H	OH
64	4-(metilsulfonamido)fenoxi	H	H	H	H	H	OH
65	fenilamino	H	H	H	H	H	OH
66	H	H	piridin-3-iloxi	H	H	H	OH
67	H	piridin-3-iloxi	H	H	H	H	OH
68	Cl	H	H	H	H	H	metoxi
69	Cl	H	H	H	H	H	etoxi
70	metoxi	H	H	H	H	H	OH
71	etoxi	H	H	H	H	H	OH
72	fenil	H	H	H	H	H	metil-carboniloxi
73	fenil	H	H	H	H	H	OH

(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
74	etoxi	H	H	H	H	H	fenilo
75	Cl	H	H	H	H	H	fenilo
76	H	H	H	H	H	H	fenilo
77	metilo	H	H	H	H	H	OH
78	metoximetilo	H	H	H	H	H	OH
79	N,N-dimetilaminocarbonilo	H	H	H	H	H	OH
80	metilo	H	fenoxi	H	H	H	OH
81	metilo	fenoxi	H	H	H	H	OH
82	metilo	fenoxi	H	H	H	H	benciloxi
83	metilo	fenoxi	H	H	H	H	etoxi
84	N,N-dimetilaminocarbonilo	fenoxi	H	H	H	H	OH
85	metoximetilo	fenoxi	H	H	H	H	OH
86	4-metilfenilo	H	H	H	H	H	OH
87	metilo	4-fluoro fenoxi	H	H	H	H	OH
88	Cl	4-metoxifenoxi	H	H	H	H	OH
89	H	4-metoxifenoxi	H	H	H	H	OH
90	Cl	H	4-metoxi-fenoxi	H	H	H	OH
91	H	H	4-metoxi-fenoxi	H	H	H	OH
92	Cl	4-CF ₃ -fenoxi	H	H	H	H	OH
93	H	4-CF ₃ -fenoxi	H	H	H	H	OH

(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
94	Cl	H	4-CF ₃ -fenoxi	H	H	H	OH
95	H	H	4-CFg-fenoxi	H	H	H	OH
96	Cl	4-fluorofenoxi	H	H	H	H	OH
97	H	4-fluorofenoxi	H	H	H	H	OH
98	Cl	H	4-fluoro-fenoxi	H	H	H	OH
99	H	H	4-fluoro-fenoxi	H	H	H	OH
100	H	piridin-4-ilsulfanilo	H	H	H	H	OH
101	H	H	piridin-4-ilsulfanilo	H	H	H	OH
102	H	fenilsulfonilo	H	H	H	H	OH
103	H	fenilsulfonilo	H	H	H	H	OH
104	H	H	fenilsulfonilo	H	H	H	OH
105	H	H	fenilsulfonilo	H	H	H	OH
106	H	H	amino	H	H	H	OH
107	H	(4-metoxi) fenilsulfonilamino	H	H	H	H	OH
108	H	fenilurea	H	H	H	H	OH
109	H	H	fenilurea	H	H	H	OH
110	fenilsulfanilo	H	H	H	H	H	OH
111	(4-clorofenil)sulfanilo	H	H	H	H	H	OH
112	(4-metilfenil)sulfanilo	H	H	H	H	H	OH
113	piridin-2-ilsulfanilo	H	H	H	H	H	OH

(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
114	(3-metoxifenil)sulfanilo	H	H	H	H	H	OH
115	2-metoxifenilsulfanilo	H	H	H	H	H	OH
116	naftilsulfanilo	H	H	H	H	H	OH
117	fenilsulfínilo	H	H	H	H	H	OH
118	fenilsulfonilo	H	H	H	H	H	OH
119	H	piridin-2-ilsulfanilo	H	H	H	H	OH
120	H	H	piridin-2-ilsulfanilo	H	H	H	OH
121	Cl	fenoxi	fenoxi	H	H	H	OH
122	H	fenoxi	fenoxi	H	H	H	OH
123	H	H	(4-metil)fenil-SO ₂ -NH-fenoxi	H	H	H	OH
124	H	4-nitrofenoxi	H	H	H	H	OH
125	H	fenoxi	H	H	H	H	tiol
126	H	CF ₃	H	H	H	H	tiol
127	H	4-(fenilsulfonamido)fenoxi	H	H	H	H	OH
128	H	4-(metilsulfonamido)fenoxi	H	H	H	H	OH
129	H	4-clorofenoxi	H	H	H	H	OH
130	H	H	4-cloro-fenoxi	H	H	H	OH
131	H	H	3-fluoro-5-metoxi-fenoxi	H	H	H	OH
132	H	3-metoxi-5-fluorofenoxi	H	H	H	H	OH
133	H	3,4-difluorofenoxi	H	H	H	H	OH

(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
134	H	H	3,4-difluoro-fenoxi	H	H	H	OH
135	H	4-CF ₃ -O-fenoxi	H	H	H	H	OH
136	H	H	4-CF ₃ -O- fenoxi	H	H	H	OH
137	H	3,5-difluorofenoxi	H	H	H	H	OH
138	H	H	3,5-difluorofenoxi	H	H	H	OH
139	H	4-(4-fluorofenoxi)fenoxi	H	H	H	H	OH
140	H	H	4-(4-fluorofenoxi)fenoxi	H	H	H	OH
141	H	3-cloro-4-fluorofenoxi	H	H	H	H	OH
142	H	H	3-cloro-4-fluorofenoxi	H	H	H	OH
143	metil	4-clorofenoxi	H	H	H	H	OH
144	metil	H	4-clorofenoxi	H	H	H	OH
145	metil	3,5-difluorofenoxi	H	H	H	H	OH
146	metil	4-metoxifenoxi	H	H	H	H	OH
147	metilo	H	4-metoxifenoxi	H	H	H	OH
148	H	H	ciclohexiloxi	H	H	H	OH
149	H	ciclohexiloxi	H	H	H	H	OH
150	metilo	ciclohexiloxi	H	H	H	H	OH
151	H	ciclohexilsulfanilo	H	H	H	H	OH
152	H	ciclohexilsulfonilo	H	H	H	H	OH
153	isopropilo	H	H	H	H	H	OH

(continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
154	piridin-2-ilo	H	H	H	H	H	OH
155	etilo	fenoxi	H	H	H	H	OH
156	dimetilaminometilo	fenilsulfanilo	H	H	H	H	OH
157	metilo	fenilsulfanilo	H	H	H	H	OH
158	metilo	4-trifluorometilfenoxi	H	H	H	H	OH

Los compuestos incluidos dentro del ámbito de la presente invención incluyen, por ejemplo, los que se indican a continuación:

- Ácido {[4-hidroxi-1-(naftalen-2-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 5 Ácido {[4-hidroxi-1-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-(3-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-(3-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-(2-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 10 Ácido {[4-hidroxi-1-(2-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-(4-acetilamino-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-(4-metanosulfonilamino-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-fenilamino-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 15 Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-4-metoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-4-etoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-metoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-etoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 20 Ácido {[4-acetoxi-1-fenil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-fenil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-etoxi-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-fenil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 25 Ácido {[4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-metoximetil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-metil-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 30 Ácido {[4-benciloxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-etoxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-p-tolil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 35 Ácido {[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

- Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 5 Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-6-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 10 Ácido {[6-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6-(piridin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 15 Ácido {[6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[6-Amino-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-bencenosulfonilamino)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-(3-fenil-ureido)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 20 Ácido {[4-hidroxi-6-(3-fenil-ureido)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-p-tolilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-(piridin-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 25 Ácido {[4-hidroxi-1-(3-metoxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-(2-metoxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-(naftalen-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 30 Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6-(piridin-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[(-cloro-4-hidroxi-6,7-difenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6,7-difenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-[4-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenoxi]-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 35 Ácido {[4-hidroxi-7-(4-nitro-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-mercapto-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

- Ácido {[7-(4-bencenosulfonilamino-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metanosulfonilamino-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 5 Ácido {[6-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[4-hidroxi-7-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 10 Ácido {[4-hidroxi-6-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido 2-(S)-{[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido 2-(S)-{[6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido 2-{[7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido 2-(S)-{[4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 15 Ácido 2-(R)-{[4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido 2-(R)-{[4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido 2-(S)-{[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido 2-(S)-{[7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido (R)-2-{[4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 20 Ácido (S)-2-{[4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido (S)-2-{[4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido (S)-2-{[1-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido (R)-2-{[1-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
 Ácido {[4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 25 Ácido {[4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[1-bromo-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 30 Ácido {[4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 35 Ácido {[1-bromo-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[1-cloro-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

- Ácido {[1-bromo-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido [(1-bromo-7-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-6-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- 5 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(4-hidroxi-1-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1,7-dibromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(7-bromo-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(6-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- 10 Ácido [(1-bromo-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-benzo[g]isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- 15 Ácido [(4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- 20 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- 25 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-etilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-(4-metoxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- 30 Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(4-hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-7-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-6-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- 35 Ácido [(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético;

- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético;
- Ácido [carboximetil-(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [carboximetil-(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- (2-Amino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (sal del ácido trifluoroacético);
- 5 (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Dimetilaminoetil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Acetilamino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- 10 (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Amino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (sal del ácido trifluoroacético);
- (2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Amino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (sal del ácido trifluoroacético);
- (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- 15 (2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- Ácido (S)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxipropiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxipropiónico;
- 20 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico;
- Ácido 2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico;
- 25 Ácido 2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico (sal del ácido trifluoroacético);
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico (sal del ácido trifluoroacético);
- 30 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- 35 Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (S)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico;

- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico;
- 5 Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- 10 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-pentanoico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-pentanoico;
- Ácido (R)-1-(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- 15 Ácido (S)-1-(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- Ácido (R)-1-(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- Ácido (S)-1-(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- Ácido (R)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico (sal del ácido trifluoroacético);
- Ácido (S)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico (sal del ácido trifluoroacético);
- 20 Ácido (R)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico; sal del ácido trifluoroacético;
- Ácido (S)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico (sal del ácido trifluoroacético);
- Ácido (R)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico; sal del ácido trifluoroacético;
- 25 Ácido (S)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico (sal del ácido trifluoroacético);
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico;
- 30 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico;
- Ácido 1-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico;
- Ácido 1-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico;
- 35 Ácido dideutero-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido (R)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;

- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
 Ácido (S)-2-[(6-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
 Ácido (R)-2-[6-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
 5 Ácido (S)-2-[(7-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
 Ácido (R)-2-[(7-Isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]propiónico;
 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico;
 10 Ácido {[7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[6-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[7-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[7-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 15 Ácido {[6-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido (S)-2-[[7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico;
 Ácido 2-(S)-[[7-(ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
 Ácido 2-(S)-[[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico;
 Ácido 2-(S)-[[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico;
 20 Ácido 2-(S)-[[4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
 Ácido 2-(S)-[[4-hidroxi-1-metil-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
 Ácido 2-(S)-[[4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico;
 Ácido {[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 25 Ácido {[7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[6-(ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido {[7-(ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 30 Ácido {[7-(ciclohexiloxi-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido {[7-(ciclohexilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido {[7-(ciclohexanosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido {[4-hidroxi-1-isobutil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido {[4-hidroxi-1-piridin-2-il-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 35 Ácido {[1-etil-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido {[1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido {[4-hidroxi-1-metil-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;

Ácido {[4-hidroxi-1-metil-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético; y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

En otra realización más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una mezcla de dichos compuestos.

También se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en procedimientos para el tratamiento, prevención o pretratamiento de una afección mediada, al menos en parte, por HIF y/o EPO. El procedimiento comprende administrar a un paciente mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la estructura de fórmula I anterior. Una realización adicional de la presente invención proporciona un procedimiento *in vitro* para inhibir la actividad enzima hidroxilasa que modifica la subunidad alfa del factor inducible por hipoxia. La presente invención también contempla una composición que comprende el compuesto de fórmula 1 o una mezcla de compuestos de fórmula 1 junto con al menos un agente terapéutico adicional. Preferentemente, el agente terapéutico adicional es eritropoyetina.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina en contra, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado al comúnmente entendido por un experto habitual en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Aunque puede usarse cualquiera de los procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento para la realización práctica o ensayo de la presente invención, los procedimientos, dispositivos y materiales preferidos se describen a continuación. Todas las publicaciones citadas en el presente documento tienen la finalidad de describir y divulgar las metodologías, reactivos y herramientas descritas en las publicaciones que podrían usarse junto con la invención. En el presente documento nada debe interpretarse como una admisión de que la invención no de derecho a preceder dicha divulgación en virtud de la técnica anterior.

La realización práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otra manera, procedimientos convencionales de química, bioquímica, biología molecular, biología celular, genética, inmunología y farmacología, dentro de la experiencia en la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía. (Véase, por ejemplo, Gennaro, A.R., ed. (1990) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Co.; Colowick, S. y col., eds., Methods In Enzymology, Academic Press, Inc.; Handbook of Experimental Immunology, vols. I-IV (D.M. Weir y C. C. Black well, eds., 1986, Blackwell Scientific Publications); Maniatis, T. y col., eds. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª ed. vols. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. y col., eds. (1999) Short Protocols in Molecular Biology, 4ª edición, John Wiley & Sons; Ream y col., eds. (1998) Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, Academic Press); PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2ª ed. (Newtou & Graham eds., 1997, Springer Verlag)).

El término "anemia", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier anomalía en la hemoglobina o eritrocitos que conduce a niveles de oxígeno reducidos en sangre. La anemia puede asociarse con producción, procesamiento o función de eritrocitos y/o hemoglobina anómala. El término anemia se refiere a cualquier reducción en el número de células sanguíneas rojas y/o nivel de hemoglobina en sangre con respecto a niveles normales de sangre.

La anemia puede surgir debido a afecciones tales como enfermedad renal aguda o crónica, infecciones, inflamación, cáncer, radiación, toxinas, diabetes y cirugía. Las infecciones pueden deberse, por ejemplo, a virus, bacterias y otros parásitos, etc. La inflamación puede deberse a infección, trastornos autoinmunes, tales como artritis reumatoide, etc. La anemia también puede asociarse con pérdida de sangre debido, por ejemplo, a úlcera estomacal, úlcera duodenal, hemorroides, cáncer de estómago o de intestino grueso, traumatismo, lesión, procedimientos quirúrgicos, etc. La anemia se asocia también con terapia por radiación, quimioterapia y diálisis renal. La anemia también se asocia con pacientes infectados por VIH sometidos a tratamiento con azidotimidina (zidovudina) u otros inhibidores de transcriptasa inversa y puede desarrollar cáncer en pacientes sometidos a quimioterapia, por ejemplo con agentes quimioterapéuticos que contienen cisplatino cíclico o sin cisplatino. La anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos son enfermedades asociadas con disfunción de la médula ósea que dan como resultado la producción disminuida de eritrocitos. Adicionalmente, la anemia puede producirse por eritrocitos o hemoglobina defectuosos o anómalos tales como trastornos que incluyen anemia microcítica, anemia hipocrómica, etc. La anemia puede producirse por trastornos en el transporte, procesamiento y utilización del hierro, véase, por ejemplo anemia sideroblástica, etc.

Los términos "trastornos, enfermedades y afecciones" se usan exclusivamente y se refieren a cualquier afección que se desvíe de lo normal.

Las expresiones "afecciones anémicas" y "trastornos anémicos" se refieren a cualquier afección, enfermedad o trastorno asociado con anemia. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, los trastornos indicados anteriormente. Los trastornos anémicos incluyen adicionalmente, pero sin limitación, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune, trasplante de médula ósea, síndrome de Churg-Strauss, anemia de Diamond Blackfan, anemia de Fanconi, síndrome de Felty, enfermedad de huésped contra injerto, trasplante de célula madre

hematopoyética, síndrome urémico hemolítico, síndrome mielodisplásico, hemoglobinuria paroxística nocturna, oste mielofibrosis, pancitopenia, aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura de Schoenlein-Henoch, anemia sideroblástica, anemia refractaria con exceso de blastos, artritis reumatoide, síndrome de Shwachman, enfermedad de células falciformes, talasemia mayor, talasemia menor, púrpura trombocitopénica, etc.

- 5 La expresión "afecciones asociadas con eritropoyetina", se usa inclusivamente y se refiere a cualquier afección asociada con modulación de eritropoyetina inapropiada, anómala o por debajo de lo normal. Las afecciones asociadas con eritropoyetina incluyen cualquier afección en la que un aumento en el nivel de EPO proporcionaría beneficio terapéutico. Los niveles de eritropoyetina asociados con dichas afecciones pueden determinarse mediante cualquier medición aceptada y utilizada por los expertos en la técnica. Las afecciones asociadas con eritropoyetina
10 incluyen afecciones anémicas tales como las descritas anteriormente.

Las afecciones asociadas a eritropoyetina incluyen adicionalmente trastornos y/o lesiones neurológicas, que incluyen casos de ictus, traumatismo, epilepsia, enfermedad neurodegenerativa y similares, en las que la eritropoyetina puede proporcionar un efecto neuroprotector. Las enfermedades neurodegenerativas que contempla la invención incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y similares.

- 15 El término "eritropoyetina" se refiere a cualquier eritropoyetina recombinante o de origen natural que incluye, *por ejemplo*, eritropoyetina humana (Nº de Acceso a GenBank AAA52400; Lin y col. (1985) Proc Natl Acad. Sci USA 82: 7580-7584), eritropoyetina recombinante humana EPOETIN (Amgen, Inc., Thousand Oaks CA), eritropoyetina recombinante humana ARANESP (Amgen), eritropoyetina recombinante humana PROCRT (Ortho Biotech Products, L.P., Raritan NJ), etc.

- 20 El término "FIH α " se refiere a la subunidad alfa de la proteína del factor inducible por hipoxia. La FIH α puede ser cualquier proteína de ser humano o de otro mamífero, o fragmento de la misma, que incluye FIH-1 α (Nº de Acceso a GenBank Q16665), FIH-2 α (Nº de Acceso a GenBank AAB41495) y FIH-3 α (Nº de Acceso a GenBank AAD22668); FIH-1 α murina (Nº de Acceso a GenBank Q61221), FIH-2 α (Nº de Acceso a GenBank BAA20130 y AAB41496) y FIH-3 α (Nº de Acceso a GenBank AAC72734); FIH-1 α de rata (Nº de Acceso a GenBank CAA70701), FIH-2 α (Nº de
25 Acceso a GenBank CAB96612) y FIH-3 α (Nº de Acceso a GenBank CAB96611); y FIH-1 α bovina (Nº de Acceso a GenBank BAA78675). La FIH α también puede ser cualquier proteína que no sea de mamífero o fragmento del mismo, que incluye FIH-1 α de *Xenopus laevis* (Nº de Acceso a GenBank CAB96628), FIH-1 α de *Drosophila melanogaster* (Nº de Acceso a GenBank JC4851) y FIH-1 α de pollo (Nº de Acceso a GenBank BAA34234). Las secuencias del gen de FIH-1 α también pueden obtenerse por técnicas de clonación rutinarias, por ejemplo, usando
30 toda o parte de una secuencia del gen de FIH α descrito anteriormente como una sonda para recuperar y determinar la secuencia de un gen de FIH α en otras especies.

- Un fragmento de FIH α incluye cualquier fragmento que conserve al menos una característica funcional o estructural de FIH α . Los fragmentos de FIH α incluyen, por ejemplo, las regiones definidas por la FIH-1 α humana de 401 a 603 aminoácidos (Huang y col., anteriormente), de 531 a 575 aminoácidos (Jiang y col. (1997) J Biol. Chem 272: 19253-19260), de 556 a 575 aminoácidos (Tanimoto y col., anteriormente), de 557 a 571 aminoácidos (Srinivas y col. (1999) Biochem Biophys Res. Commun 260:557-561) y de 556 a 575 aminoácidos (Ivan y Kaelin (2001) Science 292: 464-468). Adicionalmente, los fragmentos de FIH α incluyen cualquier fragmento que contiene al menos una aparición del
35 motivo LXXLAP, por ejemplo, como ocurre en la secuencia natural FIH-1 α humana en L₃₉₇TLLAP y L₅₅₉EMLAP.

- Las expresiones "secuencia de aminoácidos" o "polipéptido", como se usa en el presente documento, se refieren, *por ejemplo*, a FIH α y fragmentos del mismo, que contempla una secuencia de oligopéptido, péptido o proteína o a un fragmento de cualquiera de estos y a moléculas de origen natural o sintéticas. "Fragmentos" puede referirse a cualquier parte de una secuencia que conserve al menos una característica estructural o funcional de la proteína. Los fragmentos inmunogénicos o fragmentos antigénicos son fragmentos de polipéptidos, preferentemente, fragmentos de aproximadamente cinco a quince aminoácidos de longitud, que conservan al menos una actividad
45 biológica o inmunológica. Cuando se usa "secuencia de aminoácidos" se refiere a la secuencia polipeptídica de una molécula de proteína de origen natural", la expresión "secuencia de aminoácidos" y similar no pretende limitar la secuencia de aminoácidos a la secuencia natural completa asociada con la molécula de proteína indicada anteriormente.

- La expresión "proteínas relacionadas", como se usa en el presente documento, por ejemplo, para referirse a proteínas relacionadas con prolil hidroxilasas del FIH α , incluye otras enzimas 2-oxoglutarato dioxigenasas, especialmente los miembros de la familia que requieren de manera similar Fe²⁺, 2-oxoglutarato y oxígeno para mantener la actividad hidroxilasa. Dichas enzimas incluyen, pero sin limitación, *por ejemplo*, lisil hidroxilasa de procolágeno, prolil 4-hidroxilasa de procolágeno y factor de inhibición de FIH (FIF), una asparaginil hidrolasa responsable de la regulación de la transactivación del FIH α (Nº de Acceso a GenBank AAL27308; Mahon y col. (2001) Genes Dev 15: 2675-2686; Lando y col. (2002) Science 295: 858-861; y Lando y col. (2002) Genes Dev 16: 1466-1471. Véase también Elkins y col. (2002) J Biol Chem C200644200, etc.)
55

Las expresiones "prolil hidroxilasa del FIH" y "PH FIH" se refieren a cualquier enzima que puede hidroxilar un resto de prolina en la proteína FIH. Preferentemente, el resto de prolina hidroxilado por PH FIH incluye la prolina

- 5 encontrada dentro del motivo LXXLAP, como ocurre, por ejemplo, en la secuencia natural FIH-1 α humana en L₃₉₇TLLAP y L₅₅₉EMLAP. La FIH PH incluye miembros de la familia de genes Egl-Nine (EGLN) descrita por Taylor (2001, Gene 275: 125-132), y caracterizada por Aravind y Koonin (2001, Genome Biol 2: RESEARCH 0007), Epstein y col. (2001, Cell 107: 43-54) y Bruick y McKnight (2001, Science 294: 1337-1340). Los ejemplos de enzimas FIH PH incluyen SM-20 humana (EGLN1) (Nº de Acceso a GenBank AAG33965; Dupuy y col. (2000) Genomics 69: 348-54), la isoforma 1 de EGLN2 (Nº de Acceso a GenBank CAC42510; Taylor, anteriormente), la isoforma 2 de EGLN2 (Nº de Acceso a GenBank NP_060025) y EGLN3 (Nº de Acceso a GenBank CAC42511; Taylor, anteriormente); EGLN1 de ratón (Nº de Acceso a GenBank CAC42515), EGLN2 (Nº de Acceso a GenBank CAC42511) y EGLN3 (SM-20) (Nº de Acceso a GenBank CAC42517); y SM-20 de rata (Nº de Acceso a GenBank AAA19321). Adicionalmente, la
- 10 FIH PH pueden incluir EGL-9 de *Caenorhabditis elegans* (Nº de Acceso a GenBank AAD56365) y el producto génico CG1114 de *Drosophila melanogaster* (Nº de Acceso a GenBank AAF52050). La PH del FIH también incluye cualquier fragmento de las proteínas de longitud completa anteriores que conservan al menos una característica estructural o funcional.
- 15 El término "agonista" se refiere a una molécula que aumenta o prolonga la duración del efecto de una molécula particular. Los agonistas pueden incluir proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono y cualquier otra molécula que aumente el efecto (o efectos) de la molécula diana.
- El término "antagonista" se refiere a una molécula que disminuye el grado o duración del efecto de la actividad biológica o inmunológica de una molécula particular. Los antagonistas pueden incluir proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, anticuerpos o cualquier otra molécula que disminuya el efecto (o efectos) de la molécula diana.
- 20 El término "micro matriz" se refiere a cualquier disposición de ácidos nucleicos, aminoácidos, anticuerpos, etc., sobre un sustrato. El sustrato puede ser cualquier soporte adecuado, por ejemplo, perlas, vidrio, papel, nitrocelulosa, nailon o cualquier membrana apropiada, etc. Un sustrato puede ser cualquier soporte rígido o semirrígido que incluye, pero sin limitación, membranas, filtros, obleas, microplacas, portaobjetos, fibras, perlas, incluyendo perlas magnéticas o no magnéticas, geles, tubos, placas, polímeros, micropartículas, capilares, etc. El sustrato puede
- 25 proporcionar una superficie para revestimiento y/o puede tener una diversidad de formas de superficie, tales como pocillos, alfileres, fosos, canales y poros, a los que pueden unirse los ácidos nucleicos, aminoácidos, etc.
- El término "excipiente", como se usa en el presente documento, significa una sustancia inerte o inactiva usada en la producción de productos farmacéuticos u otros comprimidos, incluyendo pero sin limitación, cualquier sustancia usada como un aglutinante, disgregante, agente de revestimiento, adyuvantes de compresión/encapsulación, crema
- 30 o solución, lubricante, solución parenteral, edulcorante o saporífero, agente de suspensión/gelificante, o agente de granulación en húmedo. Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, carbopol, povidona, goma xantano, etc.; los revestimientos incluyen, por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa, etilcelulosa, goma de gelano, maltodextrina, etc.; los adyuvantes de compresión/encapsulación incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, dextrosa, fructosa dc, miel dc, lactosa (anhidrato o monohidrato); opcionalmente en combinación con aspartamo, celulosa o celulosa microcristalina), almidón dc, sacarosa, etc.; los disgregantes incluyen, por ejemplo, croscarmelosa de sodio, goma de gelano, glicolato de almidón de sodio, etc.; las cremas y lociones incluyen, por ejemplo, maltodextrina, carragenanos, etc.; los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, etc.; los materiales para comprimidos masticables incluyen, por ejemplo, dextrosa, fructosa dc, lactosa (monohidrato, opcionalmente en combinación con aspartamo o celulosa), etc.; los parenterales incluyen, *por*
- 35 *ejemplo*, manitol, povidona, etc.; los plastificantes incluyen, *por ejemplo*, dibutil sebacato, ftalato de polivinilacetato, etc.; los agentes de suspensión/gelificante incluyen, *por ejemplo*, carragenano, glicolato de almidón de sodio, goma xantano, etc.; los edulcorantes incluyen, *por ejemplo*, aspartamo, dextrosa, fructosa dc, sorbitol, sacarosa dc, etc.; y los agentes de granulación en húmedo incluyen, *por ejemplo*, carbonato de calcio, maltodextrina, celulosa microcristalina, etc.
- 40
- 45 La expresión "dosis de carga", como se usa en el presente documento, se refiere a una dosis sencilla o múltiple administrada inicialmente para conseguir rápidamente el nivel farmacológico deseado. Por ejemplo, una dosis de carga con respecto a los procedimientos de la invención se refiere a un régimen de dosificación inicial que aumenta rápidamente, *por ejemplo*, la concentración en plasma de un compuesto de la invención a un nivel farmacéuticamente activo.
- 50 La expresión "dosis de inducción", como se usa en el presente documento, se refiere a una fuerza de dosis repetida administrada inicialmente para conseguir rápidamente la respuesta fisiológica deseada. Por ejemplo, una dosis de inducción con respecto a los procedimientos de la invención se refiere a un régimen de dosificación inicial que aumenta rápidamente el nivel del hematocrito o de hemoglobina dentro de un intervalo diana, que puede estar a o por debajo de los niveles normales de hematocrito/hemoglobina.
- 55 La expresión "dosis de mantenimiento", como se usa en el presente documento, se refiere al nivel de dosis administrado después de una dosis de carga o inducción con objeto de mantener una respuesta fisiológica deseada. Por ejemplo, una dosis de mantenimiento con respecto a los procedimientos de la invención se refiere a un régimen de dosificación que mantiene el hematocrito y/o hemoglobina dentro de un rango de diana deseado, que puede estar a o por debajo de los niveles normales de hematocrito/hemoglobina.

El término "muestra", se usa en el presente documento en su sentido más amplio. Las muestras pueden derivar de cualquier fuente, por ejemplo, de fluidos corporales, secreciones, tejidos, células o células en cultivo que incluyen, pero sin limitación, saliva, sangre, orina, suero, plasma, humor vítreo, líquido sinovial, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico y tejido de órganos (por ejemplo, tejido biopsiado); de cromosomas, orgánulos y otras membranas aisladas de una célula; de ADN, ADNc, ARN, ARNm genómico, etc.; y de células o tejidos eliminados o manchas o huellas procedentes de dichas células o tejidos. Las muestras pueden derivar de cualquier fuente, tal como, por ejemplo, un sujeto humano o un sujeto mamífero no humano, etc. También se contemplan muestras derivadas de cualquier modelo de enfermedad animal. Una muestra puede estar en solución o puede estar, por ejemplo, fijada o unida a un sustrato. Una muestra puede referirse a cualquier material adecuado para el ensayo para determinar la presencia de eritropoyetina o FIH α o fragmentos de los mismos o para explorar adecuadamente moléculas que aumentan niveles endógenos de eritropoyetina o FIH α o fragmentos de los mismos. Los procedimientos para obtener dichas muestras se encuentran dentro del nivel de experiencia en la técnica.

El término "sujeto" se usa en el presente documento en su sentido más amplio. Los sujetos pueden incluir células aisladas, tanto procariotas como eucariotas o tejidos de crecimiento en cultivo. En determinadas realizaciones, un sujeto es un animal, particularmente un animal seleccionado de una especie de mamífero que incluye rata, conejo, bovino, ovino, porcino, canino, felino, murino, equino y primate, particularmente ser humano.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 5 átomos de carbono y más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo y similares.

"Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo, de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 5 átomos de carbono, que tiene de 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariloxiarilo, ariloxiarilo sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, tioxo, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, tio heterocíclico, tio heterocíclico sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, oxicarbonilamino, oxitiocarbonilamino, -OS(O)₂-alquilo, -OS(O)₂-alquilo sustituido, -OS(O)₂-arilo, -OS(O)₂-arilo sustituido, OS(O)₂-heteroarilo, -OS(O)₂-heteroarilo sustituido, -OS(O)₂-heterocíclico, -OS(O)₂-heterocíclico sustituido, -OSO₂-NR⁴⁰R⁴⁰ en el que cada R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo, -NR⁴⁰S(O)₂-alquilo, -NR⁴⁰S(O)₂-alquilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-arilo, -NR⁴⁰S(O)₂-arilo sustituido, -NR⁴⁰(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁰S(O)₂-heteroarilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-heterocíclico, -NR⁴⁰S(O)₂-heterocíclico sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-alquilo, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-alquilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-arilo, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-arilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-heteroarilo, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-heteroarilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-heterocíclico y -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-heterocíclico sustituido en los que cada R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo.

"Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-" que incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, *iso*-pro-poxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi y similares. "Alcoxi sustituido" se refiere al grupo "alquil sustituido-O-".

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquenil sustituido-C(O)-, alquilil-C(O)-, alquilil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O), heterocíclico-C(O)- y heterocíclico sustituido-C(O)- con la condición de que un átomo de nitrógeno del heterocíclico o heterocíclico sustituido no esté unido al grupo -C(O)- en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "aminoacilo" o como un prefijo "carbamoilo" o "carboxamida" o "carbamoilo sustituido" o "carboxamida sustituida" se refiere al grupo -C(O)NR⁴²R⁴² en el que cada R⁴² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y en el que cada R⁴² se junta para formar junto con el átomo de nitrógeno un heterocíclico o heterocíclico sustituido en el que el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, alquenil-C(O)O-, alquenil sustituido-C(O)O-, alquilil-C(O)O-, alquilil sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, aril sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, heteroaril sustituido-C(O)O-, heterocíclico-C(O)O- y heterocíclico sustituido-C(O)O- en los que el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo que tiene preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación alquenilo.

5 "Alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados entre grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido.

10 "Alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo que tiene preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tiene al menos 1 y preferentemente 1-2 sitios de insaturación alquinilo.

15 "Alquinil sustituido" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido.

"Amino" se refiere al grupo NH_2 .

20 "Amino sustituido" se refiere al grupo $\text{-NR}^{41}\text{R}^{41}$, en el que cada grupo R^{41} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -SO_2 -alquilo, -SO_2 -alquilo sustituido, -SO_2 -alquenilo, -SO_2 -alquenilo sustituido, -SO_2 -cicloalquilo, -SO_2 -cicloalquilo sustituido, -SO_2 -arilo, -SO_2 -arilo sustituido, -SO_2 -heteroarilo, -SO_2 -heteroarilo sustituido, -SO_2 -heterocíclico, -SO_2 -heterocíclico sustituido, con la condición de que los dos grupos R^{41} no sean hidrógeno; o los grupos R^{41} pueden juntarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

30 "Acilamino" se refiere a los grupos $\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{alquilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{cicloalquilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{cicloalquilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{alquenilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{alquenilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{alquinilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{alquinilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{arilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{arilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{heteroarilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{heteroarilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{heterocíclico}$ y $\text{-NR}^{45}\text{C}(\text{O})\text{heterocíclico sustituido}$ en los que R^{45} es hidrógeno o alquilo y en los que el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

35 "Carboniloxiamino" se refiere a los grupos $\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-alquilo}$, $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-alquilo sustituido}$, $\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-alquenilo}$, $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-alquenilo sustituido}$, $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-alquinilo}$, $\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-alquinilo sustituido}$, $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-cicloalquilo}$, $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-cicloalquilo sustituido}$, $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-arilo}$, $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-arilo sustituido}$, $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-heteroarilo}$, $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-heteroarilo sustituido}$, $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-heterocíclico}$ y $\text{-NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O-heterocíclico sustituido}$ en los que R^{46} es hidrógeno o alquilo y en los que el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

40 "Aminocarboniloxi" o como un prefijo "carbamoiloxi" o "carbamoiloxi sustituido" se refiere a los grupos $\text{-OC}(\text{O})\text{NR}^{47}\text{R}^{47}$ en los que cada R^{47} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido o en los que cada R^{47} se junta para formar, junto con el átomo de nitrógeno un heterocíclico o heterocíclico sustituido y en los que el alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminocarbonilamino" se refiere al grupo $\text{NR}^{49}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{49}$ - en el que R^{49} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

50 "Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico, aromático, monovalente, de 6 a 14 átomos de carbono, que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo), en los que dichos anillos condensados pueden ser, o no, aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-ilo y similares) con la condición de que el punto de unión sea el grupo arilo. Los arilos preferidos incluyen fenilo y naftilo.

55 "Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo, como se definen en el presente documento, que están sustituidos con 1 a 4, preferentemente 1-3, sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, acilo, acilamino, carbonilaminotio, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, amidino, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminocarboniloxi, aminocarbonilamino,

aminotiocarbonilamino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, carboxilo, ésteres carboxílicos, ciano, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, tio heterocíclico, tio heterocíclico sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, guanidino, halo, nitro, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, oxicarbonilamino, oxitiocarbonilamino, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-alquilo sustituido, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-cicloalquilo sustituido, -S(O)₂-alqueno, -S(O)₂-alqueno sustituido, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂-arilo sustituido, -S(O)₂-heteroarilo, -S(O)₂-heteroarilo sustituido, -S(O)₂-heterocíclico, -S(O)₂-heterocíclico sustituido, -OS(O)₂-alquilo, -OS(O)₂-alquilo sustituido, -OS(O)₂-arilo, -OS(O)₂-arilo sustituido, -OS(O)₂-heteroarilo, -OS(O)₂-heteroarilo sustituido, -OS(O)₂-heterocíclico, -OS(O)₂-heterocíclico sustituido, -OSO₂-NR⁵¹R⁵¹ en el que cada R⁵¹ es hidrógeno o alquilo, -NR⁵¹S(O)₂-alquilo, -NR⁵¹S(O)₂-alquilo sustituido, -NR⁵¹S(O)₂-arilo, -NR⁵¹S(O)₂-arilo sustituido, -NR⁵¹S(O)₂-heteroarilo, -NR⁵¹S(O)₂-heteroarilo sustituido, -NR⁵¹S(O)₂-heterocíclico, -NR⁵¹S(O)₂-heterocíclico sustituido, -NR⁵¹S(O)₂-NR⁵¹-alquilo, -NR⁵¹S(O)₂-NR⁵¹-alquilo sustituido, -NR⁵¹S(O)₂-NR⁵¹-arilo, -NR⁵¹S(O)₂-NR⁵¹-arilo sustituido, -NR⁵¹S(O)₂-NR⁵¹-heteroarilo, -NR⁵¹S(O)₂-NR⁵¹-heteroarilo sustituido, -NR⁵¹S(O)₂-NR⁵¹-heterocíclico, -N-R⁵¹S(O)₂-NR⁵¹-heterocíclico sustituido en los que cada R⁵¹ es hidrógeno o alquilo, en los que cada uno de los términos es como se define en el presente documento.

"Ariloxi" se refiere al grupo aril-O- que incluye, a modo de ejemplo, fenoxi, naftoxi, y similares.

"Ariloxi sustituido" se refiere a grupos aril sustituido-O-.

"Arlloxiarilo" se refiere al grupo -aril-O-arilo.

"Arlloxiarilo sustituido" se refiere grupos arilloxiarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes en uno o en los dos anillos de arilo como se ha definido anteriormente para arilo sustituido.

"Carboxilo" se refiere a -COOH o sus sales.

"Ésteres carboxílicos" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-arilo y -C(O)O-arilo sustituido en los que el alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido son como se definen en el presente documento.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un solo anillo o múltiples anillos cíclicos incluyendo, a modo de ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares.

"Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo, que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido.

"Cicloalcoxi" se refiere a grupos -O-cicloalquilo.

"Cicloalcoxi sustituido" se refiere a grupos -O-cicloalquilo sustituido.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, y preferentemente es flúor o cloro.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo o benzotienilo). Los heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furilo.

"Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilos que están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el mismo grupo de sustituyentes definido para arilo sustituido.

"Heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo y "heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-heteroarilo sustituido.

"Heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado o insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en el que, en los sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos pueden ser arilo o heteroarilo, con la condición de que el punto de unión esté en el heterociclo.

"Heterocíclico sustituido" se refiere a grupos heterociclo que están sustituidos con 1 a 3 de los mismos sustituyentes que se han definido para cicloalquilo sustituido.

Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina,

quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranóilo y similares.

"Heterocicliloxi" se refiere al grupo -O-heterocíclico y "heterocicliloxi sustituido" se refiere al grupo -O-heterocíclico sustituido.

"Tiol" o "mercapto" se refiere al grupo -SH.

"Alquilsulfanilo" y "alquiltio" se refieren a los grupos -S-alquilo en los que el alquilo es como se ha definido anteriormente.

"Alquiltio sustituido" y "alquilsulfanilo sustituido" se refieren al grupo -S-alquilo sustituido como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquiltio" o "cicloalquilsulfanilo" se refiere a los grupos -S-cicloalquilo en los que el cicloalquilo es como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-cicloalquilo sustituido en el que el cicloalquilo sustituido es como se ha definido anteriormente.

"Arlitio" se refiere al grupo -S-arilo y "arilitio sustituido" se refiere al grupo -S-arilo sustituido en el que el arilo y el arilo sustituido son como se han definido anteriormente.

"Heteroarilitio" se refiere al grupo -S-heteroarilo y "heteroarilitio sustituido" se refiere al grupo -S-heteroarilo sustituido en el que el heteroarilo y el heteroarilo sustituido son como se han definido anteriormente.

"Tio heterocíclico" se refiere al grupo -S-heterocíclico y "tio heterocíclico sustituido" se refiere al grupo -S-heterocíclico sustituido en el que el heterocíclico y el heterocíclico sustituido son como se han definido anteriormente.

El término "aminoácido" se refiere a cualquiera de los aminoácidos que se encuentran de forma natural, así como a análogos sintéticos (por ejemplo, D-estereoisómeros de los aminoácidos que se encuentran de forma natural, tales como D-treonina) y derivados de los mismos. Los α -aminoácidos comprenden un átomo de carbono al que está unido un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de hidrógeno y un grupo distintivo denominado una "cadena lateral". Las cadenas laterales de aminoácidos que se encuentran de forma natural son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, hidrógeno (por ejemplo, como en glicina), alquilo (por ejemplo, como en alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina), alquilo sustituido (por ejemplo, como en treonina, serina, metionina, cisteína, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, arginina y lisina), arilalquilo (por ejemplo, como en fenilalanina y triptófano), arilalquilo sustituido (por ejemplo, como en tirosina) y heteroarilalquilo (por ejemplo, como en histidina). Los aminoácidos no naturales también son conocidos en la técnica, tal como expone, por ejemplo, Williams (ed.), Síntesis of Optically Active α -Amino Acids, Pergamon Press (1989); Evans y col., J. Amer. Chem. Soc., 112: 4011-4030 (1990); Pu y col., J. Amer. Chem. Soc., 56:1280-1283 (1991); Williams y col., J. Amer. Chem. Soc., 113: 9276-9286 (1991); y todas las referencias citadas en ese documento. La presente invención también incluye las cadenas laterales de aminoácidos no naturales.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, obteniéndose dichas sales a partir de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica y que incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

El término "profármaco" se refiere a compuestos de la presente invención que se han modificado para que incluyan un grupo fisiológicamente retirable y biocompatible, retirándose dicho grupo *in vivo* para proporcionar el fármaco activo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un metabolito biológicamente activo del mismo. Los grupos retirables adecuados son bien conocidos en la técnica y los grupos retirables particularmente preferidos incluyen ésteres del resto ácido carboxílico en el sustituyente de glicina. Preferentemente, dichos ésteres incluyen los obtenidos a partir de alquilo alcoholes, alcoholes sustituidos con alquilo, arilos y heteroarilos sustituidos con hidroxilo y similares. Otro grupo retirable preferido son las amidas formadas a partir del resto ácido carboxílico en el sustituyente de glicina. Las amidas adecuadas se obtienen a partir de aminas de la fórmula $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ en la que R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido y similares.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros conseguidos por la definición de sustituyentes con sustituyentes adicionales para ellos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no pretenden incluirse en el presente documento. En dichos casos, el número máximo de dichos sustituyentes es tres. Es decir,

que cada una de las definiciones anteriores está acotada por la limitación de que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos están limitados a -aril sustituido-(aril sustituido)-arilo sustituido.

De forma análoga, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor o un grupo hidroxilo alfa con respecto a insaturación etenilica o acetilénica). Dichos patrones de sustitución no permisibles son bien conocidas para el experto.

Procedimientos Terapéuticos

La presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en procedimientos de modulación de FIH y/o EPO inhibiendo la hidroxilación de FIH α , estabilizando de este modo FIH y activación la expresión génica regulada por FIH. Los procedimientos pueden aplicarse para la prevención, pretratamiento o tratamiento de afecciones asociadas con FIH y/o EPO que incluyen anemia, afecciones isquémicas e hipóxicas.

Tratamiento de Afecciones Asociadas con el FIH

La isquemia y la hipoxia son dos afecciones asociadas con el FIH e incluyen, pero sin limitación, infarto de miocardio, isquemia hepática, isquemia renal e ictus; trastornos vasculares periféricos, úlceras, quemaduras y heridas crónicas; embolismo pulmonar y lesión por reperfusión isquémica, incluyendo, por ejemplo, lesión por reperfusión isquémica asociada con cirugía y trasplante de órganos. En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en procedimientos de estabilización de FIH α antes, durante o inmediatamente después de isquemia o hipoxia, particularmente en asociación con infarto de miocardio, ictus o lesión renal por reperfusión isquémica.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en procedimientos para el tratamiento de diversas afecciones isquémicas e hipóxicas, en particular, usando los compuestos descritos en el presente documento. En una realización, los procedimientos producen un beneficio terapéutico cuando se administran después de isquemia o hipoxia. Por ejemplo, los procedimientos producen un notable descenso de morbilidad y mortalidad después de infarto de miocardio y una mejora significativa en la arquitectura y función cardíaca. Además, los procedimientos mejoran la función hepática cuando se administran después de lesión tóxica-isquémica hepática. La hipoxia es un componente significativo de enfermedad hepática, especialmente en enfermedad hepática crónica asociada con compuestos hepatotóxicos tales como etanol. Adicionalmente, la expresión de genes que se sabe que induce el FIH α , por ejemplo óxido nítrico sintasa y transportador de glucosa 1, aumenta en la enfermedad hepática. (Véase, por ejemplo, Areal y col. (1997) *Hepatology* 25: 920-926; Strubelt (1984) *Fundam. Appl. Toxicol.* 4: 144-151; Sato (1983) *Pharmacol Biochem Behav* 18 (supl. 1): 443-447; Nanji y col. (1995) *Am. J. Pathol.* 146: 329-334; y Morio y col. (2001) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 172: 44-51).

Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento de afecciones asociadas con isquemia o hipoxia, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en solitario o en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra inmediatamente después de una afección que produce isquemia aguda, por ejemplo, infarto de miocardio embolismo pulmonar, infarto intestinal, ictus isquémico y lesión renal por reperfusión isquémica. En otra realización, el compuesto se administra un paciente diagnosticado con una afección asociada con el desarrollo de isquemia crónica, por ejemplo, cirrosis cardíaca, degeneración macular, embolismo pulmonar, disfunción respiratoria aguda síndrome de disfunción respiratoria neonatal y disfunción cardíaca congestiva. En una realización adicional el compuesto se administra inmediatamente después de un traumatismo o lesión.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en procedimientos para el tratamiento de un paciente que está en riesgo de desarrollar una afección isquémica o hipóxica, por ejemplo, individuos con alto riesgo de padecer aterosclerosis, etc. Los factores de riesgo para la aterosclerosis, incluyen, por ejemplo hiperlipidemia, tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, hiperinsulinemia y obesidad abdominal. Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en procedimientos de prevención de lesión tisular isquémica, comprendiendo el procedimiento administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en solitario o en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto puede administrarse basándose en afecciones que contribuyen a predisposición, por ejemplo, hipertensión, diabetes, enfermedad arterial oclusiva, insuficiente venosa crónica, síndrome de Raynaud, úlceras cutáneas crónicas, cirrosis, disfunción cardíaca congestiva y esclerosis sistémica.

En una realización específica, los procedimientos se usan para aumentar la formación de tejido de vascularización y/o de granulación en tejido, heridas y úlceras lesionados. Por ejemplo, los compuestos de la invención han demostrado ser eficaces estimulando la formación de tejido de granulación en la curación de heridas. El tejido de granulación contiene vasos sanguíneos permeables recién formados y un estroma provisional de proteínas plasmáticas, tales como fibrinógeno y fibronectina plasmática. La liberación de factores de crecimiento a partir de células inflamatorias, plaquetas y endotelio activado, estimula el fibroblasto y la migración de células endoteliales y proliferación dentro del tejido de granulación. La ulceración puede producirse si se perjudica la vascularización o

5 El procedimiento comprende administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en solitario o en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los procedimientos producen beneficio terapéutico cuando se administran inmediatamente antes de una afección que implica isquemia o hipoxia. Por ejemplo, la aplicación de los procedimientos antes de la inducción de infarto de miocardio muestra mejora estadísticamente significativa en la arquitectura y función cardiaca. Además, los procedimientos producen beneficio terapéutico cuando se administran inmediatamente antes y durante la lesión por reperusión isquémica, reduciendo significativamente los parámetros de diagnóstico asociados con insuficiencia renal.

20 aceptables, en algunos casos en combinación con un sustrato farmacológicamente aceptable en un paciente con antecedentes de trastornos isquémicos, *por ejemplo*, infarto de miocardio, o con síntomas de isquemia inminente, *por ejemplo*, angina de pecho. En otra realización, el compuesto puede administrarse basándose en parámetros físicos que implican posible isquemia, *por ejemplo*, individuos sometidos a anestesia general o que trabajan temporalmente a elevadas altitudes. En una realización adicional de la invención, los compuestos pueden usarse en trasplante de órganos para pre-tratar a los donantes de órganos y para mantener los órganos extirpados del cuerpo
25 antes de implantar en el receptor.

30 determinados compuestos de la invención sobre el tratamiento y prevención de lesión tisular hipóxica y fibrosis, la presente invención contempla una estrategia de "terapia dual" para el tratamiento o prevención de afecciones que implican isquemia o hipoxia, incluyendo isquemia o hipoxia asociada con fibrosis reactiva posterior, por ejemplo infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva resultante. El procedimiento puede usar un compuesto que inhiba más de una enzima 2-oxoglutarato dioxigenasa, por ejemplo, prolil hidroxilasa del FIH y prolil 4-hidroxilasa del
35 procolágeno, con la misma especificidad o con diferentes especificidades. Como alternativa, el procedimiento puede usar una combinación de compuestos en los que cada compuesto inhibe específicamente tan solo una enzima 2-oxoglutarato dioxigenasa, *por ejemplo*, un compuesto que inhibe específicamente prolil hidroxilasa del FIH y un segundo compuesto que inhibe específicamente prolil 4-hidroxilasa del procolágeno.

40 realización, el compuesto inhibe al menos dos miembros de la familia 2-oxoglutarato dioxigenasa, por ejemplo, prolil hidroxilasa del FIH y asparagina-hidroxilasa del FIH (FIH-1), con la misma especificidad o con diferentes especificidades. En otra realización, el compuesto es específico para una 2-oxoglutarato dioxigenasa, *por ejemplo*, prolil hidroxilasa del FIH y muestra poca o ninguna especificidad para otros miembros de la familia.

45 realización, el compuesto se administra con otro inhibidor de 2-oxoglutarato dioxigenasa, en el que los dos
compuestos tienen especificidad diferencial para miembros individuales de la familia 2-oxoglutarato dioxigenasa. Los
dos compuestos pueden administrarse al mismo tiempo o como una proporción de uno con respecto al otro. La
determinación de una proporción apropiada con respecto a un ciclo de tratamiento o un sujeto particular determinado
se encuentra dentro del nivel de experiencia en la técnica. Como alternativa, los dos compuestos pueden
50 administrarse consecutivamente durante un transcurso de tiempo de tratamiento, *por ejemplo*, después de infarto de
miocardio. En una realización particular, un compuesto inhibe específicamente la actividad de la enzima prolil
hidroxilasa del FIH y un segundo compuesto inhibe específicamente la actividad de la enzima prolil 4-hidroxilasa del
procolágeno. En otra realización específica, un compuesto inhibe específicamente la actividad de la enzima prolil
hidroxilasa del FIH y un segundo compuesto inhibe específicamente la actividad de la enzima asparaginil-hidroxilasa
55 del FIH. En otra realización, el compuesto se administra con otro agente terapéutico que tiene un modo de acción
diferente, *por ejemplo*, un inhibidor de ACE (ACEI), bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB), estatina,
diurético, digoxina, carnitina, etc.

Tratamiento de Afecciones Asociadas con EPO

La presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en procedimientos de aumento de eritropoyetina (EPO) endógena. Estos procedimientos pueden aplicarse *in vivo*, *por ejemplo*, en plasma sanguíneo o

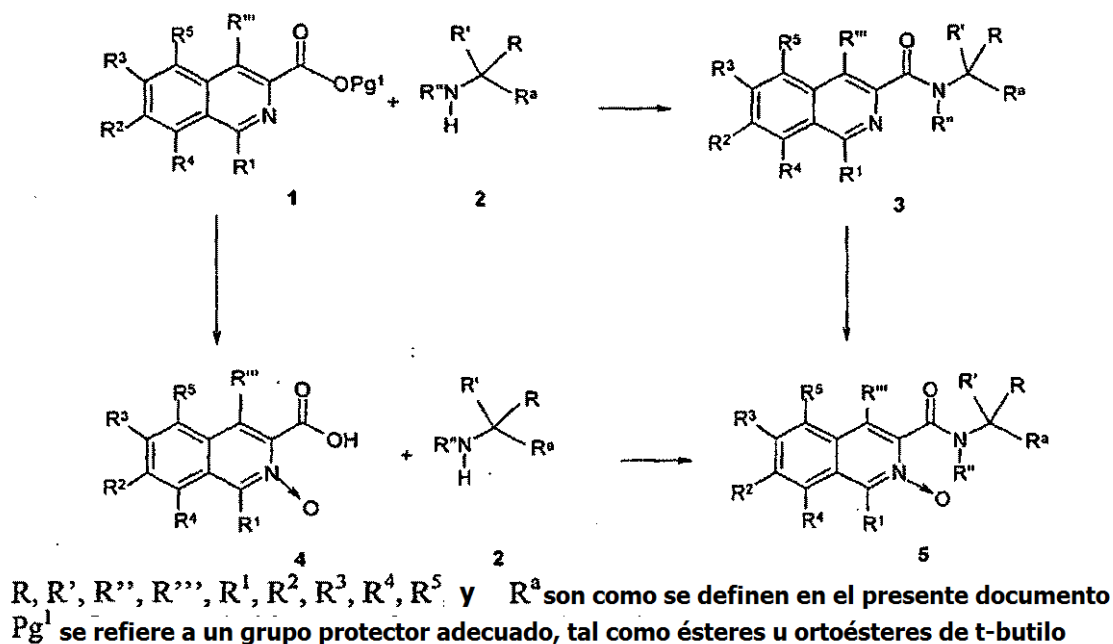
- in vitro*, por ejemplo, en medios de cultivo de células adaptado. La invención proporciona adicionalmente compuestos de la invención para su uso en procedimientos de aumento de niveles de EPO endógena para prevenir, pre-tratar o tratar afecciones asociadas con EPO, que incluyen, por ejemplo, afecciones asociadas con anemia y trastornos neurológicos. Las afecciones asociadas con anemia incluyen trastornos tales como, enfermedad renal aguda o crónica, diabetes, cáncer, úlceras, infección por virus, por ejemplo, VIH, bacterias o parásitos; inflamación, etc. Las afecciones anémicas pueden incluir adicionalmente las asociadas con procedimientos o tratamientos que incluyen, por ejemplo, terapia con radiación, quimioterapia, diálisis y cirugía. Los trastornos asociados con anemia incluyen adicionalmente hemoglobina y/o eritrocitos anómalos, tales como los observados en trastornos tales como anemia microcítica, anemia hipocrómica, anemia aplásica, etc.
- Los presentes procedimientos pueden usarse para aumentar EPO endógena en un sujeto que se somete a un tratamiento o procedimiento específico, de manera profiláctica o simultánea, por ejemplo, un paciente anémico infectado por VIH que se trata con azidotimidina (zidovudina) u otros inhibidores de transcriptasa inversa, un paciente anémico con cáncer que recibe productos quimioterapéuticos que contienen cisplatino cíclico o sin cisplatino o un paciente anémico o no anémico programado para someterse a cirugía. Los procedimientos para aumentar EPO endógena también pueden usarse para prevenir, pre-tratar, o tratar afecciones asociadas con EPO asociadas con lesión de nervios o degeneración del tejido neural que incluyen, pero sin limitación, ictus, traumatismo, epilepsia, lesión de médula espinal y trastornos neurodegenerativos.
- Adicionalmente, los procedimientos pueden usarse para aumentar niveles de EPO endógena en un paciente anémico o no anémico programado para someterse a cirugía para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas o para facilitar el banco de sangre antes de la cirugía. Las pequeñas disminuciones en el hematocrito que se producen típicamente después de donación de sangre autóloga prequirúrgica no estimulan ningún aumento de EPO endógena o en eritropoyetosis compensatoria. Sin embargo, la estimulación preoperatoria de EPO endógena aumentaría eficazmente la masa eritrocítica y los volúmenes de donación autólogos manteniendo al mismo tiempo mayores niveles de hematocrito y dichos procedimientos se contemplan específicamente en el presente documento. En algunas poblaciones quirúrgicas, particularmente en las de individuos que experimentan pérdidas de sangre quirúrgicas de más de 2 litros, los procedimientos de la invención podrían aplicarse para reducir la exposición sanguínea alogénica. Crosby (2002) Amer. J. Therap. 9: 371-376.
- Los procedimientos también pueden usarse para potenciar la función atlética, mejorar la capacidad de ejercicio y facilitar o potenciar el condicionamiento aeróbico. Dichos procedimientos pueden usarse, por ejemplo, por atletas para facilitar el entrenamiento y por militares para mejorar, por ejemplo, la energía y resistencia.
- Se ha observado que los procedimientos aumentan niveles de eritropoyetina endógena en medios de células cultivadas tratadas *in vitro* y en plasma sanguíneo de animales tratados *in vitro*. Aunque el riñón es la fuente principal de eritropoyetina en el organismo, otros órganos, que incluyen cerebro, hígado y médula ósea, también pueden sintetizar eritropoyetina, después de estimulación apropiada. Usando los procedimientos, puede aumentarse la expresión de eritropoyetina endógena en diversos órganos del organismo, que incluyen cerebro, riñón e hígado. De hecho, los procedimientos aumentan incluso niveles de eritropoyetina endógena en animales que se han sometido a nefrectomía bilateral.
- Los procedimientos demuestran que los niveles de eritropoyetina pueden aumentarse incluso cuando la función renal está comprometida. Aunque la invención no está limitada por el mecanismo mediante el cual se produce la eritropoyetina, la disminución de la secreción de eritropoyetina típicamente observada durante disfunción renal puede deberse a hiperoxia en tejido renal debido a flujo directo/reperfusión aumentados. Priyadarshi y col. (2002) Kidney Int. 61: 542-546.
- Adicionalmente, los procedimientos aumentan el nivel de hematocrito y hemoglobina en sangre en animales tratados *in vivo*. Los aumentos de EPO en plasma, hematocrito y hemoglobina en sangre en respuesta a los compuestos usados en los procedimientos son sensibles a la dosis; sin embargo, pueden establecerse regímenes de dosificación que produzcan un nivel constante, controlado de respuesta para los compuestos de la invención. Adicionalmente, el tratamiento con los compuestos de la invención pueden corregir anemia, por ejemplo, inducida por un compuesto tóxico tal como el agente quimioterapéutico cisplatino o debida a pérdida de sangre, por ejemplo traumatismo, lesión, parásitos o cirugía.
- El aumento del hematocrito y de hemoglobina en sangre en animales tratados con los compuestos de la presente invención está precedido por un aumento en el porcentaje de células rojas sanguíneas inmaduras circulantes (reticulocitos) en la sangre. Como tal, la invención contempla los compuestos de la invención para su uso para aumentar niveles de reticulocitos en la sangre de animales para la producción de lisados de reticulocitos acelulares como describen, por ejemplo, Pelham y Jackson. Eur J. Biochem. 67:241-256 (1976). Los niveles de reticulocitos circulantes aumentan en animales, por ejemplo, conejos, etc. por tratamiento con los compuestos de la invención, en solitario o en combinación con otros compuestos tales como, por ejemplo, acetilfenilhidrazina, etc. La sangre se extrae y los reticulocitos se sedimentan por centrifugación y se lisan con agua destilada. Posteriormente los extractos pueden procesarse usando cualquier metodología apropiada conocida por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Jackson y Hunt (1983) Methods Enzymol. 96: 50-74.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de procedimiento típicas o preferidas (es decir, temperatura de las reacciones, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de procedimiento a menos que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias citadas en ese documento.

Además, los compuestos de la presente invención contendrán típicamente uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse en forma de estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique otra cosa. Pueden prepararse estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, pueden separarse mezclas racémicas de dichos compuestos usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

Los compuestos de la presente invención se preparan preferentemente por un protocolo sintético convergente que combina la entidad amino y el derivado de ácido acético de isoquinolina sustituida en condiciones de acoplamiento convencionales como se ilustra en el Esquema 1 a continuación:



Esquema 1

Específicamente, en el Esquema 1, una carboxil isoquinolina 3-protégida sustituida adecuadamente, compuesto **1**, se combina con al menos una cantidad estequiométrica y preferentemente un exceso de la amina sustituida o del derivado de *N*-alquilo de la misma, compuesto **2**. La reacción se realiza en condiciones de acoplamiento convencionales bien conocidas en la técnica. En una realización, la reacción se realiza en presencia de metóxido sódico en metanol a temperatura elevada de las reacciones y preferentemente a reflujo. La reacción continua hasta que está sustancialmente completa, que típicamente ocurre en aproximadamente 1 a 48 horas. Una vez que se ha completado la reacción, el compuesto **3**, puede recuperarse por técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares; o, como alternativa, se usa en la siguiente etapa sin purificación y/o aislamiento.

Como alternativa, el acoplamiento de la carboxil isoquinolina 3-protegida sustituida, compuesto **1**, se combina con la amina sustituida o el derivado *N*-alquilo de la misma, compuesto **2**, puede proceder por procedimientos de acoplamiento convencionales bien conocidos en la técnica. Esta reacción de acoplamiento se realiza típicamente usando reactivos de acoplamiento bien conocidos, tales como carbodiimidas, reactivo BOP (hexafluorofosfonato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio) y similares. Las carbodiimidas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (DECI) y similares. Si se desea, también pueden usarse formas soportadas por polímero de reactivos de acoplamiento de carbodiimida incluyendo, por ejemplo, las que se describen en Tetrahedron Letters, 34(48), 7685 (1993). Además, pueden usarse promotores de acoplamiento bien conocidos, tales como *N*-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol y similares, para facilitar la reacción de acoplamiento.

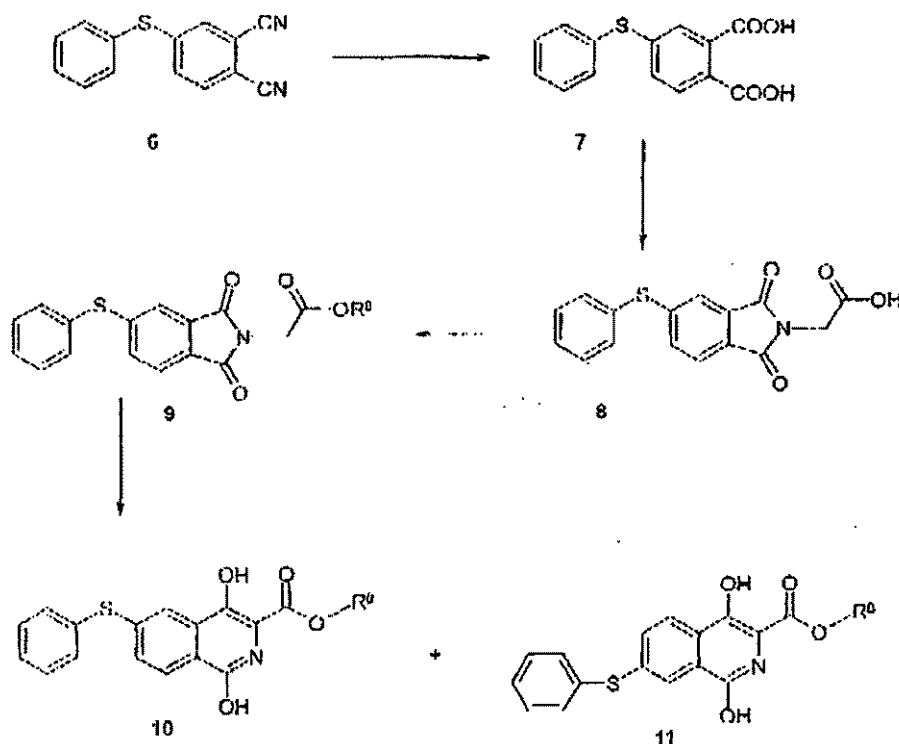
Esta reacción de acoplamiento se realiza típicamente poniendo en contacto el compuesto **1** (típicamente en la forma de ácido libre) con de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del reactivo de acoplamiento y al menos un equivalente, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,2 equivalentes, del compuesto **2**, en un diluyente inerte, tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida y similares. Generalmente, esta reacción se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 37 °C durante aproximadamente de 12 a aproximadamente 24 horas. Una vez que se completa la reacción el compuesto **3** se recupera por procedimientos convencionales que incluyen neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

Como alternativa, la carboxil isoquinolina 3-protegida sustituida, compuesto **1**, puede convertirse en un haluro de ácido y el haluro de ácido acoplarse con el compuesto **2** para proporcionar el compuesto **3**. El haluro de ácido del compuesto **1** puede prepararse poniendo en contacto el compuesto **1** con un haluro de ácido inorgánico, tal como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo, o preferentemente, con cloruro de oxalilo en condiciones convencionales. Generalmente, esta reacción se realiza usando aproximadamente 1 a 5 equivalentes molares del haluro de ácido inorgánico o cloruro de oxalilo, tanto puro como en un disolvente inerte, tal como diclorometano o tetracloruro de carbono, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas. Un catalizador, tal como DMF, también puede usarse en esta reacción. Después, el haluro de ácido (no mostrado) se pone en contacto con al menos un equivalente, preferentemente de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes, de compuesto **2**, en un diluyente inerte, tal como diclorometano, a una temperatura que varía de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 40 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Preferentemente, esta reacción se realiza en presencia de una base adecuada para eliminar el ácido generado durante la reacción. Las bases adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, aminas terciarias, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina y similares. Como alternativa, la reacción puede realizarse en condiciones del tipo Schotten-Baumann usando álcali acuoso, tal como hidróxido sódico y similares. Una vez que se completa la reacción, el compuesto **3** se recupera por procedimientos convencionales que incluyen neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

En una realización, el átomo de nitrógeno del sistema de anillos de isoquinolina puede oxidarse por técnicas convencionales para proporcionar para el compuesto *N*-óxido correspondiente, los compuestos **4** y **5**. La oxidación puede realizarse mediante el uso de agentes de oxidación convencionales, tales como ácido *m*-cloroperbenzoico o peróxido de hidrógeno en condiciones convencionales. Como se ilustra en el Esquema 1, la formación de *N*-óxido puede suceder con la carboxil isoquinolina 3-protegida sustituida, compuesto **1**, o con el compuesto **3**.

Los materiales de partida para su uso en las reacciones que se encuentran en el Esquema 1 están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, glicina y *N*-alquilglicinas, tales como sarcosina, *N*-etilglicina y similares están disponibles en el mercado de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos de América. ("Aldrich").

La síntesis de ácidos acéticos de isoquinolina sustituida también se conoce bien en la técnica y se describe en detalle en, por ejemplo, Weidmann, y col., Patente de Estados Unidos Nº 6.093.730. Un procedimiento particular para la preparación de dichos derivados se expone en el Esquema 2 a continuación:

**Esquema 2**

Específicamente, en el Esquema 2, 4-fenilsulfanil-ftalonitrilo disponible en el mercado, compuesto 6, se hidroliza para dar el diácido correspondiente, compuesto 7, en condiciones convencionales, tales como tratamiento con una mezcla 1:1 de KOH acuoso al 50%/metanol. La reacción continua hasta que está sustancialmente completa, que típicamente sucede en aproximadamente 48 a 96 horas. Una vez se completa la reacción, el diácido resultante, compuesto 7, puede recuperarse por técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares; o, como alternativa, se usa en la siguiente etapa sin purificación y/o aislamiento.

El compuesto 7 se cicla en presencia de un equivalente estequiométrico de glicina. La reacción se realiza en la fase sólida, formando en primer lugar una mezcla homogénea de los reactivos y calentando después la mezcla a temperatura elevada para formar una masa fundida. Preferentemente, la reacción se calienta a aproximadamente 200 °C y más preferentemente de aproximadamente 210° a aproximadamente 220 °C. La reacción continua hasta que está sustancialmente completa que típicamente sucede en aproximadamente 48 a 96 horas. Una vez se completa la reacción, la ftalimida resultante, compuesto 8, puede recuperarse por técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares; o, como alternativa, se usa en la siguiente etapa sin purificación y/o aislamiento.

La esterificación convencional del compuesto 8 conduce al compuesto 9, en el que R^8 es alquilo. Después, este compuesto se somete expansión de anillo en condiciones básicas. Específicamente, el compuesto 9 se pone en contacto con un exceso estequiométrico, preferentemente 2 equivalentes, de alcóxido sódico o potásico, tal como butóxido sódico, en un disolvente adecuado tal como *n*-butanol y se mantiene a una temperatura elevada de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C y preferentemente de aproximadamente 95 °C a aproximadamente 100 °C. La reacción continua hasta que está sustancialmente completa, que típicamente sucede en aproximadamente 0,5 a 6 horas. Una vez se completa la reacción, los isómeros de isoquinolina resultantes, compuestos 9 y 10 puede recuperarse por técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares; o, como alternativa, se usan en la siguiente etapa sin purificación y/o aislamiento.

Las condiciones de reacción expuestas anteriormente pueden conducir a transesterificación de la funcionalidad éster (si R^8 no es *n*-butilo). En cualquier caso, el resto alquilo del grupo éster sirve como un grupo protector adecuado para la funcionalidad carboxilo en el compuesto 9 y se representa como Pg^1 en el compuesto 1 del Esquema 1.

Como es evidente, la funcionalidad hidroxilo en la posición 1 se somete a muchos esquemas de derivación que se conocen muy bien en la técnica. Las derivaciones adecuadas incluyen productos de formación de alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicloxi, heterocicloxi sustituido, halogenación, deshalogenación (para proporcionar hidrógeno en esta posición), alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo

sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido. Aún además, el grupo hidroxilo puede modificarse usando procedimientos reconocidos en la técnica para proporcionar derivados de $-N(R^7)R^6$ que pueden conseguirse haciendo reaccionar el sustituyente halo con una amina adecuada. De forma análoga, pueden prepararse derivados de sulfanilo y sulfanilo oxidado por procedimientos convencionales, tales como haciendo reaccionar el grupo hidroxilo con pentasulfuro de fósforo, reactivo de Lawesson o similares, opcionalmente seguido de reacción del grupo sulfhidrilo resultante con unos agentes de alquilación, tales como yoduro de etilo o similares, para dar un derivado de alquilsulfanilo. Los derivados de sulfanilo pueden oxidarse además con reactivos peroxi ácido convencionales, tales como ácido *m*-cloroperbenzoico.

Aún además, la sustitución en el anillo fenilo de los compuestos de isoquinolina se consigue por la elección adecuada de los materiales de partida. Muchos de estos materiales de partida están disponibles en el mercado, tales como 4-fenoxi-ftalonnitrilo (Aldrich) y similares. Como alternativa, pueden prepararse compuestos, tales como 4-(2,6-dimetilfenoxi)-ftalonnitrilo por procedimientos reconocidos en la técnica.

Como alternativa, puede usarse anhídrido ftálico o ácido ftálico sustituidos, disponibles en el mercado en lugar del compuesto 7 en el Esquema 1. Dichos anhídridos incluyen, por ejemplo, anhídrido 3-fluoroftálico (Aldrich), anhídrido 3-nitroftálico (Aldrich), anhídrido 3-cloroftálico (TCI America, Portland OR 97203 "TCI") y similares. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido 4-trifluorometil-ftálico (TCI) y similares.

ENSAYO Y ADMINISTRACIÓN

Ensayo Biológico

La actividad biológica de los compuestos de la presente invención puede evaluarse usando cualquier procedimiento convencionalmente conocido. Los procedimientos de ensayo adecuados se conocen bien en la técnica. Los siguientes ensayos se presentan solamente como ejemplos y no pretenden ser limitantes. Los compuestos de la presente invención son activos en al menos uno de los siguientes ensayos.

Ensayo de estabilización del FIH α basado en células

En discos de cultivo de 35 mm, se sembraron, por separado, células humanas derivadas de diversos tejidos y se cultivaron a 37 °C, O₂ al 20%, CO₂ al 5%, en medio de cultivo convencional, *por ejemplo*, DEM, FBS al 10%. Cuando las capas celulares llegaron a la confluencia, los medios se sustituyeron por medios OPTI-MEM (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad CA) y las capas celulares se incubaron durante aproximadamente 24 horas en O₂ al 20%, CO₂ al 5% a 37°C. Después, se añadió el compuesto o DMSO al 0,013% al medio existente y la incubación continuó durante una noche.

Después de la incubación, los medios se retiraron, se centrifugaron y se almacenaron para análisis (véanse más adelante ensayos del FCEV y EPO). Las células se lavaron dos veces en solución salina tamponada con fosfato frío (PBS) y después se realizó la lisis en 1 ml de Tris 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 150 mM, IGEPAL al 0,5% (Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y una mezcla de inhibidor de proteasa (Roche Molecular Biochemicals) durante 15 minutos en hielo. Los lisados celulares se centrifugaron a 3.000 x g durante 5 minutos a 4°C, y se recogieron las fracciones citosólicas (sobrenadante). Los núcleos (sedimento) se resuspendieron y se realizó la lisis en 100 μ l de HEPES 20 mM (pH 7,2), NaCl 400 mM, EDTA 1 mM, ditiotretol 1 mM y una mezcla de proteasa (Roche Molecular Biochemicals), se centrifugó a 13.000 x g durante 5 minutos a 4°C y se recogieron las fracciones de proteína nuclear (sobrenadante).

Las fracciones nucleares se analizaron para determinar el FIH-1 α usando un inmunoensayo QUANTIKINE (R&D Systems, Inc., Minneapolis MN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ensayos ELISA para EPO y FCEV basados en células

Se analizó medio adaptado recogido de cultivos de células, como se ha descrito anteriormente, para determinar la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) y/o la eritropoyetina (EPO) usando un inmunoensayo QUANTIKINE (R&D Systems) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ensayo de consumo de oxígeno

Las placas de cultivo de células detectoras de oxígeno (BD Biosciences) contienen un complejo de rutenio que es más fluorescente en ausencia de oxígeno. Por lo tanto, la lectura fluorescente aumenta por la presencia de células consumidoras de oxígeno en la placa, que cambian el equilibrio a una saturación de oxígeno menor y mayor fluorescencia. Se espera que un compuesto que estabiliza el FIH inhibiendo la hidroxilación disminuya el consumo de oxígeno disminuyendo el oxígeno consumido incluso por la propia hidroxilación y/o por cambio de metabolismo celular a partir de producción de energía aerobia a anaerobia.

Se cultivaron células humanas derivadas de epitelio de riñón fetal transformado por adenovirus (293A) o adenocarcinoma epitelial cervical (HeLa) (Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA) hasta confluencia en medio (DMEM alto contenido en glucosa (Mediatech, Inc., Herndon VA), mezcla de penicilina al

1%/estreptomycin (Mediatech), suero bovino fetal al 1%) a 37°C, CO₂ al 10%. Las células se recogieron y se resuspendieron en medios a una densidad de 500.000 células/ml. La suspensión de células se distribuyó a 0,2 ml/pocillo en cada pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos Oxygen Biosensor (BD Biosciences, Bedford MA). Se añadieron los siguientes tratamientos en volúmenes de 10 µl a conjuntos de pocillos por triplicado: (1) DMSO al 0,5%; (2) dodecil sulfato de sodio 200 µM; o (3) compuesto 1, 10 ó 50 µM.

Los cultivos se incubaron a 37 °C, CO₂ al 10% durante 72 horas y después se realizó la lectura de las placas un fluorímetro FL600 (Biotek Instruments, Inc., Winooski VT) a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm. Los datos se representaron como una función de cambio de veces con respecto a control con DMSO (consumo de O₂) o absorbancia a una longitud de onda de 450 nm (WST-1) y se realizó un análisis estadístico descriptivo usando un programa EXCEL (Microsoft Corporation, Bellevue WA).

Ensayo PH2-FIH (PHD2)

Material

Se expresó PH2-FIH (EGLN1) a partir de células Hi5 y se purificó parcialmente mediante una columna de cromatografía de intercambio iónico SP. Se obtuvo sal sódica del ácido cetoglutámico α [1-¹⁴C] de Perkin-Elmer. La sal sódica del ácido alfa-cetoglutámico se adquirió en SIGMA. El péptido DLD19 purificado por HPLC (Acetil-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL-CONH₂) se realizó por Synpep.

Se expresó FIH-PH2 (EGLN1) a partir de células Hi5 de insecto y se purificó parcialmente mediante una columna de cromatografía de intercambio iónico SP. Se determinó la actividad enzimática capturando ¹⁴CO₂ usando un ensayo descrito por Kivirikko y Myllyla (1982, Methods Enzymol 82: 245-304). Las reacciones del ensayo contenían HEPES 50 mM (pH 7,4), sal sódica del ácido α-cetoglutámico 100 mM, sal sódica del ácido cetoglutámico α [1-¹⁴C] 0,30 µCi/ml; Perkin Elmer, Wellesley MA), FeSO₄ 40 mM, ascorbato 1mM, Catalasa 1541,8 unidades/ml, con o sin sustrato peptídico 50 mM (Acetil-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL-CONH₂) y diversas concentraciones del compuesto de la invención. Las reacciones comenzaron por adición de la enzima PH2-FIH.

La renovación en porcentaje dependiente del péptido se calculó restando la renovación en porcentaje en ausencia del péptido a partir de la renovación en porcentaje en presencia del péptido sustrato. La inhibición en porcentaje y el valor CI₅₀ se calcularon usando la renovación en porcentaje dependiente del péptido a concentraciones de inhibidor proporcionadas. El cálculo de los valores de CI₅₀ para cada inhibidor se realizó usando el programa GraFit (Erithacus Software Ltd., Surrey RU).

Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse directamente o en composición farmacéuticas junto con vehículos o excipientes adecuados, como se conoce bien en la técnica. Los presentes procedimientos de tratamiento pueden comprender la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que padece o está en riesgo de padecer anemia debido, por ejemplo, a disfunción renal crónica, diabetes, cáncer, SIDA, terapia con radiación, quimioterapia, diálisis renal o cirugía. En una realización preferida, el sujeto es un sujeto mamífero y en una realización más preferida, el sujeto es un sujeto humano.

Por experimentación rutinaria, puede determinarse fácilmente una cantidad eficaz de dichos agentes, así como la vía de administración más eficaz y conveniente y la formulación más apropiada. En la técnica existen disponibles diversas formulaciones y sistemas de administración de fármacos. Véase, *por ejemplo*, Gennaro, A.R., ed. (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences, *anteriormente*.

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, la administración por vía oral, rectal, transmucosa, nasal o intestinal y parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. El agente o composición del mismo puede administrarse de una manera local en lugar de sistémica. Por ejemplo, un agente adecuado puede administrarse por inyección o en un sistema de administración de fármaco diana, tal como una formulación de liberación prolongada o sostenida.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como por procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más vehículos fisiológicamente aceptables tales como excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de las moléculas activas en preparaciones para uso farmacéutico.

Las formulación adecuada depende de la vía de administración seleccionada. Para la inyección, por ejemplo, la composición puede formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como, solución de Hanks, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa o nasal, en la formulación, se usan agentes de penetración apropiados para atravesar la barrera. Dichos agentes de penetración se conocen generalmente en la técnica. En una realización preferida de la presente

invención, los presentes compuestos se preparan en una formulación destinada para administración oral. Para administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un sujeto. Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención que contienen, por ejemplo, bases para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse como excipientes sólidos, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, añadiendo después auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio. Además, pueden incluirse agentes humectantes tales como dodecil sulfato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentrado, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse materias colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas para administración oral incluyen cápsulas duras fabricadas con gelatina, así como cápsulas blandas, selladas, fabricadas con gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos mezclados con cargas, tal como lactosa, aglutinantes, tal como almidones y/o lubricantes tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o en suspensión en líquidos adecuados, tal como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

En una realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica, tal como a través de un parche dérmico o por vía tópica. En un aspecto, las formulaciones transdérmicas o tópicas de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más potenciadores de penetración u otros efectores, que incluyen agentes que potencian la migración del compuesto administrado. La administración transdérmica o tópica se prefiere, por ejemplo, en situaciones en las que se desea una administración en una localización específica.

Para administración por inhalación, los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención, se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono o cualquier otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis apropiada puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador. Éstos contienen típicamente una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones formuladas para administración parenteral por inyección, *por ejemplo*, mediante inyección en embolada o infusión continua, pueden presentarse en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleaginosos y acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas u otras composiciones en forma hidrosoluble.

Las suspensiones de los compuestos activos también pueden prepararse como suspensiones oleaginosas para inyección apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tal como, aceite de sésamo y ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como etil oleato o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constituir, antes del uso, con un vehículo adecuado, *por ejemplo*, agua estéril, sin pirógeno.

Como se ha mencionado anteriormente, las composiciones de la presente invención también pueden formularse como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, los

presentes compuestos pueden formularse, por ejemplo, con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o derivados moderadamente solubles, por ejemplo, una sal moderadamente soluble.

Los vehículos adecuados para las moléculas hidrófobas de la invención se conocen bien en la técnica e incluyen sistemas co-disolventes que comprenden, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. El sistema co-disolvente puede ser el sistema co-disolvente VPD. El VPD es una solución compuesta por alcohol bencílico al 3% p/v, 8% p/v del tensioactivo no polar, polisorbato 80 y 65% p/v de polietilenglicol 300, a un volumen en etanol absoluto. El sistema co-disolvente de VPD (VPD:5W) consiste en VPD diluido 1:1 con una dextrosa al 5% en solución acuosa. Este sistema co-disolvente es eficaz disolviendo compuestos hidrófobos y produce baja toxicidad tras administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema co-disolvente pueden variar considerablemente sin destruir su solubilidad y características de toxicidad. Adicionalmente, la identidad de los componentes del co-disolvente puede variar. Por ejemplo, pueden usarse otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de polisorbato 80, el tamaño de fracción de polietilenglicol puede variar, otros polímeros biocompatibles pueden sustituirse por polietilenglicol, *por ejemplo*, polivinilpirrolidona y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituirse por dextrosa.

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración para moléculas hidrófobas. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o excipientes de administración para fármacos hidrófobos. Los sistemas de administración liposomales se describen anteriormente en el contexto de sistemas de administración de genes. También pueden emplearse determinados disolventes orgánicos, tales como, dimetilsulfóxido, aunque normalmente a cuenta de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse usando sistemas de liberación prolongada, tales como matrices semipermeables de polímeros sólidos hidrófobos que contienen la cantidad eficaz de la composición a administrar. Los expertos en la materia han establecido y disponen de diversos materiales de liberación prolongada. Dependiendo de su naturaleza química, las cápsulas de liberación prolongada pueden liberar los compuestos desde algunas semanas hasta 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Para cualquier composición usada en estos procedimientos de tratamiento, puede calcularse una dosis terapéuticamente eficaz usando inicialmente una diversidad de técnicas bien conocidas en la materia. Por ejemplo, en un ensayo de cultivo celular, puede formularse una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración circulante que incluya el valor CI_{50} como se determina en un cultivo celular. Los intervalos de dosificación apropiados para sujetos humanos pueden determinarse, por ejemplo, usando datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo de células y otros estudios en animales.

Una dosis terapéuticamente eficaz de un agente se refiere a la cantidad del agente que da como resultado la mejora de los síntomas o una prolongación de la supervivencia en un sujeto. La toxicidad y eficacia terapéutica de dichas moléculas pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos de células o en animales experimentales, determinando, *por ejemplo*, el valor DL_{50} (dosis letal del 50% de la población) y el valor DE_{50} (dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación del efecto tóxico frente al terapéutico de la dosis, es el índice terapéutico, que puede expresarse como la relación DL_{50}/DE_{50} . Se prefieren agentes que muestren índices terapéuticos elevados.

Preferentemente, las dosificaciones se incluyen dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen el valor DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. Las dosificaciones pueden variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La formulación exacta, vía de administración y dosificación deben seleccionarse, de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, en vista de los detalles específicos de una afección de un sujeto.

La cantidad e intervalo de dosificación puede ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del resto activo que sea suficiente para modular niveles de plasma de eritropoyetina endógena, si se desea, *es decir*, concentración eficaz mínima (CEM). La CEM variará para cada compuesto pero puede calcularse, *por ejemplo*, a partir de datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para conseguir la CEM dependerán de las características individuales y de la vía de administración. Los agentes o composiciones de los mismos deben administrarse usando un régimen que conserve niveles en plasma por encima de la CEM durante aproximadamente del 10 al 90% de la duración del tratamiento, preferentemente aproximadamente del 30 al 90% de la duración de tratamiento y más preferentemente entre el 50-90%. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Como alternativa, puede conseguirse la estimulación de eritropoyetina endógena mediante 1) administración de una dosis de carga seguido de un mantenimiento de la dosis, 2) administración de una dosis de inducción para conseguir rápidamente niveles de eritropoyetina dentro de un intervalo diana, seguido de una dosis de mantenimiento inferior para mantener el hematocrito dentro de un intervalo diana deseado, o 3) repetir la dosificación de manera intermitente.

La cantidad de agente o composición administrado dependerá, por supuesto, de una diversidad de factores, que incluyen el sexo, la edad y el peso del paciente a tratar, la gravedad de la dolencia, la forma de administración y el criterio del médico tratante.

Si se desea, las presentes composiciones pueden presentarse en un envase o dispositivo dosificador que contiene una o más formas de dosificación unitaria que contienen el principio activo. Dicho envase o dispositivo puede, por ejemplo, comprender una lámina metálica o plástica, tal como un envase de tipo blister. El envase o dispositivo dosificador puede incluir instrucciones para la administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, introducirse en un envase apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Las afecciones adecuadas indicadas en la etiqueta pueden incluir el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades en las que la anemia es un síntoma principal.

A los expertos en la técnica, estas y otras realizaciones de la presente invención se les ocurrirán fácilmente en vista de la divulgación del presente documento, las cuales se contemplan especialmente.

Ejemplos

La invención se entenderá mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que sean puramente ejemplares de la invención. Las realizaciones ilustradas pretenden ser únicamente ilustraciones de aspectos individuales de la invención. Diversas modificaciones de la invención, además de las que se describen el presente documento, se harán evidentes a los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y las figuras que la acompañan. Dichas modificaciones entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se indique en contra, todas las temperaturas están en grados Celsius. También, en estos ejemplos y en otras partes, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

μl - microlitro

uma = unidad de masa atómica

atm = atmósfera

s a = singlete ancho

ClCO₂iBu = cloroformiato de isobutilo

ClCONMe₂ = cloruro dimetilcarbámico

conc. = concentrado

d = doblete

DABCO = diazobis(ciclo[2.2.2]octano)

dd = doblete de dobletes

DMF = dimetil formamida

DMSO = dimetilsulfóxido

Et₂SO₄ = sulfato de etilo

Etl = yoduro de etilo

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

EtOH = etanol

g = gramo

h = hora

HATU = *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-dimetilamino-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno-*N*-metilmetanamino

HBTU = 1-*H*-Benzotriazolio

Hz = Hertio

M = molar

m = multiplete

Me_2SO_4 = sulfato de metilo

Me_3OBF_4 = trimetilboroxina

MeI = yoduro de metilo

MeOCH_2I = yodometoxi metano

5 MeOH = metanol

MeONa = metóxido sódico

mg = miligramo

MHz = megahertzio

min = minuto

10 ml = mililitro

mmol = milimolar

N = normal

NaOMe = metóxido sódico

$n\text{-BuLi}$ = *n*-butil litio

15 $n\text{-BuOH}$ = *n*-butanol

NEt_3 = trietilamina

PhCH_2Br = bromometil benceno

c = cuádruplete

quint = quintuplete

20 t.a. = temperatura ambiente

F_r = factor de retención

s = segundo

t = triplete

TFA = ácido trifluoro acético

25 THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa fina

% en peso = porcentaje en peso

Ejemplo A-1

Ácido (S)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

30 **a. Éster metílico del ácido (S)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

Se agitaron ácido 6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.), 0,33 g, 0,5 ml de trietilamina, 0,38 g de HATU y 0,151 g de clorhidrato del éster metílico de L-Alanina disponible en el mercado en 15 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 18 h, dando, después de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente = 4:1 de hexano-EtOAc), 0,220 g de éster metílico del ácido (S)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico en forma de un sólido de color blanco, EM- (+)-ión, $M+1 = 415,8$ uma.

35

b. Ácido (S)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

Se agitaron 0,200 g del (S)-éster metílico descrito en el Ejemplo A-1 a) y 15 ml de una solución 1,5 M de NaOH en metanol a temperatura ambiente durante 3 h y se concentraron. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a $\text{pH} \sim 1$ con ácido clorhídrico, el precipitado resultante se recogió por filtración,

40

se lavó con agua y se secó en un horno de vacío (70 °C), dando 0,174 g de ácido (S)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico en forma de un sólido de color blanquecino, EM-(+)-ión, M+1 = 401,0 uma.

Ejemplo A-2

5 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico

a. Éster butílico del ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

Una mezcla de 160 ml de butanol, 20,0 g de ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (94,6 mmol) y 2,0 ml de ácido sulfúrico concentrado se calentó a reflujo con agitación durante 24 h. Después, se añadieron en porciones 5 g de bicarbonato sódico, la agitación continuó a t.a. durante 5 min y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío, dando un aceite de color amarillento que solidificó posteriormente. Se obtuvieron 24,02 g del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 261,9 uma.

b. Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se disolvieron con agitación 4,41 g de sodio (190 mmol) en 250 ml de *n*-butanol. Después de que el sodio se disolviera por completo, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió una solución de 24,0 g (91,9 mmol) de éster butílico del ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético en 150 ml de butanol con agitación. La solución se calentó a 100 °C durante 30 min y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después, la mezcla dejó enfriar a temperatura ambiente y se almacenó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, el pH de la mezcla se ajustó de 2 a 3 mediante la adición con agitación de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La agitación continuó durante 30 min antes de que el componente sólido se retirara por succión. La torta de filtro se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío a 50 °C, dando un sólido de color blanco. Se obtuvieron 17,75 g del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 262,1 uma.

c. Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de 17,3 g (66,2 mmol) de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 100 ml de oxiclورو de fósforo se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó lentamente con agitación en el transcurso de 2 h a temperatura de reflujo. La mezcla se calentó suavemente a reflujo con agitación durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente el exceso de oxiclورو de fósforo se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo. La solución se vertió con agitación en 300 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El precipitado formado se retiró por filtración al vacío. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, e filtraron a través de un lecho corto de gel de sílice y se evaporaron al vacío, dando un aceite de color pardo que solidificó posteriormente. Se obtuvieron 11,37 g del el compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,91 (s, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 7,83 (m, 2 H), 4,49 (t, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

d. Ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de 9,23 g de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (33 mmol), 90 ml de una solución acuosa 2,5 N de hidróxido sódico, agua (20 ml) y etanol (110 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2 h. Después, el pH de la mezcla se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado. Durante la adición, la temperatura de la mezcla se mantuvo a 20 °C por enfriamiento con un baño de hielo. Después, se continuó agitando durante 1 h antes de separar el componente sólido por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío a 85 °C, dando un polvo de color blanco. Se obtuvieron 6,64 g del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 224,1 uma.

e. Éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-*terc*-butoxi-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

A una mezcla de 45 mg (0,2 mmol) de ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, 76 mg (0,2 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-(bis-dimetilamino-metileno)-oxonio (HBTU), 50,8 mg clorhidrato del éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-amino-3-*terc*-butoxi-propiónico (0,2 mmol) y 1 ml de diclorometano se le añadieron con agitación 122,5 µl (0,7 mmol) de etil-diisopropil-amina. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 40 h. El producto se aisló de la mezcla de reacción por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (9:1) como eluyente, dando un aceite incoloro. Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 422,8 uma.

f. Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico

Una mezcla de 27 mg (0,06 mmol) éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-*terc*-butoxi-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico y 2 ml de ácido trifluoroacético se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, el exceso de ácido trifluoroacético se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en 2 ml de etanol absoluto y la solución

se concentró al vacío, dando un sólido de color castaño. Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 310,9 uma.

Ejemplo A-3

Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico

- 5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f) a partir del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo A-2 d) y clorhidrato del éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-amino-3-*terc*-butoxi-propiónico; EM-(+)-ión: M+1 = 310,9 uma.

Ejemplo A-4

Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico

- 10 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f) a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y clorhidrato del éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-amino-3-*terc*-butoxi-propiónico; EM-(+)-ión: M+1 = 369,0 uma.

Ejemplo A-5

Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico

- 15 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f) a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y clorhidrato del éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-amino-3-*terc*-butoxi-propiónico; EM-(+)-ión: M+1 = 369,0 uma.

Ejemplo A-6

Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico

- 20 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f) a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y clorhidrato del éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-amino-3-*terc*-butoxi-propiónico; EM-(+)-ión: M+1 = 369,0 uma.

Ejemplo A-7

Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico

- 25 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f) a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y clorhidrato del éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-amino-3-*terc*-butoxi-propiónico; EM-(+)-ión: M+1 = 369,0 uma.

Ejemplo A-8

Ácido 2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

- 30 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b) a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo A-2 d) y clorhidrato del éster metílico del ácido 2-amino-2-metil-propiónico; EM-(+)-ión: M+1 = 308,9 uma.

Ejemplo A-9

Ácido 2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

- 35 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b) a partir del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y clorhidrato del éster metílico del ácido 2-amino-2-metil-propiónico; EM-(+)-ión: M+1 = 367,0 uma.

Ejemplo A-10

Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico; sal de ácido trifluoroacético

- 40 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) a partir del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo A-2 d) y clorhidrato del éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-propiónico seguido de desprotección de manera análoga al Ejemplo A-1 b) y después de manera análoga a 2 f); EM-(-)-ión: M-1 = 359,1 uma.

Ejemplo A-11

Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico; sal de ácido trifluoroacético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) a partir del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo A-2 d) y clorhidrato del éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-propiónico seguido de desprotección de manera análoga al Ejemplo A-1 b) y después de manera análoga a 2 f); EM-(-)-ión: M-1 = 359,1 uma.

Ejemplo A-12

Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b); EM-(-)-ión: M-1 = 321,1 uma.

Ejemplo A-13

Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 323,0 uma.

Ejemplo A-14

Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 381,1 uma.

Ejemplo A-15

Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 381,0 uma.

Ejemplo A-16

Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 381,0 uma.

Ejemplo A-17

Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 381,0 uma.

Ejemplo A-18

Ácido (S)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b); EM-(-)-ión: M-1 = 429,0 uma.

Ejemplo A-19

Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 371,0 uma.

Ejemplo A-20

Ácido (S)-2-[(1-Cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 371,0 uma.

Ejemplo A-21

Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 429,0 uma.

Ejemplo A-22**Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 429,0 uma.

Ejemplo A-23**Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico**

5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 429,0 uma.

Ejemplo A-24**Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 429,0 uma.

Ejemplo A-2510 **Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(-)-ión: M-1 = 385,0 uma.

Ejemplo A-26**Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 387,1 uma.

15 **Ejemplo A-27****Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(-)-ión: M-1 = 443,0 uma.

Ejemplo A-28**Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico**

20 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(-)-ión: M-1 = 443,0 uma.

Ejemplo A-29**Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 445,1 uma.

Ejemplo A-3025 **Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 445,1 uma.

Ejemplo A-31**Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-pentanoico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b); EM-(+)-ión: M+1 = 381,0 uma.

30 **Ejemplo A-32****Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-pentanoico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b); EM-(-)-ión: M-1 = 379,0 uma.

Ejemplo A-33**Ácido (R)-1-(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico**

35 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 321,0 uma.

Ejemplo A-34**Ácido (S)-1-(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico**Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: $M+1 = 321,0$ uma.**Ejemplo A-35****Ácido (R)-1-(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico**5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: $M+1 = 379,1$ uma.**Ejemplo A-36****Ácido (S)-1-(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico**Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: $M+1 = 379,1$ uma.**Ejemplo A-37**10 **Ácido (R)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico; sal de ácido trifluoroacético**Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: $M+1 = 352,2$ uma.**Ejemplo A-38**15 **Ácido (S)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico; sal de ácido trifluoroacético**Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: $M+1 = 352,1$ uma.**Ejemplo A-39****Ácido (R)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico; sal de ácido trifluoroacético**20 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: $M+1 = 410,1$ uma.**Ejemplo A-40****Ácido (S)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico; sal de ácido trifluoroacético**Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: $M+1 = 410,1$ uma.25 **Ejemplo A-41****Ácido (R)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico; sal de ácido trifluoroacético**Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: $M+1 = 410,1$ uma.**Ejemplo A-42**30 **Ácido (S)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico; sal de ácido trifluoroacético**Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: $M+1 = 410,1$ uma.**Ejemplo A-43****Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico**35 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b); EM-(+)-ión: $M+1 = 338,9$ uma.**Ejemplo A-44****Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico**Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(-)-ión: $M-1 = 337,0$ uma.

Ejemplo A-45**Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b); EM-(+)-ión: M+1 = 397,0 uma.

Ejemplo A-465 **Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 e) y f); EM-(+)-ión: M+1 = 397,1 uma.

Ejemplo A-47**Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b); EM-(+)-ión: M+1 = 397,0 uma.

10 **Ejemplo A-48****Ácido 1-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b); EM-(-)-ión: M-1 = 305,0 uma.

Ejemplo A-49**Ácido 1-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico**15 **Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-1 a) y b); EM-(+)-ión: M+1 = 365,0 uma.****Ejemplo A-50****Ácido dideutero-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

20 Una mezcla de 70 mg (0,25 mmol) de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo A-2c), 193 mg (2,5 mmol) de glicina-2,2-d₂ y 5 ml de una solución 0,5 N de metóxido sódico en metanol se calentó a reflujo con agitación durante 15 h. Después, el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en 8 ml de agua y la solución se lavó con 2 x 20 ml de acetato de etilo. El pH de la solución se ajustó a 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 N y la mezcla se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando un sólido de color blanco. Se obtuvieron 61 mg del compuesto del título; EM-(-)-ión: M-1 = 280,9 uma.

25 **Ejemplo A-51****Ácido (R) -2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a. Éster metílico del ácido (R)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

30 Se acopló ácido 6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, 0,33 g, con clorhidrato del éster metílico de D-Alanina, 0,150 g, de manera análoga al Ejemplo A-1a). Se obtuvieron 0,205 g de un producto sólido de color blanquecino, EM-(+)-ión, M+1 = 415,0 uma.

b. Ácido (R) -2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

0,164 g de un sólido de color blanco, preparado de manera análoga al Ejemplo A-1 b); EM-(=)-ión, M+1 = 401,1 uma.

Ejemplo A-5235 **Ácido (S)-2-[(7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a. Éster metílico del ácido (S)-2-[(7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

Se acopló ácido 7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, 0,33 g, con clorhidrato del éster metílico de D-Alanina, 0,150 g, de manera análoga al Ejemplo A-1 a). Se obtuvieron 0,264 g de un sólido de color blanco: EM-(+)-ión, M+1 = 415, uma.

40 **b. Ácido (S)-2-[(7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

0,216 g de un sólido de color blanco, preparado de manera análoga al Ejemplo A-1 b); EM-(+)-ión, M+1 = 401,9 uma.

Ejemplo A-53**Ácido (R)-2-[(7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a. Éster metílico del ácido (R)-2-[(7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

5 Se acopló ácido 7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, 0,33 g con éster metílico de D-Alanina de manera análoga al Ejemplo A-1 a). Se obtuvieron 0,246 g de un sólido de color blanquecino: EM-(+)-ión, M+1 = 415,0 uma.

b. Ácido (R)-2-[(7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

0,211 g de un sólido de color blanquecino, preparado de manera análoga al Ejemplo A-1 b): EM-(+)-ión, M+1 = 401,0 uma.

10 **Ejemplo A-54****Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a) Éster metílico del ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

15 Se agitaron ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, 0,55 g, 1,5 ml de trietilamina, 0,55 g de DECI y 0,56 g de clorhidrato del éster metílico de (L)-Alanina en 15 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 M, NaHCO₃ acuoso saturado y NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 0,133 g de un producto sólido de color blanquecino: EM-(+)-ión, M+1 = 308,9 Dalton.

b) Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico.

20 Se saponificaron/acidificaron 0,116 g de (S)-éster metílico, descrito en el Ejemplo A-54 a), de manera análoga al Ejemplo A-1 b), dando 0,087 g de un producto sólido de color blanco: EM -(+)-ión, M+1 = 294,9 uma.

Ejemplo A-55**Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a. Éster metílico del ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

25 Se acopló ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, 0,55 g, con 0,40 g de éster metílico de D-Alanina de manera análoga al Ejemplo A-54 a) y se obtuvieron 0,200 g de un producto sólido de color blanquecino: EM-(+)-ión, M+1 = 308,8 uma.

b. Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

30 0,127 g de un sólido de color blanco, preparado de manera análoga al Ejemplo A-1 b): EM-(+)-ión, M+1 = 294,9 uma.

Ejemplo A-56**Ácido (S)-2-[(6-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

35 Se dejaron reaccionar 0,030 g de ácido 6-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 0,046 g de HATU con 0,017 g de éster metílico de L-Alanina en condiciones análogas a la del Ejemplo A-1 a). El tratamiento del producto de éster en bruto con 0,014 g de NaOH en 0,1 ml de 1:1 de metanol-agua a temperatura ambiente durante 2 días, seguido de acidificación a pH = ~2 con ácido clorhídrico 1 M, produjo un producto sólido. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, dando 0,023 g de un sólido de color blanquecino: EM-(-)-ión, M-1 = 353,0 uma.

Ejemplo A-5740 **Ácido (R) -2-[6-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

De manera análoga al Ejemplo A-56, se acoplaron 0,030 g de ácido 6-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico con clorhidrato del éster metílico de D-Alanina y el producto se hidrolizó, dando 0,022 g de un sólido de color blanquecino: EM-(-)-ion, M-1 = 353,0 uma.

Ejemplo A-58**Ácido (S)-2-[(7-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

De manera análoga al Ejemplo A-56, se dejaron reaccionar 0,040 g de ácido 7-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico con 0,020 g de clorhidrato del éster metílico de L-Alanina, dando, después de la hidrólisis del éster del intermedio, 0,047 g de un sólido de color blanco: EM(-)-ión, M-1 = 353,1 uma.

5 Ejemplo A-59**Ácido (R)-2-[(7-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]propiónico**

De manera análoga al Ejemplo A-56, Se dejaron reaccionar 0,040 g de ácido 7-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico con clorhidrato del éster metílico de D-Alanina. El producto éster intermedio se hidrolizó como en el Ejemplo A-56, dando 0,042 g de un sólido de color blanco: EM(-)-ión, M-1 = 353,0 uma.

10 Ejemplo A-60**Ácido 2-(S)-{[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico****a) 4-(4-Cloro-fenoxi)-ftalonitrilo**

Una mezcla de 4-nitroftalonitrilo (5,0 g), 4-clorofenol (3,13 ml) y carbonato potásico (7,99 g) en acetona (87 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la filtración y la concentración, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con NaOH (1 N, 50 ml x 3) y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró, se concentró y se diluyó con diclorometano. La filtración y el aclarado a través de un lecho corto de gel de sílice produjeron 5,7 g del compuesto del título. RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 8,09 (d, J = 9 Hz, ¹H), 7,83 (d, J = 2,6, ¹H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 2,8, 8,6 Hz, ¹H), 7,24 (d, J = 8,6, 2H).

b) Ácido 4-(4-cloro-fenoxi)-ftálico

Una mezcla de 1,31 g de 4-(4-cloro-fenoxi)-ftalonitrilo, 45% hidróxido potásico (3,5 ml) y metanol (3,5 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. Se añadió HCl 6 N para ajustar el pH a 4. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, dando 1,45 g del compuesto del título. EM(-)-ión: M-1 = 291,0.

c) Éster butílico del ácido acético [5-(4-cloro-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

Una mezcla de 500 mg de ácido 4-(4-cloro-fenoxi)-ftálico y *n*-butil éster de glicina (286 mg) se calentó a 250 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía con diclorometano como eluyente, dando 436 mg el compuesto del título. RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 7,48 (d, J = 8,6 Hz, ¹H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,16 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-cloro-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 b). Mezcla de dos isómeros. EM(-)-ión: M-1 = 386,1.

30 e) Éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 c). Mezcla de dos isómeros. EM(-)-ión: M-1 = 404,2.

f) Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico:

Una mezcla del éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (280 mg), 0,27 ml de HI 57% en peso, ácido acético glacial (3 ml) y fósforo rojo (43 mg) se calentó a reflujo durante 25 min. Después, la mezcla se diluyó con agua, se basificó por NaHCO₃ sólido a pH 8, se extrajo con acetato de etilo (2 x). La fase de acetato de etilo se lavó con una solución de metabisulfito sódico, bicarbonato sódico saturado, se secó y se concentró. La purificación por cromatografía con hexanos/acetato de etilo dio éster butílico del ácido 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (103 mg, Compuesto del Ejemplo A-60 a): EM(-)-ión: M-1 = 370,3 y éster butílico del ácido 6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (71 mg, Compuesto del Ejemplo 60 b): EM(-)-ión: M-1 = 370,3.

g) Ácido 2-(S)-{[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-50, haciendo reaccionar éster butílico del ácido 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (compuesto del ejemplo A-60 a) con L-alanina en un reactor de microondas durante 20 min a 130 °C. EM(-)-ión: M-1 = 385,1.

Ejemplo A-61**Ácido 2-(S)-[6-(4-Cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-50, haciendo reaccionar éster butílico del ácido 6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (compuesto del Ejemplo A-60 b) con L-alanina en un reactor de microondas durante 25 min a 130 °C. EM-(-)-ión: M-1 = 385,1.

5 **Ejemplo A-62****Ácido 2-[1[7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico****a) 5-(3,4-Difluoro-fenoxi)-isoindolo-1,3-diona**

Se destiló azeotrópicamente 3,4-difluorofenol (650 mg) con benceno y se disolvió en solución de metóxido sódico en metanol (0,5 M, 10 ml). Después, el metanol se eliminó a presión reducida en una atmósfera de nitrógeno. Después, una solución en DMF anhidra (10 ml) de 4-nitroftalimida (769 mg) se le añadió a la mezcla anterior. La mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 23 h. La reacción se enfrió y se añadieron 80 ml de agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (4 x) y se secó, dando el compuesto del título 685 mg. EM-(-)-ión: M-1 = 274,3.

b) Éster metílico del ácido [5-(3,4-difluoro-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

En un tubo a presión se añadieron 5-(3,4-difluoro-fenoxi)-isoindolo-1,3-diona (680 mg), carbonato potásico (1 g), 3-pentanona (20 ml) y bromoacetato de metilo (295 µl). La mezcla resultante se calentó a 105 °C durante 17 h. La reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). La fase orgánica se secó y se concentró. La mezcla se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice con 4:1 de hexanos/acetato de etilo y 3:1 de hexanos/acetato de etilo, dando 657 mg del compuesto del título. RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 7,95 (d, J = 9,0 Hz, ¹H), 7,64-7,41 (m, 4H), 7,15-7,08 (m, ¹H), 4,44 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

c) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al ejemplo A-2 b). Mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión: M-1 = 388,1.

d) Éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 c). La mezcla de dos isómeros se llevó directamente a la siguiente etapa.

e) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

A una solución de éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (220 mg) en acetato de etilo (4 ml) se le añadió Pd al 10%/C (húmedo al 50%, 88 mg) y después formiato amónico (340 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 0,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se concentró y se separó por cromatografía, dando 131 mg de éster butílico del ácido 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto del Ejemplo A-62a) y 55 mg de éster butílico del ácido 6-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto del Ejemplo A-62 b).

f) Ácido 2-[7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-50, haciendo reaccionar éster butílico del ácido 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto del Ejemplo A-62 a) con L-alanina en un tubo a presión durante 3 días a 85 °C. EM-(+)-ión: M-1 = 389,2.

Ejemplo A-63**Ácido 2-(S)-[4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico.**40 **a) Ácido 4-fenilsulfanil-ftálico**

Una mezcla de 5,06 g de 4-fenilsulfanil-ftalonitrilo (21,4 mmol), 10 ml de KOH acuoso al 0% y 10 ml de metanol, se calentó a reflujo con agitación durante 3,5 días. Después, la mezcla se diluyó con 100 ml de agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El producto precipitado se filtró por succión, se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío a 60 °C. Se obtuvieron 5,75 g del compuesto del título; EM-(-)-ión: M-1 = 273,0.

45 **b) Ácido (1,3-dioxo-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

Se molieron minuciosamente juntos 5,62 g de ácido 4-fenilsulfanil-ftálico (20,5 mmol) y 1,55 g de glicina (20,5 mmol) en un mortero. Después, la mezcla se calentó de 210 °C a 220 °C en un baño de aceite. La masa fundida se agitó

con una espátula a esta temperatura durante 15 min antes de dejar que se enfriara temperatura ambiente al vacío. Se obtuvieron 6,30 g del compuesto del título; EM(-)-ión: M-1 = 311,8; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 7,82 (d, 1 H), 7,46 a 7,62 (m, 7 H), 4,26 (s, 2 H).

c) Éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

5 Una mezcla de 20 ml de metanol, 6,27 g de ácido (1,3-dioxo-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (20 mmol) y 0,3 ml de ácido sulfúrico concentrado se calentó a reflujo con agitación durante 18 h. Después, se añadieron 100 ml de una solución acuosa concentrada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. Se obtuvieron 6,30 g del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 328,0; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,69 (d, 1 H), 7,41 a 7,55 (m, 7 H), 4,40 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H).

d) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (A) y éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-fenil-sulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (B)

15 Se disolvieron con agitación 0,92 g de sodio (40 mmol) en 100 ml de *n*-butanol. Después, la temperatura se elevó de 95 °C a 100 °C, se añadió una solución caliente de 6,5 g de éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (19,85 mmol) en 20 ml de *n*-butanol y la agitación continuó de 95 °C a 100 °C durante 1 h. Posteriormente, el disolvente se evaporó al vacío, se añadieron 25 ml de HCl acuoso 2 N y 100 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h antes de filtrarla por succión. La torta de filtro se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío a 60 °C, dando 4,43 g de un sólido de color amarillo. Se separaron 4,4 g de esta mezcla de A y B por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (98:2). La evaporación de la primera fracción produjo 1,99 g de A; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 10,48 (s a, 1 H), 8,39 (s a, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,35 a 7,55 (m, 6 H), 4,39 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H). La evaporación de la segunda fracción produjo 2,26 g de B; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 10,38 (s a, 1 H), 8,32 (s a, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,37 a 7,56 (m, 6 H), 4,39 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

e) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

25 A una solución de 4,59 g de oxibromuro de fósforo (16 mmol) en 25 ml de acetonitrilo anhidro se le añadieron 1,11 g de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo suavemente con agitación durante 1 h. Después, se añadieron 5,04 g de bicarbonato sódico (60 mmol), seguido de la adición gota a gota de 8 ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min la mezcla se concentró al vacío a aproximadamente un tercio de su volumen, se añadieron 40 ml de agua y la mezcla se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtró por succión. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. La evaporación al vacío dio 0,885 g del compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,84 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,40 a 7,55 (m, 6 H), 4,46 (t, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

f) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

35 Una mezcla de 432 mg de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (1 mmol), 63 mg de fósforo rojo (2 mmol), 0,4 ml de HI acuoso al 57% en peso (3 mmol) y 1 ml de ácido acético glacial se calentó a reflujo con agitación durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de acetato de etilo, se filtró por succión a través de un lecho corto de celite, se lavó con una solución de 0,2 g de NaHSO₃ en 5 ml de agua y se lavó dos veces con 5 ml de una solución acuosa concentrada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (85:15). Se obtuvieron 123 mg del compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,85 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,38 a 7,63 (m, 7 H), 4,49 (t, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

g) Ácido 2-(S)-[(4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

45 Una mezcla de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (0,20 g) y L-alanina (0,75 g) en NaOMe 0,5 M/MeOH (11,3 ml) se calentó a reflujo durante 36 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml) que se descartó. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 N de HCl. Se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título (0,15 g). EM(-)-ión: M-1 = 367,1.

Ejemplo A-64

Ácido 2-(R)-[(4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

55 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-63 g), haciendo reaccionar éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico con D-alanina. EM(-)-ión: M-1 = 367,1.

Ejemplo A-65**Ácido 2-(R)-[(4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a) Ácido 4-fenoxi-ftálico**

5 Se sintetizó a partir de 4-fenoxi-ftalonnitrilo de manera análoga al Ejemplo A-63 a); EM(-)-ión: M-1 = 256,9; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 7,93 (d, 1H), 7,07 a 7,52 (m, 7H).

b) Ácido (1,3-dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

Se sintetizó a partir de ácido 4-fenoxi-ftálico de manera análoga al Ejemplo A-63 b). EM-(+)-ión: M+1 = 297,9; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 7,87 (d, 1 H), 7,17 a 7,52 (m, 7 H), 4,26 (s, 2 H).

c) Éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

10 Se sintetizó a partir de ácido (1,3-dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético de manera análoga al Ejemplo A-63 c); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,83 (d, 1 H), 7,05 a 7,46 (m, 7 H), 4,41 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H).

d) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (A) y éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-fenoxi-iso-quinolin-3-carboxílico (B)

15 Se sintetizó a partir de éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético de manera análoga al Ejemplo A-63 d); Compuesto **A**: RMN ¹H (CDCl₃): δ = 10,58 (s a, 1 H), 8,37 (s a, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,05 a 7,49 (m, 6 H), 4,39 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H); Compuesto **B**: RMN ¹H (CDCl₃): δ = 10,38 (s a, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,28 (s a, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,06 a 7,47 (m, 6 H), 4,40 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

e) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

20 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo A-63 e); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,89 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,08 a 7,52 (m, 6 H), 4,47 (t, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

f) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

25 Una mezcla de 208 mg de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (0,5 mmol), 49 mg de acetato sódico (0,6 mmol), 50 mg de paladio al 10% en peso sobre carbón, 10 ml de metanol y 5 ml de acetato de etilo se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm durante 15 h. Después, la mezcla se filtró por succión a través de un lecho corto de celite y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre 2 ml de una solución acuosa semiconcentrada de bicarbonato y 8 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La evaporación al vacío dio 130 mg del compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,89 (s a, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,10 a 7,53 (m, 7 H), 4,49 (t, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

g) Ácido 2-(R)-[(4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-63 g), haciendo reaccionar éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico con D-alanina a las condiciones de reflujo durante 5 días. EM(-)-ión: M-1 = 351,1.

Ejemplo A-66**35 Ácido 2-(S)-[(4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a) 4-(4-Metoxi-fenoxi)-ftalonnitrilo**

40 Una mezcla de 4-nitro-ftalonnitrilo (4,00 g), 4-metoxi-fenol (3,46 g) y carbonato potásico (6,39 g) en acetona (64 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con NaOH (1 N, 50 ml), agua y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando el producto (6,14 g). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 6,96 (m, 4 H), 3,84 (s, 3 H).

b) Ácido 4-(4-Metoxi-fenoxi)-ftálico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-63 a). EM(-)-ión: M-1 = 286,9.

c) Éster metílico del ácido [5-(4-metoxi-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

45 Se preparó de manera análoga al ejemplo A-63 b y c). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 6,98 (m, 4 H), 4,40 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H).

d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-metoxi-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-63 d). EM-(+)-ión: M+1 = 384,10.

e) Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-metoxi-fenoxi)-1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-63 e). EM-(+)-ión: M+1 = 448,05, 446,05.

5 g) Éster butílico del ácido 7-(4-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (A) y Éster butílico del ácido 6-(4-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (B)

A una solución del compuesto anterior (2,78 g) en acetato de etilo (50 ml) se le añadió paladio al 10% en peso sobre carbón (húmedo) (1,2 g) y después formiato amónico (5,9 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, se filtró y se inactivó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró y El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 33%-50% en hexanos), dando éster butílico del ácido 7-(4-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (A) (0,74 g) (EM-(+)-ión: M+1 = 368,16) y éster butílico del ácido 6-(4-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (B) (1,11 g) (EM-(+)-ión: M+1 = 368,17).

h) Ácido 2-(S)-{[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-63 g) a partir de éster butílico del ácido 7-(4-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (del Ejemplo del A-66 a) y L-alanina. EM-(-)-ión: M-1 = 381,13.

Ejemplo A-67**Ácido 2-(S)-{[7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico****a) Éster butílico del ácido 7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de éster butílico del ácido 7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto 363 f) (165 mg) y ácido *m*-cloroperoxi benzoico (77%) (377 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0%-20% en cloruro de metileno), dando el compuesto del título 120 mg. EM-(+)-ión: M+1 = 386,11.

b) Ácido 2-(S)-{[7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-63 g) a partir de éster butílico del ácido 7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y L-alanina. EM-(-)-ión: M-1 = 399,1.

Ejemplo A-68**30 Ácido (R)-2-[(4-Hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a) Ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (3,52 g, 8,45 mmol; Ejemplo A-65 e) NaOH acuoso 2 N (50 ml, 100 mmol) y EtOH (50 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2 h. Después, la solución se concentró al vacío a 1/2 de su volumen, se diluyó con agua (180 ml) y se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 6 N (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min la suspensión resultante se sometió a filtración al vacío. La torta de filtro se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío a 70 °C, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,05 g); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 8,33 (d, 1 H), 7,20 a 7,61 (m, 7 H).

b) Éster bencilico del ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

A una solución de ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (721 mg, 2 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió lentamente una solución 2,5 M de *n*-BuLi en hexanos (3,2 ml, 8 mmol) a -78 °C con agitación. Después de agitar durante 5 min más se añadió MeOCH₂I (357 µl, 4 mmol). La agitación continuó durante 15 min más a -78 °C antes de añadir agua (50 ml) y HCl acuoso 6 N (1,5 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación y después se concentró al vacío a aprox. 1/3 de su volumen. Las trazas de yodo se eliminaron mediante la adición de *meta*-bisulfito sódico antes de extraer la mezcla con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando un sólido de color castaño (576 mg). Una mezcla de 570 mg del sólido de color amarillento mencionado anteriormente, bromuro de bencilo (0,97 ml, 8 mmol), K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 3,5 d. Después, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando un aceite de color amarillento. La purificación por

cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 75:25 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (490 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 506,2.

c) Ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 5 Una mezcla de éster bencilico del ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (480 mg, 0,95 mmol), KOH (325 mg, 5 mmol) y EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h antes de evaporar el disolvente al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml), la mezcla se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 6 N y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (355 mg); EM-(-)-ión: M-1 = 414,1.

10 **d) Éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-[(4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

- 15 A una mezcla de ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (79 mg, 0,19 mmol), NEt₃ (56 µl, 0,4 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió ClCO₂iBu (26,5 µl, 0,2 mmol) con agitación. Después de agitar durante 15 min se añadió clorhidrato del éster *terc*-butílico de (R)-alanina (36 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche con agitación. Posteriormente; la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y unas gotas de HCl acuoso 6 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente dio el compuesto del título en forma de un aceite de color castaño (88 mg); EM-(+)-ión: M+23 = 565,2.

e) Éster *terc*-butílico del ácido (R)-[(4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 20 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-[(4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico (81 mg, 0,15 mmol), Pd/C (50 mg, Pd al 10% en peso) y EtOAc (15 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ a presión y temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite. El Celite y la torta de filtro se lavaron minuciosamente con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color castaño (63 mg); EM-(-)-ión: M-1 = 451,2.

25 **f) Ácido (R)-2-[(4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (R)-[(4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (59 mg, 0,13 mmol) y ácido trifluoroacético (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOH. El disolvente se evaporó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (52 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 397,1.

30 **Ejemplo A-69**

Ácido (S)-2-[(4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

a) Éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[(4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

- 35 Se sintetizó a partir de éster *terc*-butílico de (S)-alanina y ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (Ejemplo A-68 c) de manera análoga al Ejemplo A-68 d); EM-(+)-ión: M+23 = 565,2.

b) Éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[(4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

Se sintetizó a partir de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[(4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico de manera análoga al Ejemplo A-68 e); EM-(-)-ión: M-1 = 451,2.

40 **c) Ácido (S)-2-[(4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico**

Se sintetizó a partir de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[(4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico de manera análoga al Ejemplo A-68 f); EM-(+)-ión: M+1 = 397,1.

Ejemplo A-70

Ácido (S)-2-[(4-mercaptop-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

45 **a) Éster butílico del ácido 4-dimetiltiocarbamoilo-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico**

A una solución de 1,5 g de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo A-65.f, en 6,3 ml de DMF anhidra se le añadieron 578 mg de cloruro de dimetiltiocarbamoilo y 1,5 g de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 30 ml de HCl 1 N y se extrajo tres veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con agua y

salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, dando 1,9 g del producto; EM (+) m/z 425,27 (M+1)

b) Éster butílico del ácido 4-dimetilcarbamoilsulfanil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 5 Una solución de 1,9 g de éster butílico del ácido 4-dimetiltiocarbamoilo-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico en 22 ml de fenil éter se calentó a 190 °C durante 2 horas. La solución se concentró al vacío, dando un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo el producto con un gradiente de 30-80% de acetato de etilo en hexanos, dando 1,73 g; EM (+) m/z 425,07 (M+1)

c) Éster metílico del ácido 4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 10 A una solución de 6,5 ml de metóxido sódico 0,5 N en metanol se le añadieron 460 mg de éster butílico del ácido 4-dimetilcarbamoil-sulfanil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico. La solución resultante se calentó a 50-60 °C durante 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 10 ml de agua y 7,0 ml de HCl 1 N. El precipitado de color amarillo resultante se recogió filtrando la solución a través de un embudo de filtración buchner poroso (medio), dando 307 mg de producto; EM (+) m/z 312,08 (M+1)

d) Ácido (S)-2-[(4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

- 15 A una solución de 6,0 ml de metóxido sódico 0,5 M en metanol se le añadieron 100 mg de éster metílico del ácido 4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico y 286 mg de L-alanina. La mezcla se calentó a 150 °C durante 15 minutos usando un reactor de microondas CEM Discover. La solución resultante se acidificó a pH 3 con HCl 1 N diluido con 10 ml de agua y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, dando 114 mg de producto; EM (-): m/z 369,07 (M-1).

20 **Ejemplo A-71**

Ácido (S)-2-[(1-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

a) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético de manera análoga a los ejemplos A-65 c)-e); RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ 11,89 (s, 1H), 8,41 (m, ¹H), 8,25 (m, ¹H), 7,84 (m, 2H), 4,49 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

b) Ácido (S)-2-[(1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

- 30 Se suspendieron 400 mg de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 890 mg de (L)-Alanina en una solución de 20 ml de metóxido sódico 0,5 M en metanol. La mezcla se calentó a 160 °C durante 12 min usando un reactor de microondas CEM Discover. La solución resultante se concentró a aprox. 10 ml y se añadió HCl 0,5 N hasta que se alcanzó pH 3. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, dando un sólido de color castaño; EM (-): m/z 337,14 (M-1)

c) Ácido (S)-2-[(1-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

- 35 A una solución de 250 mg de ácido (S)-2-[(1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico en 0,7 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se le añadieron 433 mg de 4-cloro-benzenotiol. La solución se calentó a 210 °C durante 30 min. usando un reactor de microondas CEM Discover. La solución se concentró al vacío. El residuo resultante se cristalizó en metanol, produciendo 18 mg de un sólido de color castaño; EM (-): m/z 401,10 (M-1)

Ejemplo A-72

Ácido (R)-2-[(1-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

- 40 El compuesto del título se preparó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo A-71 a) y (D)-alanina en condiciones análogas al Ejemplo A-71,b-c; EM (-): m/z 401,08 (M-1).

Ejemplo A-73

Ácido (S)-2-[(7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

a) 4-(3,4-Difluoro-fenoxi)-ftalonitrilo

- 45 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-60 a). RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 8,14 (d, J = 9 Hz, ¹H), 7,95 (d, J = 2,6, ¹H), 7,56 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, ¹H), 7,19 (dt, J = 2,4, 9,2 Hz, ¹H), 7,04 (m, 2H).

b) Ácido 4-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-ftálico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-60 b). Uno de los grupos flúor se sustituyó con un grupo metoxi durante la hidrólisis. EM-(-)-ión M-1 = 305,0.

c) Éster butílico del ácido [5-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-60 c). RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 7,93 (d, J = 8,6 Hz, ¹H), 7,43 (m, 2H), 6,79-6,63 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,2, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,0, 3H).

d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 b). Mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión M-1 = 400,1.

e) Éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 c). Mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión M-1 = 418,3.

10 f) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al ejemplo A-62 e). La mezcla de isómeros se separaron, dando éster butílico del ácido 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto del ejemplo A-73 a) y éster butílico del ácido 6-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto del ejemplo A-73 b). RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (s, ¹H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, ¹H), 7,71 (s, ¹H), 7,59 (m, ¹H), 6,65-6,47 (m, 3H), 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,4, 3H).

15 g) Ácido (S)-2-[[7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-50, haciendo reaccionar éster butílico del ácido 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (compuesto del ejemplo A-73 a) con L-alanina en un tubo a presión durante 3 días a 90 °C. EM-(-)-ión M-1 = 399,1.

20 Ejemplo A-74**Ácido 2-(S)-[(7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a. Éster etílico del ácido (5-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

25 Se preparó de manera análoga al ejemplo D-100 c) a partir de ácido 4-hidroxi-ftálico y sal HCl de éster etílico de glicina. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 11,0 (s a, 1 H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,13 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

b. Éster etílico del ácido (5-ciclohexiloxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

30 A una mezcla de éster etílico del ácido (5-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (8,0 g) en tetrahidrofurano anhidro (160 ml) se le añadió ciclohexanol (3,2 g), azadicarboxilato de dietilo (6,9 g) y después de trifenil fosfina (12,6 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5% en cloruro de metileno), dando el compuesto del título (6,2 g). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,30 (s a, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 4,38 (m, 3 H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,82-1,25 (m, 13 H).

35 c. Éster butílico del ácido 6- y 7-ciclohexiloxi-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-63 d), dando éster butílico del ácido 7-ciclohexiloxi-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto A-74 c1) (EM-(+)-ión M+1 = 360,16) y éster butílico del ácido 6-ciclohexiloxi-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto A-74 c2) (EM-(+)-ión M+1 = 360,18).

d. Éster butílico del ácido 1-bromo-7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

40 Una mezcla de éster butílico del ácido 7-ciclohexiloxi-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto A-74 c1) (1,3 g) y oxibromuro de fósforo (1,35 g) en tolueno anhidro (25 ml) se calentó en un reactor de microondas (tubo cerrado herméticamente) a 130 °C durante 15 min. Después de un periodo de refrigeración la mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título (1,2 g). EM-(+)-ión M+1 = 422,12, 424,12.

e. Éster butílico del ácido 7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

A una mezcla de éster butílico del ácido 1-bromo-7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (936 mg) en acetato de etilo (25 ml) se le añadió Pd al 10%/C (húmedo al 50%) (430 mg) y después formiato amónico (1,4 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 3%-10% en cloruro de metileno), dando el compuesto del título (550 mg). EM-(+)-ión M+1 = 344,22.

f. Ácido 2-(S)-[[7-(4-fluorofenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico

Una mezcla de éster butílico del ácido 7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (80 mg) y L-alanina (207 mg) en metóxido sódico 0,5 M en metanol (3,7 ml) se calentó en un reactor de microondas (tubo cerrado herméticamente) a 120 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua (30 ml) y se acidificó con HCl 2 N a pH = 4. Se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando el compuesto del título (52 mg). EM-(+)-ión M+1 = 359,18.

Ejemplo A-75**Ácido 2-(S)-[[7-(4-fluorofenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico****a. 5-(4-Fluorofenoxi)-isoindolo-1,3-diona**

Una mezcla de 5-nitro-isoindolo-1,3-diona (177 g, 0,904 mol), 4-fluorofenol (128 g, 1,13 mol), K₂CO₃ (419 g, 3 mol) y DMF (2 l) se calentó a reflujo con agitación durante 3 h antes de verter la mezcla en agua (12 l) con agitación. El precipitado formado se aisló por filtración al vacío, se lavó con agua (8 l) y se secó al vacío a 70 °C, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color castaño (43,2 g); RMN ¹H (CDCl₃) δ = 7,79 (d, 1 H), 7,57 (s a, 1 H), 7,01 a 7,29 (m, 6 H).

b. Éster metílico del ácido [5-(4-fluorofenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

Una mezcla de 5-(4-fluorofenoxi)-isoindolo-1,3-diona (42,9 g, 167 mmol), éster metílico del ácido bromo-acético (21,1 ml, 223 mmol), K₂CO₃ (62,3 g, 446 mmol) y Et₂CO (700 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 16 h antes de concentrar la mezcla al vacío. Al residuo se le añadió agua (150 ml) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (1 x 750 ml, 1 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (49,7 g); RMN ¹H (CDCl₃) δ = 7,80 (d, 1 H), 7,01 a 7,30 (m, 6 H), 4,41 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H).

c. Éster butílico del ácido 7-(4-fluorofenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se disolvió con agitación sodio (7,2 g, 310 mmol) en *n*-butanol (300 ml) a 70 °C. Posteriormente, se aumentó la temperatura a 95-100 °C y se añadió una solución de éster metílico del ácido [5-(4-fluorofenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético (49,4 g, 150 mmol) en *n*-butanol caliente (300 ml) con agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante 90 min más a 95-100 °C y después se dejó enfriar a 60 °C con agitación antes de añadir HCl 2 N (160 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se sometió a filtración al vacío. La torta de filtro se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío a 70 °C, dando un sólido de color amarillo pálido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂:EtOAc = 98:2 como eluyente dio el compuesto del título (14,4 g, primera fracción); RMN ¹H (CDCl₃) δ = 8,40 (s a, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,42 a 7,48 (m, 1 H), 7,04 a 7,14 (m, 4 H), 4,39 (t, 2 H), 1,70 a 1,85 (m, 2 H), 1,37 a 1,55 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

d. Éster butílico del ácido 1-bromo-7-(4-fluorofenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster butílico del ácido 7-(4-fluorofenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (14,33 g, 38,6 mmol), POBr₃ (44,7 g, 154,4 mmol) y cianuro de metilo anhidro (290 ml) se calentó a reflujo suavemente con agitación durante 75 min antes de añadir en pequeñas porciones NaHCO₃ (100,8 g, 1,2 mol) con agitación. Posteriormente, se añadió lentamente con agitación agua (200 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrarla al vacío a aproximadamente 1/2 de su volumen. Después se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (1 x 400 ml, 1 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío, dando un sólido de color castaño. El sólido de color castaño se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por filtración a través de un lecho de gel de sílice. La concentración al vacío de la solución resultante de CH₂Cl₂ produjo el compuesto del título (11,4 g); RMN ¹H (CDCl₃) δ = 11,89 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,44 a 7,50 (m, 1 H), 7,08 a 7,16 (m, 4 H), 4,47 (t, 2 H), 1,78 a 1,93 (m, 2 H), 1,38 a 1,58 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

e. Éster butílico del ácido 7-(4-fluorofenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster butílico del ácido 1-bromo-7-(4-fluorofenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (434 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,1 mmol), trimetilboroxina (140 µl, 1 mmol), K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol) y 1,4-dioxano (8

ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml). La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 6 N y después se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 94:6 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (229 mg); EM-(+)-ión M+1 = 370,1.

f) Ácido 2-(S)-[[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico

Una mezcla de éster butílico del ácido 7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (92 mg, 0,25 mmol), (S)-alanina (225 mg, 2,5 mmol) y una solución 0,5 N de MeONa en MeOH (5 ml, 2,5 mmol) se calentó en un horno microondas con agitación durante 20 min a 140 °C antes de concentrar la mezcla al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y la mezcla se lavó con EtOAc (2 x 25 ml). La solución acuosa purificada de esta manera se acidificó mediante la adición de HCl 6 N y se extrajo con EtOAc (1 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (69 mg); EM-(+)-ión M+1 = 385,1.

Ejemplo A-76

Ácido 2-(S)-[[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico

a. Éster butílico del ácido 7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster butílico del ácido 1-bromo-7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (4,34 g, 10 mmol, véase ejemplo A-75d), acetato sódico (984 mg, 12 mmol), Pd/C (2,0 g, Pd al 10% en peso, agua al 50% en peso), EtOAc (400 ml) y MeOH (200 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 a presión y temperatura ambiental durante 2,5 h antes de filtrar la mezcla a través de un lecho de celite. El celite se lavó con EtOAc (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió una solución semiconcentrada de NaHCO_3 (50 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (1 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color castaño (3,45 g); EM-(+)-ión M+1 = 356,1.

b. Ácido 2-(S)-[[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico

Una mezcla de éster butílico del ácido 7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (154 mg, 0,43 mmol), (S)-alanina (225 mg, 2,5 mmol) y una solución 0,5 N de MeONa en MeOH (5 ml, 2,5 mmol) se calentó en un horno microondas con agitación durante 20 min a 130 °C antes de concentrar la mezcla al vacío. Al residuo se le añadió agua (15 ml) y la mezcla se lavó con Et_2O (3 x 30 ml). La solución acuosa purificada se acidificó mediante la adición de HCl 6 N y se extrajo con EtOAc (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (79 mg); EM-(-)-ión M-1 = 369,1.

Ejemplo A-77

Ácido 2-(S)-[(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

a. Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico y éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (mezcla regioisomérica)

A POCl_3 (300 ml) se le añadió una mezcla regioisomérica de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico y éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (40,63 g, 115 mmol, véase ejemplo A-65d). La mezcla se calentó a reflujo suavemente con agitación durante 30 min antes de concentrarla al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (800 ml) y se añadió agua (400 ml). Después, a la mezcla agitada vigorosamente se le añadió en pequeñas porciones NaHCO_3 (aprox. 100 g). Posteriormente, la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de filtrarla a través de un lecho corto de celite. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío, dando un sólido de color castaño. El sólido de color castaño se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó por filtración a través de un lecho de gel de sílice. La concentración al vacío de la solución de CH_2Cl_2 resultante produjo los compuestos del título (15,51 g) en forma de un sólido de color castaño; EM-(-)-ión M-1 = 370,2.

b. Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

A una mezcla de 1,4-dioxano anhidro (200 ml), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,47 g, 3 mmol), trimetilboroxina (4,22 ml, 30 mmol) y K_2CO_3 (12,44 g, 90 mmol) se le añadió una mezcla regioisomérica de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico y éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (11,15 g, 30 mmol). La mezcla se calentó a reflujo con protección de N_2 con agitación durante 3 y después se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 9:1 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (4,40 g, primera fracción); EM-(+)-ión M+1 = 352,1.

c. Ácido 2-(S)-[(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

Una mezcla de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (176 mg, 0,5 mmol), (S)-alanina (225 mg, 2,5 mmol) y una solución 0,5 N de MeONa en MeOH (5 ml, 2,5 mmol) se calentó en un horno microondas con agitación durante 20 min a 120 °C antes de concentrar la mezcla al vacío. Al residuo se le añadió agua (15 ml) y la mezcla se lavó con Et₂O (3 x 30 ml). La solución purificada de esta manera se acidificó mediante la adición de HCl 6 N y se extrajo con EtOAc (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (108 mg); EM-(-)-ión M-1 = 365,1.

Ejemplo A-78**Ácido 2-(S)-[(4-hidroxi-1-metil-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a) Ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico**

Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (Ejemplo A-63 d) Compuesto A) (29,0 g) y oxibromuro de fósforo (67,5 g) en 600 ml de acetonitrilo anhidro se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y una solución saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo se le añadió al residuo y se agitó durante una noche. El precipitado que se formó entre las fases se recogió y se lavó con agua, dando el compuesto del título (10,2 g). EM-(+)-ión M+1 = 376,0, 378,1.

b) Éster metílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

Se suspendieron ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (10,0 g), carbonato potásico (3,7 g) y sulfato de metilo (3,4 g) en 500 ml de acetona y se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró, dando el compuesto del título (9,6 g). EM-(+)-ión M+1 = 389,9, 391,9.

c) Éster metílico del ácido 4-hidroxi-1-metil-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

Se calentaron éster metílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (0,2 g), *tetraquis*(trifenil-fosfina)paladio (60 mg), metil boroxina (65 mg) y carbonato potásico en 1,4-dioxano (4 ml) en un reactor de microondas (tubo cerrado herméticamente) durante 10 min a 140 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró y se separó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 2% en cloruro de metileno), dando el compuesto del título (47 mg). EM-(+)-ión M+1 = 326,1.

d) Ácido 2-(S)-[(4-hidroxi-1-metil-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-74 f). RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 13,26 (s a, ¹H), 9,07 (s, ¹H), 8,61 (s, ¹H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz ¹H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, ¹H), 7,81 (s a, 2H), 7,52 (s a, 3H), 4,52 (s a, ¹H), 2,91 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo A-79**Ácido 2-(S)-[(4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico****a) 4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-ftalonitrilo**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-66 a). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 1 H).

b) Ácido 4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-ftálico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-66 b). RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,75 (m, 3 H), 7,19 (m, 3 H).

c) Éster metílico del ácido [1,3-dioxo-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-66 c). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,40-7,13 (m, 4 H), 4,43 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H).

d) Éster butílico del ácido 7-(4-trifluorometil-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-66 d). Se separaron dos isómeros por cromatografía, dando el compuesto del título. EM-(+)-ión M+1 = 422,0

e) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-2 c). EM-(-)-ión M-1 = 438,3.

f) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-74 e). EM-(+)-ión M+1 = 406,1.

g) Ácido 2-(S)-[4-Hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico

5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo A-74 f). EM-(+)-ión M+1 = 421,2.

Ejemplo B-1**(2-Amino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico; sal de ácido trifluoroacético****a. Éster butílico del ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

10 Una mezcla de 160 ml de butanol, 20,0 g de ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (94,6 mmol) y 2,0 ml de ácido sulfúrico concentrado se calentó a reflujo con agitación durante 24 h. Después, se añadieron en porciones 5 g de bicarbonato sódico, la agitación continuó a t.a. durante 5 min y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío, dando un aceite de color amarillento que se solidificó posteriormente. Se obtuvieron 24,02 g del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 261,9.

15 b. Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se disolvieron con agitación 4,41 g de sodio (190 mmol) en 250 ml de *n*-butanol. Después de que el sodio se disolviera por completo la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió con agitación una solución de 24,0 g (91,9 mmol) de éster butílico del ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético en 150 ml de butanol. La solución se calentó a 100 °C en 30 min y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se almacenó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, el pH de la mezcla se ajustó de 2 a 3 mediante la adición con agitación de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La agitación continuó durante 30 min antes de filtrar por succión el componente sólido. La torta de filtro se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío a 50 °C, dando un sólido de color blanco. Se obtuvieron 17,75 g del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 262,1.

25 c. Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de 17,3 g (66,2 mmol) de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 100 ml de oxícloruro de fósforo se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó lentamente con agitación en el transcurso de 2 h a la temperatura de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo suavemente con agitación durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de oxícloruro de fósforo se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo. La solución se vertió con agitación en 300 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El precipitado formado se retiró por filtración al vacío. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las fases acuosas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron a través de un lecho corto de celite y se evaporaron al vacío, dando un aceite de color pardo que solidificó posteriormente. Se obtuvieron 11,37 g del compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,91 (s, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 7,83 (m, 2 H), 4,49 (t, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

d. Ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de 9,23 g de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (33 mmol), 90 ml de una solución acuosa 2,5 N de hidróxido sódico, agua (20 ml) y etanol (110 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2 h. Después, el pH de la mezcla se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado. Durante la adición la temperatura de la mezcla se mantuvo a 20 °C enfriándola con un baño de hielo. La agitación continuó durante 1 h antes de que el componente sólido se separara por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío a 85 °C, dando un polvo de color blanco. Se obtuvieron 6,64 g del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 224,1.

e. Éster *terc*-butílico del ácido {2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-etil}-carbámico

45 A una mezcla de 45 mg (0,2 mmol) de ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, 76 mg (0,2 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-(bis-dimetilamino-metileno)-oxonio (HBTU), 32 µl éster *terc*-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico (0,2 mmol) y 1 ml de diclorometano se le añadieron con agitación 96 µl (0,55 mmol) de etil-diisopropil-amina. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 5 días. El producto se aisló de la mezcla de reacción por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (8:2) como eluyente, dando una goma de color castaño. Se obtuvieron 8 mg del compuesto del título; EM-(-)-ión: M-1 = 364,0.

f. (2-Amino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico; sal de ácido trifluoroacético

Una mezcla de 8 mg (0,022 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido {2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-etil}-carbámico y 2 ml de ácido trifluoroacético se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, el exceso de ácido trifluoroacético se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en etanol absoluto y la solución se concentró al vacío, dando un sólido de color castaño. Se obtuvieron 8,5 mg del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 266,0.

Ejemplo B-2**(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

A una mezcla de 45 mg (0,2 mmol) de ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (del ejemplo A-1 d), 76 mg (0,2 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-(bis-dimetilamino-metileno)-oxonio (HBTU), 18 µl 2-metoxi-etilamina (0,2 mmol) y 1 ml de diclorometano se le añadieron con agitación 96 µl (0,55 mmol) de etil-diisopropilamina. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 12 días. El producto se aisló de la mezcla de reacción por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (9:1) como eluyente, dando un sólido de color blanco. Se obtuvieron 8,8 mg del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 281,0.

Ejemplo B-3**(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del ejemplo A-1 d) y 2-amino-etanol de manera análoga al ejemplo 2; EM-(-)-ión: M-1 = 265,2.

Ejemplo B-4**(2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de 28 mg (0,1 mmol) de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del ejemplo A-1 c), 116 µl (1 mmol) de *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina y 0,5 ml de etanol absoluto se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se suspendió en 5 ml de agua y la mezcla se extrajo con 2 x 35 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío, dando un sólido de color amarillento. Se obtuvieron 29 mg del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 294,1.

Ejemplo B-5**(2-Acetilamino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de 56 mg (0,2 mmol) de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del ejemplo B-1c), 227 mg (2 mmol) de *N*-(2-amino-etil)-acetamida y 0,8 ml de etanol absoluto se agitaron temperatura ambiente durante 3 días. Después, el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se suspendió en 3 ml de agua y el pH de la mezcla se ajustó de 2 a 3 mediante la adición de HCl acuoso 1 N. La mezcla se extrajo con 2 x 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío, dando un sólido de color amarillento. Se obtuvieron 64 mg del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 308,1.

Ejemplo B-6**(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y 2-amino-etanol de manera análoga al ejemplo B-5; EM-(+)-ión: M+1 = 325,1.

Ejemplo B-7**Amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y 2-metoxi-etilamina de manera análoga al ejemplo B-5; EM-(+)-ión: M+1 = 339,0.

Ejemplo B-8**(2-amino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico; sal de ácido trifluoroacético**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede

obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y éster *terc*-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico de manera análoga al ejemplo B-5, seguido de desprotección de manera análoga al ejemplo B-1 f); EM-(+)-ión: M+1 = 324,1.

Ejemplo B-9

5 (2-Dimetilaminoetil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y *N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina de manera análoga al ejemplo B-4, seguido de desprotección de manera análoga al ejemplo B-1 f); EM-(+)-ión: M+1 = 352,1.

10 Ejemplo B-10

(2-Amino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico; sal de ácido trifluoroacético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y éster *terc*-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico de manera análoga al ejemplo B-5, seguido de desprotección de manera análoga al ejemplo B-1 f); EM-(+)-ión: M+1 = 324,0.

Ejemplo B-11

(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y 2-metoxi-etilamina de manera análoga al ejemplo B-5; EM-(-)-ión: M-1 = 337,1.

Ejemplo B-12

(2-Dimetilaminoetil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y *N,N*-dimetil-etano-1,2-diamina de manera análoga al ejemplo B-4, seguido de desprotección de manera análoga al ejemplo B-1 f); EM-(+)-ión: M+1 = 352,1.

Ejemplo B-13

(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.) y 2-amino-etanol de manera análoga al ejemplo B-5; EM-(-)-ión: M-1 = 323,2.

Ejemplo C-1

(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se disolvieron 0,035 g de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico y 0,088 g de 2-amino-propano-1,3-diol en 1 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 10 ml de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se extrajo con 5 ml de HCl acuoso 1 M y agua, se secó (sulfato sódico) y se concentró, dando 0,042 g de un sólido de color blanco: EM-(+)-ión: 355,1.

40 Ejemplo C-2

(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico y 2-amino-propano-1,3-diol de manera análoga al Ejemplo C-1: EM-(-)-ión: 353,2.

Ejemplo C-3

45 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 2-amino-propano-1,3-diol

de manera análoga al Ejemplo C-1: EM(-)-ión: 295,2.

Ejemplo D-1

Ácido [(4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Ácido 4-fenilsulfanil-ftálico

- 5 Una mezcla de 5,06 g de 4-fenilsulfanil-ftalonitrilo (21,4 mmol), 10 ml de KOH acuoso al 50% y 10 ml de metanol se calentó a reflujo con agitación durante 3,5 días. Después, la mezcla se diluyó con 100 ml de agua y acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El producto precipitado se filtró por succión, se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío a 60 °C. Se obtuvieron 5,75 g del compuesto del título se obtuvieron; EM(-)-ión: M-1 = 273,0.

b) Ácido (1,3-dioxo-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

- 10 Se trituraron minuciosamente 5,62 g de ácido 4-fenilsulfanil-ftálico (20,5 mmol) y 1,55 g de glicina (20,5 mmol) juntos en una mortero. Después, la mezcla se calentó de 210 °C a 220 °C en un baño de aceite. La masa fundida se agitó con una espátula esta temperatura durante 15 min antes de que se dejara enfriar a temperatura ambiente al vacío. Se obtuvieron 6,30 g del compuesto del título; EM(-)-ión: M-1 = 311,8.

c) Éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

- 15 Una mezcla de 20 ml de metanol, 6,27 g de ácido (1,3-dioxo-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (20 mmol) y 0,3 ml de ácido sulfúrico concentrado se calentó a reflujo con agitación durante 18 h. Después, se añadieron 100 ml de una solución acuosa concentrada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. Se obtuvieron 6,54 g del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 328,0.

- 20 **d) Éster butílico del ácido 1,4-Dihidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (A) y éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-fenil-sulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (B)**

- Se disolvieron con agitación 0,92 g de sodio (40 mmol) en 100 ml de *n*-butanol. Después se aumentó la temperatura de 95 °C a 100 °C, se añadió una solución caliente de 6,5 g de éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-fenilsulfanil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (19,85 mmol) en 20 ml de *n*-butanol y la agitación continuó de 95 °C a 100 °C durante 1 h. Posteriormente, el disolvente se evaporó al vacío, se añadieron 25 ml de HCl acuoso 2 N y 100 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h antes de filtrarla por succión. La torta de filtro se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío a 60 °C, dando 4,43 g de un sólido de color amarillo. Se separaron 4,4 g de esta mezcla de A y B por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (98:2). La evaporación de la primera fracción produjo 1,99 g de A; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 10,48 (s a, 1 H), 8,39 (s a, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,35 a 7,55 (m, 6 H), 4,39 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H). La evaporación de la segunda fracción produjo 2,26 g de B; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 10,38 (s a, 1 H), 8,32 (s a, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,37 a 7,56 (m, 6 H), 4,39 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

e) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

- 35 A una solución de 4,59 g de oxibromuro de fósforo (16 mmol) en 25 ml de acetonitrilo anhidro se le añadieron 1,108 g de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo suavemente con agitación durante 1 h. Después, se añadieron 5,04 g de bicarbonato sódico (60 mmol), seguido de la adición gota a gota de 8 ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min, la mezcla se concentró al vacío a aproximadamente una tercera parte de su volumen, se añadieron 40 ml de agua y la mezcla se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtró por succión. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. La evaporación al vacío dio 0,885 g del compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,84 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,40 a 7,55 (m, 6 H), 4,46 (t, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

f) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

- 45 Una mezcla de 432 mg de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (1 mmol), 63 mg de fósforo rojo (2 mmol), 0,4 ml de HI acuoso al 57% en peso (3 mmol) y 1 ml de ácido acético glacial se calentó a reflujo con agitación durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de acetato de etilo, se filtró por succión a través de un lecho corto de celite, se lavó con una solución de 0,2 g de NaHSO₃ en 5 ml de agua y se lavó dos veces con 5 ml de una solución acuosa concentrada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (85:15). Se obtuvieron 123 mg del compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,85 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,38 a 7,63 (m, 7 H), 4,49 (t, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

g) Ácido [(4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Una mezcla de 113 mg de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (0,32 mmol), 244 mg de glicina (3,2 mmol) y 6,4 ml de una solución 0,5 N de metóxido sódico en metanol (3,2 mmol) se calentó a reflujo con agitación durante 24 h. Después, el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en 25 ml de agua y la solución resultante se lavó dos veces con 50 ml de acetato de etilo. El pH de la solución se ajustó posteriormente a aproximadamente 3 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y la suspensión resultante se extrajo dos veces con 25 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío. Se obtuvieron 103 mg del compuesto del título; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,32 (t, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,45 a 7,65 (m, 6 H), 4,02 (d, 2 H).

Ejemplo D-2**Ácido [(4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico**

Se hicieron reaccionar 1,447 g del compuesto B (4 mmol) del Ejemplo D-1 d) con oxibromuro de fósforo de manera análoga al Ejemplo D-1 e). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtuvieron 0,985 g del compuesto del título por evaporación de la primera fracción; RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,77 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,41 a 7,56 (m, 6 H), 4,46 (t, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

b) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

Se hicieron reaccionar 540 mg de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (1,25 mmol) con fósforo rojo y HI de manera análoga al Ejemplo D-1 f). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (85:15). Se obtuvieron 150 mg del compuesto del título; RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,78 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,11 (t, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,39 a 7,54 (m, 6 H), 4,49 (t, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

c) Ácido [(4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se hicieron reaccionar 127 mg de éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (0,36 mmol) con glicina y metilato sódico de manera análoga al Ejemplo D-1 g). Se obtuvieron 118 mg del compuesto del título; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,33 (t, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,49 a 7,65 (m, 6 H), 4,01 (d, 2 H).

Ejemplo D-3**Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a. Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de 554 mg del compuesto A (1,5 mmol) del Ejemplo D-1 d) y 5 ml de oxicloruro de fósforo se calentó a reflujo suavemente con agitación durante 30 min. Después el exceso de oxicloruro de fósforo se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 15 ml de acetonitrilo. Se añadieron 2,94 g de bicarbonato sódico (35 mmol), seguido de la adición gota a gota de 4 ml de agua. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró al vacío a aproximadamente un tercio de su volumen, se añadieron 20 ml de agua y la mezcla se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron a través de un lecho corto de gel de sílice por succión. La evaporación al vacío dio 426 mg del compuesto del título; RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,85 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,50 a 7,57 (m, 6 H), 4,47 (t, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

b) Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se hicieron reaccionar 194 mg de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (0,5 mmol) con glicina y metilato sódico de manera análoga al Ejemplo D-1 g). Se obtuvieron 168 mg del compuesto del título; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,17 (t, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,51 a 7,79 (m, 7 H), 4,00 (d, 2 H).

Ejemplo D-4**Ácido [(1-Cloro-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico**

Se hicieron reaccionar 554 mg del compuesto B (1,5 mmol) del Ejemplo D-1 d) con oxicloruro de fósforo de manera análoga al Ejemplo D-3 a). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtuvieron 205 mg del compuesto del título se obtuvieron por evaporación de

la primera fracción; RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,78 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,41 a 7,56 (m, 6 H), 4,46 (t, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

b) Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 5 Se hicieron reaccionar 194 mg de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (0,5 mmol) con glicina y metilato sódico de manera análoga al Ejemplo D-1 g). Se obtuvieron 155 mg del compuesto del título; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,19 (t, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 7,52 a 7,79 (m, 7 H), 4,00 (d, 2 H).

Ejemplo D-5

Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 10 Se hicieron reaccionar 216 mg de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (0,5 mmol) del Ejemplo D-1 e) con glicina y metilato sódico de manera análoga al Ejemplo D-1 g). Se obtuvieron 192 mg del compuesto del título se obtuvieron; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,15 (t, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,52 a 7,74 (m, 7 H), 4,01 (d, 2 H).

Ejemplo D-6

Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 15 Se hicieron reaccionar 216 mg de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (0,5 mmol) del Ejemplo D-2 a) con glicina y metilato de sódico de manera análoga al Ejemplo D-1 g). Se obtuvieron 194 mg del compuesto del título; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,17 (t, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,51 a 7,78 (m, 7 H), 4,00 (d, 2 H).

Ejemplo D-7

- 20 **Ácido [(4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

a) Ácido 4-fenoxi-ftálico

Se sintetizó a partir de 4-fenoxi-ftalonitrilo de manera análoga al Ejemplo D-1 a); EM(-)-ión: M-1 = 256,9.

b) Ácido (1,3-Dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

Se sintetizó a partir de ácido 4-fenoxi-ftálico de manera análoga al Ejemplo D-1 b); EM(+)-ión: M+1 = 297,9.

- 25 **c) Éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

Se sintetizó a partir de ácido (1,3-dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético de manera análoga al Ejemplo D-1 c) (purificación del producto en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (1:1)); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 7,83 (d, 1 H), 7,05 a 7,46 (m, 7 H), 4,41 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H).

- 30 **d) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (A) y éster etílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-fenoxi-iso-quinolin-3-carboxílico (B)**

Se sintetizó a partir de éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético de manera análoga al Ejemplo D-1 d); A: RMN ^1H (CDCl_3): δ = 10,58 (s a, 1 H), 8,37 (s a, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,05 a 7,49 (m, 6 H), 4,39 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H); B: RMN ^1H (CDCl_3): δ = 10,38 (s a, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,28 (s a, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,06 a 7,47 (m, 6 H), 4,40 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

- 35 **e) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1e); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,89 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,08 a 7,52 (m, 6 H), 4,47 (t, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

f) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 40 Una mezcla de 208 mg de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (0,5 mmol), 49 mg de acetato sódico (0,6 mmol), 50 mg de paladio al 10% en peso sobre carbón, 10 ml de metanol y 5 ml de acetato de etilo se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 1 atm durante 15 h. Después, la mezcla se filtró por succión a través de un lecho corto de celite y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre 2 ml de una solución acuosa semiconcentrada de bicarbonato y 8 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La evaporación al vacío dio 130 mg del compuesto del título; RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,89 (s a, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,10 a 7,53 (m, 7 H), 4,49 (t, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).
- 45

g) Ácido [(4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 9,29 (t, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,18 a 7,63 (m, 6 H), 4,01 (d, 2 H). Como alternativa, el compuesto del título se preparó como se indica a continuación:

a') Éster etílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico

- 5 Se añadieron 25,3 g de ácido 4-bromo-2-metil benzoico y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado a 425 ml de etanol. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 días. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó a pH neutro con la adición de bicarbonato sódico y se concentró a aproximadamente 100 ml de volumen a presión reducida. La mezcla reducida se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con soluciones saturadas de bicarbonato y salmuera. La fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se
- 10 concentró, dando 28,2 g de un producto líquido concentrado; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,78-7,73 (d, J = 8,2 Hz, ^1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 4,40-4,28 (c, J = 7 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,42-1,35 (t, J = 7 Hz, 3H).

b') Éster etílico del ácido 2-metil-4-fenoxi-benzoico

- 15 Se disolvieron 27,5 g de éster etílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico en 120 ml de tolueno anhidro. A la solución se le añadieron 21,3 g de fenol, 73,6 g de Cs_2CO_3 , 551 μl de acetato de etilo, 22 g de tamices moleculares 4 A activados y 5,68 g de complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) al 90% - benceno. La reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a la temperatura de reflujo durante 48 h. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado fino para retirar el material insoluble. La fracción orgánica se lavó tres veces con NaOH 1,0 N, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato
- 20 sódico anhidro y se concentró, dando 18,2 g de un líquido de color castaño claro: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,93-7,88 (dd, J = 1,3, 7,8 Hz, ^1H) 7,39-7,30 (m, 2H), 7,19-7,10 (tt, J = 1,2, 7,4 Hz, ^1H), 7,06-7,7,0 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 2H), 4,37-4,26 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,40-1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

c') Éster etílico del ácido 2-[(2,4-dimetoxi-bencil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil]-4-fenoxi-benzoico

- 25 Se preparó *N*-(2,4-dimetoxibencil)glicinato de etilo siguiendo los procedimientos de la bibliografía. (Ananthan S, y col., J. Med. Chem. (1993), 36(4), págs. 479-490,) Se disolvieron 13,0 g de éster etílico del ácido 2-metil-4-fenoxi-benzoico en 102 ml de tetracloruro de carbono. A la solución se le añadieron 9,05 g de *N*-bromosuccinamida y 492 mg de peróxido de benzoílo. La mezcla se calentó la temperatura de reflujo durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice para retirar todo el material insoluble. La solución resultante se concentró, dando 16,5 g de un aceite en bruto.

- 30 Se disolvieron 2,0 g del aceite en bruto anterior en 10 ml de DMF anhidra. A la solución se le añadió 1,0 g de *N*-(2,4-dimetoxibencil)glicinato Etil y 552 mg de carbonato potásico. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se vertió en 80 ml de agua se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con una solución semisaturada de bicarbonato y salmuera. Las fracciones orgánicas se concentraron a presión reducida, dando un residuo oleoso y se suspendieron nuevamente en 50 ml de éter y 10 ml de hexanos. La solución se enfrió a 0 grados
- 35 C y se filtró para retirar la traza de material insoluble. Una solución de HCl 4 M en dioxano se añadió lentamente a la solución fría para precipitar el material sólido. La sal sólida se recogió por filtración y se lavó dos veces con éter frío. Después, el sólido se disolvió repartándolo entre 150 ml de acetato de etilo y 100 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, proporcionando 1,8 g de un aceite de color castaño; EM (+) m/z 508,13 (m+1).

d') 2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-7-fenoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico éster etílico del ácido

- 40 Se disolvieron 460 mg de éster etílico del ácido 2-[(2,4-dimetoxi-bencil)-etoxicarbonilmetil-amino]-metil]-4-fenoxi-benzoico en 16 ml de THF anhidro y la solución resultante se enfrió a -78 grados C en una atmósfera de nitrógeno. A la solución se le añadieron 1,95 ml de litio bis(trimetilsilil)amida 1,0 M en THF. La reacción se agitó a -78 grados C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La solución resultante se vertió en una solución de
- 45 cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, dando un aceite de color amarillo. El aceite se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 20-75% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones eluidas se concentraron a presión reducida, dando 373 mg de un aceite de color amarillo, que se determinó que era una mezcla de los tautómeros enol y ceto del producto deseado;
- 50 EM (+) m/z 484,20 (m+23).

e') Éster etílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 55 Se disolvieron 365 mg de éster etílico del ácido 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-7-fenoxi-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico en 7,9 ml de diclorometano. A la solución se le añadieron 92 μl de cloruro de tionilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h y después se añadieron 500 μl de etanol y la reacción se agitó durante 10 min más. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico. La fracción orgánica se lavó sucesivamente

con HCl 0,5 M, agua y salmuera; se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, dando 468 mg de un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 15-50% en hexanos, produciendo 232 mg producto en bruto, que se cristalizó en éter y hexanos, dando 193 mg de un sólido de color blanquecino; EM (+) m/z 310,08 (m+1).

5 f') Ácido [(4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico en condiciones análogas al ejemplo D1-g.

Existe otra ruta sintética alternativa para éster etílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico que se proporciona a continuación.

10 a") Éster etílico del ácido 2-dibromometil-4-fenoxi-benzoico

En un matraz con éster etílico del ácido 2-metil-4-fenoxi-benzoico (ejemplo D-7 b'), 3,05 g), *N*-bromosuccinamida (4,65 g) peróxido de bencilo (115 mg) se añadió tetracloruro de carbono 40 ml. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y se concentró. El aceite se diluyó con acetato de etilo al 10% en hexanos (50 ml) y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se continuó enjuagando dos veces más con la misma mezcla de disolvente. La solución de filtrado se concentró, dando 5 g de éster etílico del ácido 2-dibromometil-4-fenoxi-benzoico en forma de un aceite. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, ¹H), 7,86 (d, J = 9 Hz, ¹H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, ¹H), 7,41 (d, J = 7,6, 2H), 7,21 (m, ¹H), 7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 2,5, 8,7, ¹H), 4,37 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

b") Éster etílico del ácido 2-Formil-4-fenoxi-benzoico

Se disolvió éster etílico del ácido 2-dibromometil-4-fenoxi-benzoico (2,07 g) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (15 ml). Se añadió nitrato de plata (2,56 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. El precipitado se retiró por filtración y la reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase combinada de acetato de etilo se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. Después de la concentración, el aceite en bruto se diluyó con acetato de etilo al 20% en hexanos (100 ml) y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. Se continuó dos veces con enjuagado adicional. La solución de filtrado se concentró, dando 1,13 g del compuesto del título en forma de un aceite. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 10,62 (s, ¹H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, ¹H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,2, 2H), 4,41 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

c") Éster etílico del ácido 2-(etoxicarbonilmetilimino-metil)4-fenoxi-benzoico

En un matraz seco con sal clorhidrato de éster etílico de glicina (62 mg) se añadió diclorometano anhidro (2 ml), seguido de trietilamina (124 µl). Después se añadió sulfato de magnesio (presecado a alto vacío con una pistola de aire caliente, 100 mg), seguido de la adición de una solución en diclorometano (1 ml) de éster etílico del ácido 2-formil-4-fenoxi-benzoico (120 mg). El matraz de éster etílico del ácido 2-formil-4-fenoxi-benzoico se enjuagó además con 0,5 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 h. La mezcla se filtró y se enjuagó con diclorometano. Después de la retirada del disolvente, la reacción se diluyó con éter (15 ml) y se lavó con salmuera dos veces y se secó. La filtración y la retirada del disolvente dieron el compuesto del título 160 mg en forma de un aceite con buena pureza. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (d, J = 1,2, ¹H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, ¹H), 7,63 (d, J = 2,4, ¹H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, ¹H), 7,06-6,97 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,35 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,21 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

40 d") Éster etílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se secó *tert*-butóxido potásico (47 mg) en una bomba de alto vacío a aproximadamente 90 grados durante más de una hora. En una atmósfera de nitrógeno, se le añadió tetrahidrofurano anhidro (1,4 ml) seguido de una solución en tetrahidrofurano (1,6 ml) de éster etílico del ácido 2-(etoxicarbonilmetilimino-metil)-4-fenoxi-benzoico (60 mg) y 0,5 ml más de tetrahidrofurano. La mezcla se volvió de color naranja-rojo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h más y después se inactivó con agua (5 ml). Se añadió acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó. La retirada del disolvente dio 26 mg del compuesto del título en forma de un aceite con buena pureza. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): idéntica al ejemplo D-7 e').

Ejemplo D-8

50 Ácido [(4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido dihidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo D-7 d) de manera análoga al Ejemplo D-le); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,76 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,10 a 7,55 (m, 6

H), 4,46 (t, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

b) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-7 f); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,76 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,10 a 7,52 (m, 6 H), 4,49 (t, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

c) Ácido [(4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,33 (t, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,20 a 7,63 (m, 7 H), 4,01 (d, 2 H).

Ejemplo D-9

Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo D-7d) de manera análoga al Ejemplo D-3a); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,90 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 7,10 a 7,64 (m, 7 H), 4,47 (t, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

b) Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,16 (t, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,23 a 7,72 (m, 7 H), 4,01 (d, 2 H).

Ejemplo D-10

Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo D-7d) de manera análoga al Ejemplo D-3a); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,77 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,10 a 7,55 (m, 6 H), 4,47 (t, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

b) Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,19 (t, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,23 a 7,74 (m, 7 H), 4,00 (d, 2 H).

Ejemplo D-11

Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo D-7 e) de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: $M+1 = 417,0$

Ejemplo D-12

Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo D-8 a) de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(-)-ión: $M-1 = 414,9$.

Ejemplo D-13

Ácido [(7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Ácido 4-(2,6-Dimetil-fenoxi)-ftálico

Se sintetizó a partir de 4-(2,6-dimetil-fenoxi)-ftalonitrilo de manera análoga al Ejemplo D-1 a); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 7,89 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,08 (s a, 3 H), 6,79 (m, 1 H), 2,10 (s, 6 H).

b) Éster metílico del ácido [5-(2,6-dimetil-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

Se hizo reaccionar ácido 4-(2,6-dimetil-fenoxi)-ftálico con glicina de manera análoga al Ejemplo D-1 b). Después, el producto en bruto se hizo reaccionar con metanol de manera análoga al Ejemplo D-1 c); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 7,80 (d, 1 H), 7,09 a 7,17 (m, 5 H), 4,40 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H).

c) Éster butílico del ácido 7-(2,6-dimetil-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se disolvieron 0,79 g de sodio (34 mmol) en 100 ml de *n*-butanol con agitación. Después, la temperatura se elevó de 95 °C a 100 °C, se añadieron en una porción 5,70 g de éster metílico del ácido [5-(2,6-dimetil-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético (16,8 mmol) y la agitación continuó de 95 °C a 100 °C durante 3 h. Posteriormente, el disolvente se evaporó al vacío, se añadieron 25 ml de HCl acuoso 2 N y 100 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min antes de filtrarla por succión. La fase orgánica se separó del filtrado, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío, dando una goma de color pardo que se trituró con metanol. El precipitado resultante se filtró por succión y se retiró al vacío, dando 870 mg de un sólido de color amarillento (A). El filtrado se evaporó al vacío, se disolvió en una pequeña cantidad de metanol y se almacenó durante una noche en un refrigerador. El precipitado resultante se filtró por succión y se retiró al vacío, dando 246 mg de un sólido de color amarillento (B). A y B se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (98:2). La evaporación de la primera fracción produjo 762 mg del compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,31 (s a, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,09 (s a, 3 H), 4,39 (t, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,77 (m, 2 H), 1,44 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

d) Éster butílico del ácido 1-bromo-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 7-(2,6-dimetil-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 e); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,88 (s, 1 H), 8,33 (m, 1 H), 7,35 a 7,40 (m, 2 H), 7,13 a 7,16 (m, 3 H), 4,46 (t, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 1,83 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

e) Éster butílico del ácido 7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-7 f); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,87 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 6,87 (d, 1 H), 4,48 (t, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 1,87 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H).

f) Ácido {[7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 367,1.

Ejemplo D-14**Ácido {[1-cloro-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Éster butílico del ácido 1-cloro-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 7-(2,6-dimetil-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo D-13 c) de manera análoga al Ejemplo D-3 a); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,89 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 7,34 a 7,43 (m, 2 H), 7,13 a 7,14 (m, 3 H), 4,47 (t, 2 H), 2,14 (s, 6 H), 1,85 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

b) Ácido {[1-cloro-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(-)-ión: M-1 = 398,9.

Ejemplo D-15**Ácido {[1-bromo-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo D-13 d) de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(-)-ión: M-1 = 442,9.

Ejemplo D-16**Ácido [(1-bromo-7-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Ácido (5-cloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

Se sintetizó de manera análoga al Ejemplo D-1 b) (se usó 5-cloro-isobenzofuran-1,3-diona como material de partida en lugar del ácido ftálico correspondiente); RMN ¹H (DMSO-d₆/D₂O): δ = 8,01 (s, 1 H), 7,93 (s, 2 H), 4,32 (s, 2 H).

b) Éster metílico del ácido (5-cloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

Se sintetizó a partir de ácido (5-cloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético de manera análoga al Ejemplo D-1 c); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,67 a 7,86 (m, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H).

c) Éster butílico del ácido 7-cloro-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (A) y éster butílico del ácido 6-cloro-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (B)

Se sintetizó a partir de éster metílico del ácido (5-cloro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético de manera análoga al Ejemplo D-1 d) (se obtuvo B puro por recristalización en cloroformo después de cromatografía); A: RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,46 (s a, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 4,41 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 1,00 (t, 3 H); B: RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,34 a 8,38 (m, 2 H), 8,12 (d, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 4,42 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 1,00 (t, 3 H).

d) Éster butílico del ácido 1-bromo-7-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 7-cloro-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 e); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,92 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 4,49 (t, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 1,00 (t, 3 H).

e) Ácido [(1-bromo-7-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-7-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM(-)-ión: M-1 = 356,8.

Ejemplo D-17**Ácido [(1-bromo-6-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 1-bromo-6-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 6-cloro-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo D-16 c) de manera análoga al Ejemplo D-1 e); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,88 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 4,49 (t, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

b) Ácido [(1-bromo-6-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-6-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM(-)-ión: M-1 = 356,9.

Ejemplo D-18 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**a) Éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

Se hizo reaccionar ácido 4-trifluorometil-ftálico con glicina de manera análoga al Ejemplo D-1 b). Después, el producto en bruto se hizo reaccionar con metanol de manera análoga al Ejemplo D-1 c); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,14 (s, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H).

b) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carboxílico (A) y éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-trifluorometil-isoquinolin-3-carboxílico (B)

Se sintetizó a partir de éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-trifluorometil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético de manera análoga al Ejemplo D-1 d); A: RMN ¹H (CDCl₃): δ = 10,47 (s a, 1 H), 8,76 (s a, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 7,99 (m, 1 H), 4,45 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 1,00 (t, 3 H); B: RMN ¹H (CDCl₃): δ = 10,48 (s a, 1 H), 8,44 a 8,57 (m, 3 H), 7,91 (d, 1 H), 4,44 (t, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 1,01 (t, 3 H).

c) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 e); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,96 (s, 1 H), 8,52 a 8,56 (m, 2 H), 7,99 (dd, 1 H), 4,51 (t, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 1,00 (t, 3 H).

d) Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM(-)-ión: M-1 = 391,0.

Ejemplo D-19**Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-trifluorometil-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-trifluorometil-isoquinolin-3-carboxílico del Ejemplo D-18 b) de manera análoga al Ejemplo D-1 e); EM(-)-ión: M-1 = 390,3.

b) Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-trifluorometil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM(-)-ión: M-1 = 390,9.

Ejemplo D-20**5 Ácido [(4-hidroxi-1-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster metílico del ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

Se sintetizó a partir de ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético de manera análoga al Ejemplo D-1 c); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 7,84 a 7,91 (m, 2 H), 7,71 a 7,77 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H).

b) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 10 Se sintetizó a partir de éster metílico del ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético de manera análoga al Ejemplo D-1 d) (el disolvente no se evaporó antes de añadir ácido clorhídrico, no se añadió acetato de etilo); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 10,66 (s a, 1 H), 10,55 (s a, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,72 a 7,92 (m, 2 H), 4,33 (t, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 1,44 (m, 2 H), 0,93 (t, 3 H).

c) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 15 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-3 a); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,91 (s, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 7,83 (m, 2 H), 4,49 (t, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

d) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 20 Una mezcla de 1,399 g de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (5 mmol) y 2,86 g de fenol se calentó de 145 °C a 150 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se suspendió en 50 ml de NaOH acuoso 2 N y la mezcla se extrajo con 4 x 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 25 ml de NaOH acuoso 2 N y 50 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (9:1) y (95:5). Se obtuvieron 0,650 g del compuesto del título; RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,52 (s, 1 H), 8,32 a 8,39 (m, 2 H), 7,72 a 7,86 (m, 2 H), 7,13 a 7,42 (m, 5 H), 4,31 (t, 2 H), 1,69 (m, 2 H), 1,37 (m, 2 H), 0,93 (t, 3 H).
- 25

e) Ácido [(4-hidroxi-1-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM(+)-ión: M+1 = 339,1.

30 Ejemplo D-21**Ácido [(1,7-dibromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster etílico del ácido (5-bromo-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

- 35 Se disolvieron bromoftalimida (35 g, 155 mmol) y acetato de bromoetilo (31 g, 186 mmol) en 700 ml de acetona. Se añadió carbonato potásico (64,2 g, 465 mmol) y la suspensión resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó, dando 48,12 g (154 mmol) de un producto. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

b) Éster butílico del ácido 6- y 7-bromo-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 40 Se disolvió sodio (10,45 g) en 460 ml de *n*-butanol con calentamiento (45-50 °C). El éster anterior (68 g, 218 mmol) se disolvió en 460 ml de *n*-butanol (calentado de manera homogénea) y después se añadió a la solución de sodio. La mezcla combinada se agitó mecánicamente a 75 °C durante 1 h. La mezcla se retiró del calor y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se acidificó usando HCl 2 N a pH ~3. El precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y después metanol, dando 59,4 g (175 mmol) del producto en forma de una mezcla de dos isómeros.

45 c) Éster butílico del ácido 7-bromo-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sometieron 10 g de las mezclas isoméricas anteriores a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en cloruro de metileno, dando 3 g de producto en forma de un sólido de color blanco. EM(+)-ión: M+1 = 342,02, 340,02

d) Éster butílico del ácido 1,7-dibromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

El éster anterior (2,4 g, 7,1 mmol) se disolvió en 150 ml de acetonitrilo anhidro. Se añadió oxibromuro de fósforo (14,1 g, 49,4 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. La mezcla de acetato de etilo se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico con agitación eficaz. Se separaron dos fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 2 g (5,0 mmol) de producto. EM-(+)-ión: M+1 = 403,90

e) Ácido [(1,7-dibromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

El éster anterior (0,2 g, 0,5 mmol) se disolvió en 5 ml de etanol. Se añadieron glicina (0,24 g, 9,9 mmol) y etóxido sódico (0,34 g, 5 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 días. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó usando solución acuosa 1 N de HCl a pH = 3-4 y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 0,17 g de producto en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1 H), 4,02 (d, J = 6,2 Hz, 2 H).

Ejemplo D-22**Ácido [(7-bromo-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 7-bromo-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se disolvieron 170 mg (0,5 mmol) de éster butílico del ácido 7-bromo-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (del Ejemplo D-21c) en 2 ml de acetonitrilo anhidro. Se añadió oxicloruro de fósforo (536 mg, 3,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. La mezcla de acetato de etilo se mezcló en una solución saturada de bicarbonato sódico con agitación eficiente durante 1 h. Se separaron dos fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno, dando 78 mg de producto en forma de un sólido de color blanco. EM-(+)-ión: M+1 = 359,96, 357,98

b) Ácido [(7-bromo-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se hicieron reaccionar 75 mg (0,21 mmol) del éster anterior con glicina (314 mg, 4,18 mmol) y etóxido sódico (143 mg, 2,09 mmol) de manera análoga al Ejemplo D-21e). Se obtuvieron 58 mg de producto. RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1 H), 4,17 (s, 2 H).

Ejemplo D-23**Ácido [(6-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 6-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se disolvieron 2,58 g (6,40 mmol) de mezclas de éster butílico del ácido 6- y 7-Bromo-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (del Ejemplo D-21b) en 30 ml de ácido acético glacial. Una suspensión de paladio (al 10% en carbono activado) en 10 ml de ácido acético glacial se añadió. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho corto de celite se enjuagó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró y el residuo se trituró en cloruro de metileno. El sólido insoluble se recogió por filtración y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (3/1) de hexanos/acetato de etilo, dando 192 mg de producto. EM-(-)-ión: M-1 = 324,11, 322,13

b) Ácido [(6-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se hicieron reaccionar 178 mg (0,55 mmol) del éster anterior con glicina (1,23 g, 16,43 mmol) y etóxido sódico (746 mg, 10,96 mmol) de manera análoga al Ejemplo D-21e). El producto obtenido se trituró además con 30 ml de metanol, dando 58 mg de producto. RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ 8,72 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz), 7,86 (d, J 8,8 Hz, 1 H), 4,14 (s, 2 H).

Ejemplo D-24**Ácido [(1-bromo-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster metílico del ácido (5-fluoro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

Una mezcla sólida de 5-fluoro-isobenzofuran-1,3-diona (3,68 g, 22,15 mmol) y glicina (1,66 g, 22,15 mmol) se agitó a 200-220 °C durante 5 min. Después de un periodo de refrigeración, se disolvió en 25 ml de acetona. Se añadieron

sulfato de metilo (4,19 g, 33,23 mmol) y carbonato potásico (4,59 g, 33,23 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en 200 ml de acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando 5,1 g de producto. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H).

b) Éster butílico del ácido 7-fluoro-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (A) y éster butílico del ácido 6-fluoro-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (B)

Se redispusieron 3,0 g (12,66 mmol) del éster anterior de manera análoga al Ejemplo D-21b a 95-100 °C durante 2 h, dando 2,5 g de producto en forma de una mezcla de isómeros. Las mezclas isoméricas se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 5-20% de acetato de etilo en cloruro de metileno. La primera fracción se concentró y se recrystalizó en 60 ml de etanol, dando 268 mg de producto sólido (A). La segunda fracción se concentró, dando 313 mg de producto sólido (B). Para el producto A: EM-(-)-ión: M-1 = 278,02; Para el producto B: EM-(-)-ión: M-1 = 278,03.

La diferenciación de los isómeros A y B puede medirse en la placa TLC de gel de sílice con acetato de etilo al 10% en cloruro de metileno: A: R_f aproximadamente 0,79; B: R_f aproximadamente 0,53)

c) Éster butílico del ácido 1-bromo-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se bromaron 250 mg (0,90 mmol) del éster anterior (A) de manera análoga al Ejemplo D-21d (se usó metanol al 10% en cloruro de metileno en lugar de acetato de etilo), dando 156 mg de producto sólido. EM-(+)-ión: M+1 = 344,00, 341,99

d) Ácido [(1-bromo-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se hicieron reaccionar 60 mg (0,18 mmol) del éster anterior con glicina de manera análoga al Ejemplo D-21e. (El tiempo de reacción fue de 48 h). Se usó metanol al 10% en cloruro de metileno para extraer el producto. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 50 mg del producto. EM-(-)-ión: M-1 = 343,02, 340,92; RMN ¹H (200 MHz, acetona-d₆) δ 13,56 (s, 1 H), 8,81 (s a, 1 H), 8,43 (dd, J = 9,0, 5,4 Hz, 1 H), 7,79 (m, 2H), 4,29 (d, J = 6,2 Hz, 2 H).

Ejemplo D-25

Ácido [(7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se disolvieron 42 mg (0,12 mmol) del ácido carboxílico anterior en 5 ml de metanol/agua (4/1). Se añadieron carbonato sódico (13 mg, 0,12 mmol) y paladio (húmedo, 10% de bases secas sobre carbono activado) (40 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho corto de celite, se aclaró con 10 ml de metanol/agua (4/1) y después 2 ml de agua. El filtrado se concentró para retirar la mayor parte de metanol y acidificó con HCl 1 N a pH = 3-4. El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío, dando 14 mg de producto. EM-(-)-ión: M-1 = 262,99; RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ 8,69 (s, 1 H), 8,38 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 4,14 (s, 2 H).

Ejemplo D-26

Ácido [(1-cloro-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a. Éster butílico del ácido 1-cloro-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se disolvieron 135 mg (0,48 mmol) de éster butílico del ácido 7-fluoro-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (producto A del Ejemplo D-24b) en 3 ml de acetonitrilo anhidro y se añadió oxiclururo de fósforo (1,24 g, 8,07 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h. Después de un periodo de refrigeración, se concentró y se suspendió en 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se agitó durante 1 h y se extrajo con metanol al 5% en cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno, dando 58 mg de producto. EM-(-)-ión: M-1 = 296,12

b. Ácido [(1-cloro-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se hicieron reaccionar 55 mg (0,19 mmol) del éster anterior con glicina de manera análoga al Ejemplo D-21e. Después de la acidificación, se extrajo con metanol al 10% en cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa sobre metanol al 10% en cloruro de metileno, dando 6 mg de producto. RMN ¹H (200 MHz, acetona-d₆) δ 13,59 (s, 1 H), 8,90 (s a, 1 H), 8,47 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 9,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 4,28 (d, J = 6,2 Hz, 2 H).

Ejemplo D-27**Ácido [(cloro-4-hidroxi-benzo[g]isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster etílico del ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-benzo[f]isoindol-2-il)-acético**

- 5 Se hicieron reaccionar 2 g (10,1 mmol) de benzo[f]isoindolo-1,3-diona con éster etílico del ácido bromoacético de manera análoga al Ejemplo D-21a. El producto en bruto obtenido se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando 2,68 g (9,5 mmol) de producto. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 2 H), 8,05 (m, 2 H), 7,68 (m, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 4,22 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,29 (t, 7,0 Hz, 3 H).

b) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-benzo[g]isoquinolin-3-carboxílico

- 10 Se redispusieron 2,6 g (9,2 mmol) del éster de isoindol de manera análoga Ejemplo D-21b, dando 1,23 g (3,9 mmol) de producto. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 10,73 (s a, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,24 (s a, 1 H), 8,06 (m, 2 H), 7,68 (m, 2 H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

c) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-benzo[g]isoquinolin-3-carboxílico

- 15 Se hizo reaccionar 1 g (3,2 mmol) del éster anterior con 5 ml de oxiclورو de fósforo de manera análoga al Ejemplo D-22a sin usar acetonitrilo como co-disolvente, dando 0,88 g (2,7 mmol) de producto. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 12,24 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,12 (m, 2 H), 7,70 (m, 2 H), 4,51 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

d) Ácido [(cloro-4-hidroxi-benzo[g]isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 20 Se hicieron reaccionar 0,88 g (2,7 mmol) del éster anterior con glicina de manera análoga al Ejemplo D-21e. El precipitado resultante después de la acidificación se recogió por filtración y se secó a alto vacío, dando 0,30 g (0,9 mmol) de producto. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (s a, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,34 (m, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 3,94 (d, J = 5,4 Hz, 2 H).

Ejemplo D-28**Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

- 25 Se disolvieron 2 g (7,7 mmol) de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (del Ejemplo D-20b) en 100 ml de acetonitrilo. Se añadieron 15,4 g (53,6 mmol) de oxibromuro de fósforo a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante 64 h. Se añadieron 100 ml de agua a la mezcla y la mezcla se retiró del calor. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron dos fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, dando 0,1 g (0,3 mmol) de producto. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 11,89 (s, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,25 (m, 1 H), 7,84 (m, 2 H), 4,49 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

b) Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 35 Se hizo reaccionar g (0,3 mmol) del éster de isoquinolina anterior con glicina de manera análoga al Ejemplo D-21e, dando 0,08 g (0,2 mmol) de producto. RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s a, 1 H), 8,34 (m, 1 H), 8,24 (m, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 2 H).

Ejemplo D-29**Ácido [(4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

- 40 El compuesto del título se preparó a partir de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético, Ejemplo D-33, siguiendo un procedimiento análogo al descrito en detalle en el Ejemplo D-37. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0 a 15% de metanol en diclorometano con ácido acético al 0,5% para eluir el producto deseado; EM (-): m/z 321,00 (M-1)

Ejemplo D-30**Ácido [(4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

- 45 El compuesto del título se preparó a partir de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético, Ejemplo D-34, siguiendo un procedimiento análogo al descrito en detalle en el Ejemplo D-37. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol al 0 a 15% en diclorometano con ácido

acético al 0,5% para eluir el producto deseado; EM (-): m/z 321,02 (M-1)

Ejemplo D-31

Ácido [(1-coro-4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster metílico del ácido (5-bromo-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

- 5 Se añadieron 50,3 g de 4-bromoftalimida, 92,0 g de carbonato potásico y 24,5 ml de bromoacetato de metilo a 888 ml de acetona. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una frita sinterizada para retirar todo el material sólido y después la solución se concentró al vacío, proporcionando 66 g del producto deseado, un sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,76 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 7,71-7,75 (m, 1 H), 7,85-7,90 (dd, ¹H), 8,00 (m, ¹H).

10 b) Éster metílico del ácido (1,3-dioxo-5-fenil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

- Se disolvieron 6,0 g del producto de bromo-ftalimida anterior se disolvió en 70 ml de éter dimetílico de etilenglicol. A la solución se le añadieron 3,7 g de ácido fenil borónico, 13 g carbonato de cesio y 2 g *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 65 °C durante 48 h. La mezcla resultante se vertió en 250 ml de una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con porciones de 200 ml de acetato de etilo tres veces. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 200 ml de soluciones de agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico. La solución se concentró, dando un residuo (11 g), que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0 a 25% acetato de etilo en hexanos para eluir el producto deseado. Se obtuvieron 1,1 g de producto purificado; EM (+): m/z 296,02 (M+1)

20 c) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carboxílico (A) y éster butílico del 1,4-dihidroxi-6-fenil-isoquin-olin-3-carboxílico (B)

- Se añadieron 1,4 g del producto anterior una solución 18,8 ml de *n*-butóxido sódico 0,5 N en *n*-butanol. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución de 100 ml de una solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico y se extrajo con porciones de 100 ml de acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se filtraron para retirar cualquier material insoluble y después se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La solución se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando un residuo (1,1 g), que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0 a 20% de acetato de etilo en diclorometano para eluir los dos productos principales (F_r del isómero A = 0,64, F_r B = 0,48; 15% de acetato de etilo:85% de diclorometano) Isómero A: 397 mg; EM (+) m/z 388,11 (M+1) Isómero B: 195 mg; EM (+) m/z 388,10 (M+1)

d) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando el isómero B anterior, éster del ácido 1,4-dihidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carboxílico, en condiciones análogas a las descritas en detalle en el Ejemplo D-39,d; EM (+): m/z 356,06 (M+1)

e) Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 35 El compuesto del título se obtuvo como se indica a continuación: se suspendieron 95 mg del éster anterior y 300 mg de glicina en una solución de 5,4 ml de 0,5 metóxido sódico en metanol. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 42 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 30 ml de bicarbonato acuoso y se lavó con 30 ml de acetato de etilo. La solución acuosa se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 6 N y después se extrajo con 35 ml de acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando 73 mg del producto deseado, un sólido de color blanco; EM (-): m/z 354,99 (M-1)

Ejemplo D-32

Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 45 El compuesto del título se preparó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-33c isómero A, siguiendo procedimientos análogos a los descritos en detalle en los ejemplos D-39d y D-39e; éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carboxílico; EM (+): m/z 356,09 (M+1) ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético; EM (-): m/z 355,01 (M-1)

Ejemplo D-33

Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 50 Se suspendieron 161 mg de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-33c isómero B, en 3 ml de acetonitrilo anhidro. Se añadieron 896 mg de oxibromuro de fósforo y la mezcla se calentó a

la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, dando un residuo y se suspendió en una mezcla de 40 ml de acetato de etilo y 40 ml de bicarbonato sódico acuoso semisaturado. La mezcla bifásica se secó rápidamente, se agitó durante 10 min y después se extrajo tres veces con porciones de 40 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-5% de acetato de etilo en diclorometano para eluir una de las fracciones principales. Se recuperaron 26 mg de material y se usaron directamente en la siguiente reacción.

El residuo y 58 mg de glicina se suspendieron en una solución de 1,4 ml de 0,5 de metóxido sódico en metanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a aproximadamente 0,5 ml a presión reducida. La mezcla se diluyó con 30 ml de agua y se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 6 N. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua fría dos veces. El producto sólido se secó al vacío, produciendo 16 mg del producto deseado; EM (-): m/z 398,90, 400,92 (M-1, M+1; isótopos de Br)

Ejemplo D-34

Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

El compuesto del título se preparó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-33c isómero A, usando condiciones análogas a las descritas en detalle en el Ejemplo D-35. El producto final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0 a 10% de metanol en diclorometano con ácido acético 0,5% para eluir el producto deseado; EM (-): m/z 398,91, 400,95 (M-1, M+1; isótopos de Br)

Ejemplo D-35

Ácido [(4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se suspendieron 200 mg de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético, del Ejemplo D-39.e, en una solución de 12 ml de MeOH y 4 ml de agua. Se añadieron 45 mg de carbonato sódico y 100 mg de paladio al 10% en peso sobre carbono activado y la mezcla se agitó durante 18 h en una atmósfera de hidrógeno provista de un globo cargado con hidrógeno. La mezcla resultante se diluyó con metanol y bicarbonato sódico acuoso y después se filtró a través de un lecho corto de celite. La solución se concentró a presión reducida a aproximadamente 6 ml, después se diluyó, dando 30 ml de una solución semisaturada de bicarbonato y después se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso concentrado. La solución acuosa se extrajo tres veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, proporcionando 107 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco; EM (+): m/z 323,08 (M+1)

Ejemplo D-36

Ácido [(4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético, Ejemplo D-40, usando condiciones análogas a las descritas en detalle en el Ejemplo D-37; EM (+): m/z 323,06 (M+1)

Ejemplo D-37

Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Ácido bifeníl-2,3-dicarboxílico

Se añadieron 15 g de 2-metil-3-bifenilmetanol y 75 mg de bromuro de cetiltrimetilamonio a 150 ml de agua y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadieron 48 g de permanganato potásico a la mezcla fría y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, a temperatura ambiente durante 16 h y después a 70 °C durante 48 h. La solución transparente que contenía el sólido de color negro se filtró a través de un lecho corto de celite y se lavó con 100 ml de diclorometano. Después, la solución acuosa se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 6 N y se extrajo cuatro veces con porciones de 150 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, dando 12,9 g de producto; RMN ¹H (d6-DMSO): δ = 7,28-7,46 (m, 5 H), 7,51-7,61 (m, 2 H), 7,84-7,89 (dd, ¹H), 13,0 (s, 2H).

b) Éster metílico del ácido (1,3-dioxo-4-fenil-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

Se mezclaron 10,5 g del diácido anterior y 3,25 g de glicina con un mortero y una maja, y después se calentó en un baño de aceite mantenido entre 210 y 230 °C durante 15 min. La mezcla se enfrió y el sólido resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

A una solución del producto de ftalimida en bruto, de la reacción anterior, en 125 ml de acetona se le añadieron 7,4 g de carbonato potásico y 5,7 ml de sulfato de metilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo con 500 ml de acetato de etilo tres

veces. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La solución se concentró y el sólido resultante se cristalizó en acetato de etilo, produciendo 5,0 g de un sólido de color amarillo pálido; RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3,74 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,91-7,43 (m, 8H)

c) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carboxílico (A) y éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carboxílico (B)

Se añadieron 5,07 g del producto anterior a 68,8 ml de *n*-butóxido sódico 0,5 N en *n*-butanol. La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 2,1 ml de ácido acético y la mezcla se concentró a presión reducida a aproximadamente 15 ml de volumen. Los productos en bruto se diluyeron con una solución semisaturada de bicarbonato sódico y se extrajeron con acetato de etilo tres veces. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La solución se concentró y el residuo (5,3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0 al 25% de acetato de etilo en diclorometano para eluir las dos fracciones principales (F_r de isómero A = 0,68, F_r B = 0,52, acetato de etilo al 15%:diclorometano al 85%): Isómero A, 2,19 g; EM (+) m/z 338,15 (M+1) Isómero B, 1,22 g; EM (+) m/z 388,04 (M+1)

d) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carboxílico

Se disolvieron 500 mg de del isómero B de la reacción anterior en 5 ml de oxícloruro de fósforo y se calentaron a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, dando un residuo a presión reducida y después se diluyó con 30 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo mientras se agitaba rápidamente. El pH de la fase acuosa se controló y se ajustó a aproximadamente pH 7 con la adición de bicarbonato sódico. La mezcla bifásica se agitó durante 30 min y después se extrajo 3 veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y después se secaron sobre sulfato sódico. La solución se concentró a presión reducida y el residuo (494 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 5 al 20% de acetato de etilo en diclorometano para eluir una de las fracciones principales. Se obtuvieron 442 mg de producto; EM: (+) m/z 355,99 (M+1)

e) Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se suspendieron 435 mg del éster anterior y 1,0 g de glicina en una solución de 24,4 ml de metóxido sódico 0,5 N en metanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a aproximadamente 5 ml a presión reducida. La mezcla se diluyó con 50 ml de agua y acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua fría dos veces. El producto sólido se secó al vacío, produciendo 414 mg de producto; EM (+) m/z 356,99 (M+1)

Ejemplo D-38

Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

El compuesto del título se preparó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-39c isómero A, usando condiciones análogas a las descritas en detalle en los ejemplos D-39d y D-39e. éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carboxílico; EM (+): m/z 356,05 (M+1) ácido [(1-cloro-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético; EM (+): m/z 356,99 (M+1)

Ejemplo D-39

Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carboxílico

Se suspendieron 411 mg de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carboxílico, del Ejemplo D-39c isómero B, en 15 ml de acetonitrilo anhidro. Se añadieron 2,0 g de oxibromuro de fósforo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en 75 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 min y después se extrajo tres veces con porciones de 75 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo (434 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0 al 25% de acetato de etilo en hexanos para eluir el producto como una fracción principal. Se obtuvieron 480 mg del producto deseado; EM (+): m/z 422,02 (M+23)

b) Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

El compuesto del título se obtuvo como se indica a continuación: se suspendieron 200 mg del éster anterior y 412 mg de glicina en una solución de 10 ml de metóxido sódico 0,5 N en metanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a aproximadamente 3 ml a presión reducida. La mezcla se diluyó con 50 ml de agua y se acidificó pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua fría dos veces. El producto sólido se secó al vacío, produciendo 188 mg de producto; EM (-): m/z 398,96, 400,95 (M-1, M+1; isótopos de Br)

Ejemplo D-40**Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

El compuesto del título se preparó a partir de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-39c isómero A, usando condiciones análogas a las descritas en detalle en el Ejemplo D-41; Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carboxílico; EM(+): m/z 400,00, 402,03 (M+1, M+3; isótopos de Br)

Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético; EM (-): m/z 398,95,400,98 (M-1, M+1; isótopos de Br)

Ejemplo D-41**Ácido [(1-etilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****10 a) Éster butílico del ácido 1-etilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se disolvieron 52 mg de éster butílico del ácido de 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-20c, en 2 ml de etanol y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 70 °C durante 24 h y 100 °C durante 48 h. La solución resultante se concentró al vacío y el residuo (54 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0 al 20 por ciento de acetato de etilo en hexanos para eluir el producto. Se obtuvieron 25 mg de producto; EM (+): m/z 306,06 (M+1)

b) Ácido [(1-etilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

El compuesto del título se obtuvo usando el éster anterior, en condiciones análogas a las descritas en detalle en el Ejemplo D-39e; EM (-) m/z 304,98 (M-1)

Ejemplo D-42**20 Ácido {[4-hidroxi-1-(4-metoxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

A una solución de 100 mg de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético, (Patente de Estados Unidos 6.093.730, descrito como *N*-((1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-il)carbonil)glicina), en 1 ml de *N,N*-dimetilformamida se le añadió 1 ml de 4-metoxibencenotiol. La solución se calentó a 120 a 130 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 72 h. Después, la solución se concentró al vacío. El residuo resultante (76 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0 al 15% de metanol en diclorometano con ácido acético al 0,5% para eluir el producto. Se obtuvieron 6 mg de producto; EM (+) m/z 385,05 (M+1)

Ejemplo D-43**Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Ácido (5-yodo-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

Se mezcló de manera íntima ácido 4-yodo-ftálico, 10 g, con 2,63 g de glicina y la mezcla se calentó a 200 °C durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción sólida se extrajo con acetato de etilo, dando, después de la concentración, 6,40 g de un sólido de color castaño: EM(-)-ión, RMN de protón (200 MHz, metanol-d-4): δ 8,26-8,18 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, ¹H), 4,39 (s, 1 H).

b) Éster metílico del ácido (5-yodo-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

Se esterificaron 6,4 g del producto de ácido carboxílico del Ejemplo D-55 a) durante 3 h con 2,7 g de sulfato de dimetilo y 3,0 g de carbonato potásico en 25 ml de acetona a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo recién preparado y la fase orgánica se lavó (agua y salmuera) y se secó sobre sulfato sódico. La concentración de la solución seca filtrada de acetato de etilo dio 5,8 g de un sólido de color amarillo claro: RMN de Protón (200 MHz, cloroformo-d): δ 8,24-8,20 (m, ¹H), 8,14-8,06 (m, ¹H), 7,62-7,56 (d, ¹H), 4,40 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

c) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-yodo-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxílico y éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-yodo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico

Se disolvió metal de sodio recién cortado, 0,40 g, en 22 ml de *n*-butanol a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una mezcla de 3,0 g de éster metílico del ácido (5-yodo-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético en 22 ml de *n*-butanol a la solución de butóxido sódico y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con 100 ml de ácido clorhídrico 1 M, dando un precipitado sólido. El sólido se recogió por filtración y se separó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente; 19:1 de diclorometano:acetato de etilo), dando 0,219 g de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-yodo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico: EM(-)-ión, M-1 = 386,0 uma. y 0,150 g de éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-yodo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico: EM(-)-

)ón, M-1 = 386,0 uma.

d) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carboxílico

Se añadieron 0,215 g de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-yodo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico se añadieron a 5 ml de POCl₃ a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y el POCl₃ se retiró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando 0,205 g de un sólido de color blanco: RMN de Protón (200 MHz, cloroformo-d) δ 11,91 (s, ¹H), 8,67 (m, ¹H), 8,10 (m, 2H), 4,49 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,95 - 1,75 (m, 2H), 1,60 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7 Hz, 3H).

e) Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético.

Se añadieron 0,095 g de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carboxílico a una mezcla de 0,263 g de glicina en 4,7 ml de metóxido sódico 0,5M y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en agua y la solución se acidificó con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando 0,079 g de un producto sólido de color amarillo pálido EM-(-)-ión, M-1 = 406,9 uma.

Ejemplo D-44

Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético.

a) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-yodo-isoquinolin-3-carboxílico

De manera análoga al Ejemplo D-43 d), se dejaron reaccionar 0,150 g de éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-yodo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico con 5 ml de POCl₃, proporcionando 0,057 g de un sólido de color amarillo pálido: RMN de Protón (200 MHz, cloroformo-d): δ 11,9 (s, ¹H), 8,89 (m, ¹H), 8,1 (m, ¹H), 7,97 (m, ¹H), 4,5 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,0-1,8 (m, 2H), 1,65-1,4 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7 Hz, 3H).

b) Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se dejaron reaccionar 0,053 del éster butílico del Ejemplo D-44 a) con una mezcla de 0,147 g de glicina en 2,6 ml de una solución 0,5 M de metóxido sódico en metanol en condiciones análogas a las del Ejemplo D-55 e), dando 0,047 g de producto en forma de un sólido de color blanquecino: EM-(-)-ión, M-1 = 406,9 uma.

Ejemplo D-45

Ácido [(4-hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]acético

a) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carboxílico

Se disolvieron 0,100 g del producto del Ejemplo D-43 d) en 1,5 ml de ácido acético glacial que contenía 0,015 g de fósforo rojo y 56 microlitros de ácido yodhídrico (d = 1,701 g/ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo y se filtraron a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado y bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando un producto en bruto. Gel de Sílice cromatografía del producto en bruto (eluyente, 99:1 CH₂Cl₂-acetato de etilo) dio 0,073 g de un sólido de color blanco: RMN de Protón (200 MHz, cloroformo-d): δ 11,9 (s, ¹H), 8,70 (s, ¹H), 8,40-8,30 (m, ¹H), 8,12-8,05 (m, ¹H), 8,05-7,96 (m, ¹H), 4,48 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7 Hz, 3H).

b) Ácido [(4-Hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se obtuvieron 0,042 g dejando al éster butílico del Ejemplo D-45 a) reaccionar con una mezcla de 0,142 g de glicina en 2,5 ml de metóxido sódico metanólico 0,5 M de manera análoga al Ejemplo D-55 e): EM-(-)-ión, M-1 = 3,73,0 uma.

Ejemplo D-46

Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico

5,0 g de ácido 4-metil-ftálico dieron, después de una secuencia de reacción análoga a los Ejemplos D-43 a) - D-43 c), 0,213 g de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico: EM-(-)-ión, M-1 = 274,1 uma.

b) Éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-metil-isoquinolin-3-carboxílico

Se añadieron 0,210 g del producto de éster de Ejemplo D-46 a) a 3,5 ml de acetonitrilo. Se añadió oxibromuro de

fósforo, 1,52 g y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, se enfrió y se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando 0,266 g de un producto en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice del material en bruto (eluyente: cloruro de metileno) dio 0,094 g de un sólido de color blanco: RMN de Protón (200 MHz, cloroformo-d): δ 11,85 (s, ¹H), 8,30-8,20 (d, ¹H), 8,00 (s a, ¹H), 7,70-7,60 (m, ¹H), 4,47 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,95 -1,75 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7 Hz, 3H).

c) Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se dejaron reaccionar 0,094 g de éster butílico del Ejemplo D-46 b) con una mezcla de 0,312 g de glicina en 5,5 ml de metóxido sódico metanólico 0,5 M de manera análoga al Ejemplo D-55 e), dando 0,083 g de un sólido de color blanquecino: EM(-)-ión, M-1 = 339,0 uma.

Ejemplo D-47

Ácido [(1-bromo-7-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster butílico del ácido 1-bromo-7-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se dejaron reaccionar 0,150 g de éster butílico del ácido 7-butoxi-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico, con oxibromuro de fósforo de manera análoga al Ejemplo D-46 b), dando 0,105 g de un sólido de color blanquecino: RMN de Protón (200 MHz, cloroformo-d): δ 11,82 (s, ¹H), 8,68 (s, ¹H), 8,26 (d, ¹H), 7,35 (dd, ¹H), 7,19 (d, ¹H), 4,49 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,95 - 1,75 (m, 4H), 1,70 - 1,40 (m, 4H), 1,05 - 0,95 (m, 6H).

b) Ácido [(1-bromo-7-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se dejaron reaccionar 0,100 g de éster butílico del Ejemplo D-47 a) con una mezcla de glicina en metóxido sódico metanólico de manera análoga al Ejemplo D-11 e), dando 0,094 g de un sólido de color blanco: EM(-)-ión, M-1 = 397,0 uma.

Ejemplo D-48

Ácido [(1-bromo-6-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster butílico del ácido 1-bromo-6-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se dejaron reaccionar 0,175 g de éster butílico del ácido 6-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, ¹ con oxibromuro de fósforo de manera análoga al Ejemplo D-46 b), dando 0,073 g de un sólido de color blanco: RMN de Protón (200 MHz, cloroformo-d): δ 11,84 (s, ¹H), 8,13 (d, ¹H), 7,60 (m, ¹H), 7,42 - 7,35 (m, ¹H), 4,48 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,95 -1,75 (m, 4H), 1,65 - 1,40 (m, 4H), 1,05 - 0,95 (m, 6H).

b) Ácido [(1-bromo-6-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se dejaron reaccionar 0,068 g del éster butílico del Ejemplo D-48 a) con glicina en metóxido sódico metanólico de manera análoga al Ejemplo D-43 e), dando 0,063 g de un sólido de color blanquecino: EM(-)-ión, M-1 = 397,0 uma.

Ejemplo D-49

Ácido [(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético

Se combinaron ácido 6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, 0,33 g, 0,5 ml de trietilamina, 0,400 g de HATU y 0,165 g de clorhidrato de N-metil-amino-acetato de etilo en 15 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, dando, después de cromatografía sobre gel de sílice, 0,232 g de un sólido de color blanquecino, EM-(+)-ión: 429,0 uma. Se obtuvieron 0,208 g de este producto intermedio en 10 ml de NaOH metanólico (1,5 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio, el residuo se disolvió en agua y la fase acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH = 1 con HCl acuoso, dando un precipitado sólido. El sólido se recogió por filtración por succión, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío (80 °C), dando 0,180 g de un sólido de color blanco: EM-(+)-ión: 401,0 uma.

Ejemplo D-50

Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético

Se preparó a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-49: EM-(+)-ión: 294,9 uma.

Ejemplo D-51**Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético**

Se preparó a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-49: EM-(+)-ión: 353,0 uma.

Ejemplo D-525 **Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético**

Se preparó a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-49: EM-(+)-ión: 353,0 uma.

Ejemplo D-53**Ácido [carboximetil-(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

- 10 Se preparó a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y éster etílico del ácido (etoxicarbonilmetil-amino)-acético de manera análoga al Ejemplo D-49: EM-(+)-ión: 339,0 uma.

Ejemplo D-54**Ácido [carboximetil-(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

- 15 Se preparó a partir de ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico y éster etílico del ácido (etoxicarbonilmetil-amino)-acético de manera análoga al Ejemplo D-49: EM-(+)-ión: 397,0 uma.

Ejemplo D-55**Ácido {[4-hidroxi-1-(naftalen-2-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-(naftalen-2-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico**

- 20 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y naftalen-2-ol de manera análoga al Ejemplo D-20 d); EM-(+)-ión: M+1 = 388,1.

b) Ácido {[4-hidroxi-1-(naftalen-2-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-(naftalen-2-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 389,1.

Ejemplo D-56

- 25 **Ácido {[4-hidroxi-1-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

a) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y piridin-3-ol de manera análoga al Ejemplo D-20 d); EM-(+)-ión: M+1 = 339,1.

b) Ácido {[4-hidroxi-1-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

- 30 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 340,1.

Ejemplo D-57**Ácido {[4-hidroxi-1-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico**

- 35 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 4-metoxi-fenol de manera análoga al Ejemplo D-20 d); EM-(+)-ión: M+1 = 368,1.

b) Ácido {[4-hidroxi-1-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 369,1.

Ejemplo D-58**Ácido {[4-hidroxi-1-(3-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-(3-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 3-metoxi fenol de manera análoga al Ejemplo D-20 d); EM-(+)-ión: M+1 = 368,1.

5 **b) Ácido {[4-hidroxi-1-(3-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-(3-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(-)-ión: M-1 = 367,0.

Ejemplo D-59**Ácido {[1-(3-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

10 **a) Éster butílico del ácido 1-(3-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 3-fluoro fenol de manera análoga al Ejemplo D-20 d); EM-(+)-ión: M+1 = 356,1.

b) Ácido {[1-(3-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

15 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-(3-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 357,09.

Ejemplo D-60**Ácido {[1-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Éster butílico del ácido 1-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

20 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 4-fluoro fenol de manera análoga al Ejemplo D-20 d); EM-(+)-ión: M+1 = 356,1.

b) Ácido {[1-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 357,0.

Ejemplo D-61

25 **Ácido {[1-(2-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

a) Éster butílico el ácido 1-(2-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 2-fluorofenol de manera análoga al Ejemplo D-20 d); EM-(+)-ión: M+1 = 356,1.

b) Ácido {[1-(2-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

30 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-(2-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 357,11.

Ejemplo D-62**Ácido {[4-hidroxi-1-(2-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico**

35 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico y 2-metoxi fenol de manera análoga al Ejemplo D-20 d); EM-(+)-ión: M+1 = 368,13.

b) Ácido {[4-hidroxi-1-(2-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 369,09.

Ejemplo D-63**Ácido {[1-(4-acetilamino-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Éster butílico del ácido 4-acetoxi-1-(4-acetilamino-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico**

Se disolvió éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (261 mg, 0,77 mmol; véase Ejemplo D-20 d) en H₂SO₄ conc. (4 ml) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente KNO₃ (79 mg, 0,77 mmol) con agitación. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h antes de verterla en agua enfriada con hielo (100 ml) con agitación. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc (20 ml) y MeOH (10 ml). Se añadieron acetato sódico (70 mg, 0,85 mmol) y Pd/C (75 mg, 10% en peso de Pd) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite. El celite y la torta de filtro se lavaron con MeOH caliente (3 x 4 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Se disolvieron 150 mg del residuo resultante (total: 380 mg) en EtOAc (8 ml). Se añadió trietilamina (325 µl, 2,3 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Después se añadió lentamente anhídrido acético (110 µl, 1,15 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y después se agitó durante 20 h más a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂:MeOH = 100:1 a 100:3 como eluyente, dando 150 mg de éster butílico del ácido 4-acetoxi-1-(4-acetilamino-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico; EM-(+)-ión: M+1 = 437,11.

b) Ácido {[1-(4-acetilamino-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Una mezcla de éster butílico del ácido 4-acetoxi-1-(4-acetilamino-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico (150 mg, 0,34 mmol), glicina (290 mg, 3,4 mmol) y 7,8 ml de una solución 0,5 N de metóxido sódico en metanol (3,9 mmol) se calentó a reflujo durante el fin de semana con agitación. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 25 ml de agua. El pH de la solución se ajustó posteriormente a aproximadamente 2 y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío. La recristalización del residuo en metanol/CH₂Cl₂ dio 86 mg del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 396,15.

Ejemplo D-64**Ácido {[4-hidroxi-1-(4-metanosulfonilamino-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (261 mg, 0,77 mmol; véase Ejemplo D-20 d) se disolvió en H₂SO₄ conc. (4 ml) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente KNO₃ (79 mg, 0,77 mmol) con agitación. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h antes de verterlo en agua enfriada con hielo (100 ml) con agitación. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc (20 ml) y MeOH (10 ml). Se añadieron acetato sódico (70 mg, 0,85 mmol) y Pd/C (75 mg, 10% en peso de Pd) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite. El celite y la torta de filtro se lavaron con MeOH caliente (3 x 4 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Se disolvieron 150 mg del residuo resultante (total: 380 mg) en CH₂Cl₂ (8 ml). Se añadió trietilamina (165 µl) y la solución se enfrió a -20 °C. Después se añadió lentamente MeSO₂Cl (36 µl) con agitación vigorosa. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y después se agitó durante 20 h más a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂:MeOH = de 100:0 a 100:3 como eluyente. Al producto purificado (168 mg) se le añadió glicina (293 mg, 3,4 mmol) y 7,8 ml de una solución 0,5 N de metóxido sódico en metanol (3,9 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante el fin de semana con agitación. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 30 ml de agua. El pH de la solución se ajustó posteriormente a aproximadamente 2 y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío. La recristalización del residuo en metanol/CH₂Cl₂ dio 89 mg del compuesto del título; EM-(+)-ión: M+1 = 432,12.

Ejemplo D-65**Ácido {[4-hidroxi-1-fenilamino-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-fenilamino-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (810 mg, 2,5 mmol, Ejemplo D-28 a) y anilina (3 ml) se agitó en un tubo a presión en un horno microondas a 150 °C durante 20 min. La reacción se repitió a la misma escala. Ambas mezclas de reacción se combinaron, se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se lavó con H₂O (5 x 30 ml, pH = 1-2). La fase orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/EtOAc como eluyente, dando 770 mg de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-fenilamino-isoquinolin-3-carboxílico; EM-(+)-ión: M+1 = 337,21.

b) Ácido [(4-hidroxi-1-fenilamino-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido hidroxi-1-fenilamino-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 338,14.

Ejemplo D-66

Ácido {[4-hidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a) 4-(Piridin-3-iloxi)-ftalonitrilo

Una mezcla de 4-nitro-ftalonitrilo (3,46 g, 20 mmol), piridin-3-ol (1,90 g, 20 mmol), K₂CO₃ (8,29 g, 60 mmol) y DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se combinó con otro lote de la misma reacción realizado a la misma escala. Posteriormente, los componentes sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío. El residuo se recrystalizó en EtOAc/MeOH, dando 8,3 g del compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,56 a 8,59 (m, 1 H), 8,45 a 8,47 (m, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,42 a 7,44 (m, 2 H), 7,22 a 7,32 (m, 2 H).

b) Ácido 4-(Piridin-3-iloxi)-ftálico

Se sintetizó a partir de 4-(piridin-3-iloxi)-ftalonitrilo de manera análoga al Ejemplo D-1 a); EM-(+)-ión: M+1 = 260,2.

c) Ácido [1,3-dioxo-5-(piridin-3-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

Se sintetizó a partir de ácido 4-(piridin-3-iloxi)-ftálico de manera análoga al Ejemplo D-1 b); EM-(+)-ión: M+1 = 299,25.

d) Éster metílico del ácido [1,3-dioxo-5-(piridin-3-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

Se sintetizó a partir de ácido [1,3-dioxo-5-(piridin-3-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético de manera análoga al Ejemplo D-1 c); EM-(+)-ión: M+1 = 313,21.

e) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico y éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster metílico del ácido [1,3-dioxo-5-(piridin-3-iloxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético de manera análoga al Ejemplo D-1 d). Sin embargo, después de la adición de HCl 2 N (el pH se ajustó a 8-9) la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentró al vacío. El residuo se trató con MeOH y se almacenó durante una noche en un refrigerador. El precipitado formado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de MeOH frío y se secó al vacío, dando una mezcla regioisomérica de los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco. No se separaron éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico y éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico; EM-(+)-ión: M+1 = 355,09.

f) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico y éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de una mezcla regioisomérica de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico y éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-43 d). Los regioisómeros no se separaron; EM-(+)-ión: M+1 = 373,01.

g) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico (A) y éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico (B)

Se sintetizó a partir de una mezcla regioisomérica éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico y éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-7 f). los regioisómeros se separaron por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:EtOAc (90:10 a 80:20). La evaporación de la primera fracción B; EM-(+)-ión: M+1 = 339,09. La evaporación de la segunda fracción producto A; EM-(+)-ión: M+1 = 339,10.

h) Ácido {[4-hidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 340,06.

Ejemplo D-67**Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carboxílico (Ejemplo D-66 g) de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 340,06.

Ejemplo D-68**5 Ácido [(1-cloro-4-metoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster metílico del ácido [(1-cloro-4-metoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

Una mezcla de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (56 mg, 0,2 mmol; puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.), Me₂SO₄ (57 µl, 0,6 mmol), KHCO₃ (306 mg, 3 mmol) y acetona (4 ml), se calentó a reflujo con agitación durante 48 h. El disolvente se evaporó después de ese periodo y se añadió agua (4 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío, dando un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 7:3 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (21 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 308,9.

b) Ácido [(1-cloro-4-metoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Una mezcla de éster metílico del ácido [(1-cloro-4-metoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (21 mg, 0,07 mmol), KOH (23 mg, 0,35 mmol) y EtOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en agua (2 ml) y el pH de la solución se ajustó a 2-3 mediante la adición de HCl acuoso 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (18 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 295,0.

Ejemplo D-69**Ácido [(1-cloro-4-etoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster etílico del ácido [(1-cloro-4-etoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

Una mezcla de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (56 mg, 0,2 mmol; puede obtenerse de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 6.093.730, 10/1998, Weidmann y col.), Et₂SO₄ (59 µl, 0,44 mmol), KHCO₃ (306 mg, 3 mmol) y Et₂CO (3 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 18 h. Después, el disolvente se evaporó y se añadió agua (4 ml) al residuo. La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 min antes de filtrarla. La torta de filtro se disolvió en EtOAc y la solución se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró al vacío. El sólido de color pardo resultante se disolvió en EtOAc (0,5 ml) y se añadió hexanos. La mezcla se almacenó durante 14 h a temperatura ambiente antes de decantar el disolvente del precipitado formado. El precipitado se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (8 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 337,0.

b) Ácido [(1-cloro-4-etoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster etílico del ácido [(1-cloro-4-etoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético de manera análoga al Ejemplo D-68 b); EM-(+)-ión: M+1 = 309,0.

35 Ejemplo D-70**Ácido [(4-hidroxi-1-metoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (26,13 g, 100 mmol; Ejemplo D-20 b), PhCH₂Br (18,2 ml, 150 mmol), MeONa (0,5 M en MeOH, 200 ml, 100 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después el disolvente se evaporó y se añadió EtOAc (100 ml) al residuo. La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min antes de filtrarla. El filtrado se lavó con NaOH acuoso 2,5 N (2 x 100 ml) y HCl acuoso 2 N (1 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se recrystalizó en MeOH (500 ml)/agua (300 ml). El sólido de color amarillo resultante se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc:NEt₃ = 65:30:5 como eluyente, dando 10,8 g de un sólido de color amarillo. Se purificaron 2 g de este material por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc:NEt₃ = 75:20:5 como eluyente, dando 1,57 g del compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillento; RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,88 (s a, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 7,26 a 7,96 (m, 7 H), 5,06 (s, 2 H), 4,38 (t, 2 H), 1,69 (m, 2 H), 1,37 (m, 2 H), 0,91 (t, 3 H).

b) Éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-metoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (1 equiv.), Me_3OBF_4 (6 equiv.), KHCO_3 (14 equiv.) y CH_2Cl_2 (10 ml/mmol de éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después se añadió agua (10 ml/mmol) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml/mmol). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío, dando un sólido de color amarillento. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 85:15 como eluyente. La evaporación de la primera fracción dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 20%; RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8,21 a 8,25 (m, 1 H), 8,05 a 8,09 (m, 1 H), 7,33 a 7,73 (m, 7 H), 5,13 (s, 2 H), 4,38 (t, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 1,69 (m, 2 H), 1,37 (m, 2 H), 0,94 (t, 3 H).

c) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-metoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-metoxi-isoquinolin-3-carboxílico (164 mg, 0,45 mmol), Pd/C (50 mg, 10% en peso de Pd) y EtOAc (15 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 a presión y temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite. El celite y la torta de filtro se lavaron minuciosamente con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (115 mg); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,48 (s, 1 H), 8,27 a 8,32 (m, 1 H), 8,17 a 8,21 (m, 1 H), 7,65 a 7,78 (m, 2 H), 4,43 (t, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 1,87 (m, 2 H), 1,54 (m, 2 H), 1,02 (t, 3 H).

d) Ácido [(4-hidroxi-1-metoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-metoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(-)-ión: M-1 = 275,0.

Ejemplo D-71**Ácido [(1-etoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico 1-etoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (422 mg, 1,2 mmol, Ejemplo D-70 a), KHCO_3 (2,22 g, 22 mmol) y Et_3OBF_4 1 M en CH_2Cl_2 (10 ml, 10 mmol) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo con agitación durante 3 días más. De acuerdo con el análisis por TLC el éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico reaccionó en estas condiciones. Por lo tanto, se añadieron KHCO_3 adicional (2,22 g, 22 mmol) y Et_3OBF_4 1 M en CH_2Cl_2 (10 ml, 10 mmol) y la mezcla se concentró al vacío. Posteriormente, se añadió 1,2-dicloroetano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 16 h. Después el disolvente se evaporó al vacío. Al residuo se le añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío, dando un sólido de color amarillento (374 mg). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 85:15 como eluyente dio un aceite de color amarillento (104 mg). La purificación cromatográfica se repitió usando hexanos:EtOAc = 99:2, y, posteriormente 99:1 como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (60 mg); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,45 (s, 1 H), 8,20 a 8,32 (m, 2 H), 7,64 a 7,78 (m, 2 H), 4,38 a 4,59 (m, 4 H), 1,84 (m, 2 H), 1,54 (m, 5 H), 1,01 (t, 3 H).

b) Ácido [(1-etoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-etoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 291,0.

Ejemplo D-72**Ácido [(4-acetoxi-1-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster metílico del ácido [(1-oxo-3-fenil-1H-indene-2-carbonil)-amino]-acético**

Una mezcla de ácido 1-oxo-3-fenil-1H-indene-2-carboxílico (2,13 g, 8,5 mmol; puede obtenerse acuerdo con M. R. Barvian y col. en Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 2903 -2908) y SOCl_2 (17 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 15 min. Después, el exceso SOCl_2 se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) y posteriormente la solución se concentró al vacío de nuevo para retirar las últimas trazas de SOCl_2 . El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml). La solución se enfrió con un baño de hielo antes de añadir con agitación clorhidrato de éster metílico de glicina (1,27 g, 10 mmol) y posteriormente NEt_3 (3,52 ml, 25 mmol, adición gota a gota). Después, el baño de hielo se retiró y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 45 min antes de concentrar la mezcla al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y HCl acuoso 2 N (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 x 70 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío, dando un sólido de color naranja (2,77 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 2:1 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (2,11 g); EM-(+)-ión: M+1 = 322,0.

b) Éster metílico del ácido [(4-acetoxi-1-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se disolvió éster metílico del ácido [(1-oxo-3-fenil-1H-indene-2-carbonil)-amino]-acético (1,864 g, 5,8 mmol) en una mezcla de H₂SO₄ concentrado (16 ml) y ácido acético glacial (16 ml) a 50 a 60 °C. Después se añadió en porciones NaN₃ (985 mg, 15 mmol) con agitación de manera que la temperatura no excedió los 60 °C. Después la agitación continuó a 50 a 60 °C durante 30 min más antes de verter la mezcla en hielo (200 g). La mezcla resultante se basificó mediante la adición de NH₃ acuoso concentrado (55 ml, D = 0,89 g/ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y después se filtraron a través de gel de sílice. El filtrado se descartó. El gel de sílice se lavó con EtOAc (aprox. 400 ml). La solución resultante se concentró al vacío, dando a un aceite oscuro (250 mg). La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc y después EtOAc:hexanos = 7:3 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (19 mg); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,11 a 7,98 (m), 3,75 (d, 2 H), 3,68 (s, 1 H), 2,19 (s, 3 H).

c) Ácido [(4-acetoxi-1-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Una mezcla de éster metílico del ácido [(4-acetoxi-1-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (3,8 mg, 0,01 mmol) y HCl acuoso 6 N (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de ajustar pH de la solución a aproximadamente 8 mediante la adición de una solución acuosa concentrada de NaHCO₃. La solución se lavó con EtOAc (2 x 10 ml) antes de acidificarla mediante la adición de HCl acuoso 1 N. Posteriormente, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,9 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 364,9.

Ejemplo D-73**Ácido [(4-hidroxi-1-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster etílico del ácido 4-hidroxi-1-fenil-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-acetoxi-1-fenil-isoquinolin-3-carboxílico (671 mg, 2 mmol; puede obtenerse de acuerdo con D. A. Walsh y col. en J. Med. Chem. 1978, 21, 582-585), *n*-BuOH (60 ml) y H₂SO₄ concentrado (1,7 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 4 h antes de añadir la mezcla de reacción a una solución acuosa concentrada de NaHCO₃ (60 ml) con agitación. Después, se añadió EtOAc (120 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. Posteriormente, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 95:5 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido (126 mg); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,96 (s, 1 H), 8,44 a 8,49 (m, 1 H), 8,01 a 8,05 (m, 1 H), 7,43 a 7,80 (m, 7 H), 4,56 (c, 2 H), 1,49 (t, 3 H).

b) Ácido [(4-hidroxi-1-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster etílico del ácido 4-hidroxi-1-fenil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 323,1.

Ejemplo D-74**Ácido [(1-etoxi-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster etílico del ácido 1-cloro-4-fenil-isoquinolin-3-carboxílico**

Puede obtenerse una mezcla de éster etílico del ácido 1-hidroxi-4-fenil-isoquinolin-3-carboxílico (1,17 g, 4 mmol; de acuerdo con A. Marsili y col., Ann. Chim. (Rome), 1962, 52, 112-120) y POCl₃ concentrado (10 ml) calentada a reflujo con agitación durante 1 h. Después, la mezcla se concentró al vacío. Después, el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se añadió una solución acuosa concentrada de NaHCO₃ (40 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h. Posteriormente, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (1,20 g); EM-(+)-ión: M+1 = 312,0.

b) Éster metílico del ácido [(1-cloro-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Una mezcla de éster etílico del ácido 1-cloro-4-fenil-isoquinolin-3-carboxílico (1,184 g, 3,8 mmol) NaOH acuoso 2 N (15 ml, 30 mmol) y EtOH (15 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2,5 h. Después, la mezcla se concentró a 1/2 de su volumen. Posteriormente, la solución se acidificó mediante la adición de HCl concentrado y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío, dando un sólido de color amarillento (1,018 g). A 996 mg de este sólido de color amarillento se les añadió SOCl₂ (7 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 1 h. Después, el exceso de SOCl₂ se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) y posteriormente la solución se concentró al vacío de nuevo para retirar las últimas trazas de SOCl₂. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (8 ml). La solución se enfrió con un baño de hielo antes de añadir con agitación clorhidrato de éster metílico de glicina (507 mg, 4 mmol) y posteriormente NEt₃ (1,55 ml, 11 mmol, adición gota a gota). Después se retiró el baño de hielo y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrar la mezcla al vacío, al residuo se le añadió agua

(15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío, dando un sólido de color castaño (1,07 g). La recrystalización en MeOH (30 ml)/agua (10 ml) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillento (430 mg); EM-(+)-ión: $M+1 = 355,0$.

c) Ácido [(1-etoxi-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido [(1-cloro-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (177 mg, 0,5 mmol), KOH (325 mg, 5 mmol) y EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 min antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en agua (10 ml). La solución se acidificó mediante la adición de HCl acuoso concentrado y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (169 mg); EM-(+)-ión: $M+1 = 351,0$.

Ejemplo D-75

Ácido [(1-cloro-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 15 Una mezcla de éster metílico del ácido [(1-cloro-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (50 mg, 0,14 mmol, Ejemplo D-74 b) y HCl acuoso 6 N se agitó a temperatura ambiente durante 11 días antes de neutralizar la solución mediante la adición de NaHCO_3 acuoso concentrado. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg); EM-(+)-ión: $M+1 = 341,0$.

Ejemplo D-76

Ácido [(4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 20 a) Éster metílico del ácido [(4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- Una mezcla de éster metílico del ácido [(1-cloro-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (177 mg, 0,5 mmol, Ejemplo D-74 b), Pd/C (50 mg, 10% en peso de Pd), acetato sódico (49 mg, 0,6 mmol), MeOH (10 ml) y EtOAc (5 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 a presión y temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite. El celite y la torta de filtro se lavaron minuciosamente con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió NaHCO_3 acuoso concentrado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de una goma incolora (154 mg); EM-(+)-ión: $M+1 = 321,0$.

b) Ácido [(4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 30 Una mezcla de éster metílico del ácido [(4-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (144 mg, 0,45 mmol), KOH (325 mg, 5 mmol) y EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en agua. El pH de la solución se ajustó a 3 - 4 mediante la adición de HCl acuoso concentrado. Después, la solución se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (127 mg); EM-(+)-ión: $M+1 = 307,1$.

Ejemplo D-77

Ácido [(4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 40 Una mezcla de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (8,18 g, 25 mmol; Ejemplo D-28 a), NaOH acuoso 2 N (80 ml, 160 mmol) y EtOH (80 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2 h. Después, la solución se concentró al vacío a 1/2 de su volumen, se diluyó con agua (200 ml) y se acidificó mediante la adición de HCl acuoso concentrado. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la suspensión resultante se sometió a filtración al vacío. La torta de filtro se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío a 75 °C, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,10 g); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8,30$ a 8,37 (m, 1 H), 8,16 a 8,22 (m, 1 H), 7,93 a 8,03 (m, 2 H).

b) Éster metílico del ácido 4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico

- 50 A una solución de ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (670 mg, 2,5 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió lentamente una solución 2,5 M de *n*-BuLi en hexanos (4 ml, 10 mmol) a -78 °C con agitación. Después de agitar durante 5 min más, se añadió MeI (316 μl , 5 mmol). La agitación continuó durante 10 min más a -78 °C antes de añadir agua (50 ml) y HCl acuoso 2 N (6 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación y después se concentró al vacío aproximadamente 1/2 de su volumen. El precipitado resultante se retiró por succión, se lavó con agua, se retiró al vacío a 80 °C y se recrystalizó en EtOH, dando un sólido de color castaño claro (141 mg).

Una mezcla de 102 mg del sólido de color castaño claro mencionado anteriormente, Me_2SO_4 (48 μl , 0,5 mmol), KHCO_3 (1,0 g, 10 mmol) y acetona (10 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 15 h. Después, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño; RMN ^1H (CDCl_3): δ = 11,66 (s, 1 H), 8,39 a 8,44 (m, 1 H), 8,02 a 8,09 (m, 1 H), 7,74 a 7,81 (m, 2 H), 4,08 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H).

c) Ácido [(4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1

g); EM(-)-ión: M-1 = 259,0.

Ejemplo D-78

Ácido [(4-hidroxi-1-metoximetil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster bencílico del ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-isoquinolin-3-carboxílico

A una solución de ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (670 mg, 2,5 mmol; Ejemplo D-77 a) en THF anhidro (100 ml) se le añadió lentamente una solución 2,5 M de *n*-BuLi en hexanos (4 ml, 10 mmol) a -78 °C con agitación. Después de agitar durante 5 min más, se añadió MeOCH_2I (446 μl , 5 mmol). La agitación continuó durante 5 min más a -78 °C antes de añadir agua (50 ml) y HCl acuoso 6 N (2 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación, después se concentró al vacío a aproximadamente 1/3 de su volumen y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de metabisulfito sódico (0,5 g) en agua (10 ml), después se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, dando un sólido de color amarillento (432 mg). Una mezcla de 429 mg de del sólido de color amarillento mencionado anteriormente, bromuro de bencilo (0,6 ml, 5 mmol), K_2CO_3 (2,07 g, 15 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2,5 d. Después, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, dando un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 6:4 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (201 mg); EM(+)-ión: M+1 = 414,1.

b) Ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster bencílico del ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-isoquinolin-3-carboxílico (198 mg, 0,48 mmol), KOH (325 mg, 5 mmol) y EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de evaporar el disolvente al vacío. Al residuo se le añadió agua (25 ml) y la mezcla se lavó con Et_2O (2 x 25 ml). Después, la solución se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 6 N y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (140 mg); EM(+)-ión: M+1 = 324,1.

c) Éster bencílico del ácido [(4-benciloxi-1-metoximetil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

A una mezcla de ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-isoquinolin-3-carboxílico (120 mg, 0,37 mmol), NEt_3 (109 μl , 0,78 mmol) y CH_2Cl_2 (7 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió ClCO_2iBu (52 μl , 0,39 mmol) con agitación. Después de agitar durante 15 min se añadió clorhidrato de éster bencílico de glicina (79 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min más antes de retirar el baño de hielo. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 1,5 h más. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y unas gotas de HCl acuoso 6 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, dando una goma de color amarillento. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 7:3 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (141 mg); EM(+)-ión: M+1 = 471,1.

d) Ácido [(4-hidroxi-1-metoximetil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Una mezcla de éster bencílico del ácido [(4-benciloxi-1-metoximetil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (134 mg, 0,285 mmol), Pd/C (100 mg, 10% en peso Pd), EtOAc (10 ml) y MeOH (50 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 a presión y temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite. El celite y la torta de filtro se lavaron minuciosamente con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (74 mg); EM(-)-ión: M-1 = 289,2.

Ejemplo D-79

Ácido [(1-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster bencílico del ácido 4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-isoquinolin-3-carboxílico

A una solución de ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (670 mg, 2,5 mmol; Ejemplo D-77 a) en THF anhidro (100 ml) se le añadió lentamente una solución 2,5 M de *n*-BuLi en hexanos (4 ml, 10 mmol) a -78 °C con agitación. Después de agitar durante 5 min más, se añadió ClCONMe₂ (468 µl, 5 mmol). La agitación continuó durante 25 min más a -78 °C antes de añadir agua (50 ml) y HCl acuoso 6 N (2 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación, después se concentró al vacío a aproximadamente 1/3 de su volumen y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, dando un sólido de color amarillo (501 mg). Una mezcla de 492 mg del sólido de color amarillo mencionado anteriormente, bromuro de bencilo (0,6 ml, 5 mmol), K₂CO₃ (2,07 g, 15 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2,5 días. Después, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 6:4 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (311 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 441,1.

b) Ácido 4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster bencilico del ácido 4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-isoquinolin-3-carboxílico (308 mg, 0,7 mmol), KOH (325 mg, 5 mmol) y EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de evaporar el disolvente al vacío. Al residuo se le añadió agua (25 ml) y la mezcla se lavó con Et₂O (2 x 25 ml). Después, la solución se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 6 N y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de una goma de color amarillento (220 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 351,0.

c) Éster bencilico del ácido [(4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

A una mezcla de ácido 4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-isoquinolin-3-carboxílico (210 mg, 0,6 mmol), NEt₃ (175 µl, 1,25 mmol) y CH₂Cl₂ (12 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió con agitación ClCO₂iBu (83 µl, 0,63 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió clorhidrato de éster bencilico de glicina (127 mg, 0,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min más antes de retirar el baño de hielo. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 1,5 h más. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y unas gotas de HCl acuoso 6 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando una goma de color amarillento. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 7:3 como eluyente dio el compuesto del título en forma de una goma de color ligeramente amarillento (211 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 498,1.

d) Ácido [(1-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Una mezcla de éster bencilico del ácido [(4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (209 mg, 0,42 mmol), Pd/C (100 mg, 10% en peso de Pd), EtOAc (10 ml) y MeOH (50 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura y presión ambiente durante 18 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite. El celite y la torta de filtro se lavaron minuciosamente con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (122 mg); EM-(+)-ión: M-1 = 316,1.

Ejemplo D-80

Ácido [(4-hidroxi-1-metil-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (Ejemplo D-8 a) de manera análoga al Ejemplo D-77 a); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 8,20 (d, 1 H), 7,21 a 7,74 (m, 7 H).

b) Éster bencilico del ácido 4-benciloxi-1-metil-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

A una solución de ácido 1-bromo-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (721 mg, 2 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió lentamente con agitación una solución 2,5 M de *n*-BuLi en hexanos (3,2 ml, 8 mmol) a -78 °C. Después de agitar durante 10 min más, se añadió gota a gota MeI (253 µl, 4 mmol). La agitación continuó durante 15 min más a -78 °C antes de añadir agua (50 ml) y HCl acuoso 2 N (5 ml). La mezcla se dejó calentar con agitación a temperatura ambiente, después se concentró al vacío a aproximadamente 1/3 de su volumen. El precipitado formado se retiró por succión, se lavó con agua y se secó al vacío, dando un sólido de color castaño (758 mg). Una mezcla de 738 mg del sólido de color castaño mencionado anteriormente, bromuro de bencilo (1,0 ml, 8 mmol), K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol) y acetona (50 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 3 días. Después, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando un aceite de color amarillento. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 8:2 como eluyente dio un sólido de color castaño. La recristalización en MeOH dio el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillento (172 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 476,1.

c) Ácido 4-benciloxi-1-metil-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster bencilico del ácido 4-benciloxi-1-metil-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-78 b); EM-(+)-ión: M+1 = 386,1.

d) Éster bencilico del ácido [(4-benciloxi-1-metil-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 5 Se sintetizó a partir de ácido 4-benciloxi-1-metil-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-78 c); EM-(+)-ión: M+1 = 533,0.

e) Ácido [(4-hidroxi-1-metil-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster bencilico del ácido [(4-benciloxi-1-metil-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético de manera análoga al Ejemplo D-78 d); EM-(+)-ión: M+1 = 353,1.

10 Ejemplo D-81**Ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (Ejemplo D-7 e) de manera análoga al Ejemplo D-77 a); EM-(+)-ión: M+1 = 359,9.

15 b) Éster bencilico del ácido 4-benciloxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de Mel y ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-78 a); EM-(+)-ión: M+1 = 476,1.

c) Ácido 4-benciloxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 20 Se sintetizó a partir de éster bencilico del ácido 4-benciloxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-78 b); EM-(+)-ión: M+1 = 386,0.

d) Éster bencilico del ácido [(4-benciloxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de ácido 4-benciloxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-78 c); EM-(+)-ión: M+1 = 533,0.

e) Ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 25 Se sintetizó a partir de éster bencilico del ácido [(4-benciloxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético de manera análoga al Ejemplo D-78 d); EM-(+)-ión: M+1 = 351,1.

Ejemplo D-82**Ácido [(4-benciloxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

- 30 Una mezcla de éster bencilico del ácido [(4-benciloxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (160 mg, 0,3 mmol; Ejemplo D-81 d), KOH (325 mg, 5 mmol) y EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de evaporar el disolvente al vacío. Al residuo se le añadió agua (5 ml) y la mezcla se lavó con Et₂O (2 x 20 ml). Después, la solución se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 6 N y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de una goma de color castaño (93 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 443,0.

35 Ejemplo D-83**Ácido [(4-etoxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster etílico del ácido 4-etoxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico**

- 40 A una solución de ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (721 mg, 2 mmol, Ejemplo D-81 a) en THF anhidro (100 ml) se le añadió lentamente con agitación una solución 2,5 M de *n*-BuLi en hexanos (3,2 ml, 8 mmol) a -78 °C. Después de agitar durante 5 min más, se añadió gota a gota Mel (253 µl, 4 mmol). La agitación continuó durante 15 min más a -78 °C antes de añadir agua (100 ml) y HCl acuoso 2 N (5 ml). La mezcla se dejó calentar con agitación a temperatura ambiente, después se concentró al vacío a aproximadamente 1/2 de su volumen y se extrajo con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando un sólido de color naranja (462 mg). Una mezcla de 440 mg del sólido de color naranja mencionado anteriormente, EtI (0,61 ml, 7,5 mmol), K₂CO₃ (3,0 g, 21,7 mmol) y acetona (45 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 16 h.
- 45 Después, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x

50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío, dando un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 8:2 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (34 mg); RMN ^1H (CDCl_3): δ = 8,22 (d, 1 H), 7,07 a 7,50 (m, 7 H), 4,50 (c, 2 H), 4,20 (c, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 1,43 a 1,58 (m, 6 H).

5 **b) Ácido 4-etoxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se sintetizó a partir de éster etílico del ácido 4-etoxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-78 b); EM-(+)-ión: $M+1 = 324,1$.

c) Éster *terc*-butílico del ácido [(4-etoxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

10 Se sintetizó a partir de glicina clorhidrato de éster *terc*-butílico y ácido 4-etoxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-78 c); EM-(+)-ión: $M+1 = 437,1$.

d) Ácido [(4-etoxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

15 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [(4-etoxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (14 mg, 0,032 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOH (5 ml). La mezcla se evaporó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (12 mg); EM-(+)-ión: $M-1 = 381,1$.

Ejemplo D-84

Ácido [(1-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster bencílico del ácido benciloxi-1-dimetilcarbamoil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

20 Se sintetizó a partir de ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (Ejemplo D-81 a) de manera análoga al Ejemplo D-79 a (se usaron 6 equiv. de ClCONMe_2 , la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 75 min después de la adición de ClCONMe_2 , se finalizó antes de añadir agua y HCl); EM-(+)-ión: $M+1 = 533,2$.

b) Ácido 4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster bencílico del ácido 4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-79 b); EM-(+)-ión: $M-1 = 441,1$.

25 **c) Éster bencílico del ácido [(4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

Se sintetizó a partir de ácido 4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-79 c); EM-(+)-ión: $M+1 = 590,0$.

d) Ácido [(1-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

30 Se sintetizó a partir de éster bencílico del ácido [(4-benciloxi-1-dimetilcarbamoil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético de manera análoga al Ejemplo D-79 d); EM-(+)-ión: $M+1 = 410,0$.

Ejemplo D-85

Ácido [(4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster bencílico del ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

35 Se sintetizó a partir de ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (Ejemplo D-81 a) de manera análoga al Ejemplo D-78 a); EM-(+)-ión: $M+1 = 506,2$.

b) Ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster bencílico del ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-78 b); EM-(+)-ión: $M-1 = 414,1$.

c) Éster bencílico del ácido [(4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

40 Se sintetizó a partir de ácido 4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-78 c); EM-(+)-ión: $M+1 = 563,1$.

d) Ácido [(4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster bencílico del ácido [(4-benciloxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético de manera análoga al Ejemplo D-78 d); EM-(+)-ión: $M+1 = 383,0$.

Ejemplo D-86**Ácido [(4-hidroxi-1-*p*-tolil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-bromo-isoquinolin-3-carboxílico**

- 5 Una mezcla de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (6,48 g, 20 mmol; Ejemplo D-28 a), bromuro de bencilo (3,6 ml, 30 mmol), K₂CO₃ (12,44 g, 90 mmol) y acetona (300 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2,5 d. Después, el disolvente se evaporó al vacío. Al residuo se le añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento; EM-(+)-ión: M+1 = 414,1.

b) Éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-*p*-tolil-isoquinolin-3-carboxílico

- 10 Se disolvieron éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-bromo-isoquinolin-3-carboxílico (207 mg, 0,5 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmol) en THF (3 ml) y la solución se agitó durante 10 min antes de añadir una solución de ácido *p*-tolilborónico (68 mg, 0,5 mmol) en EtOH (0,5 ml) y una solución de Na₂CO₃ (106 mg, 1 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación durante 4 h. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío, dando un aceite de color amarillento (225 mg). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 94:6 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM-(+)-ión: M+1 = 426,2.
- 15

c) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-*p*-tolil-isoquinolin-3-carboxílico

- 20 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido (4-benciloxi-1-*p*-tolil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-78 d) (se usó EtOAc como disolvente); EM-(+)-ión: M+1 = 336,2.

d) Ácido [(4-hidroxi-1-*p*-tolil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-*p*-tolil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 337,1.

Ejemplo D-87

- 25 **Ácido [(7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

a) Éster butílico del ácido 1-bromo-7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 7-(4-fluoro-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Ejemplo D-96 e) de manera análoga al Ejemplo D-1 e); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,89 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,44 a 7,57 (m, 2 H), 7,08 a 7,25 (m, 4 H), 4,47 (c, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

- 30 **b) Éster butílico del ácido 7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico**

- Una mezcla de éster butílico del ácido 1-bromo-7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (434 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,1 mmol), trimetilboroxina (140 ml, 1 mmol), K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol) y 1,4-dioxano (8 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml). La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 6 N y después se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. La purificación del residuo por cromatografía por columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 94:6 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (229 mg); EM-(+)-ión: M+1 = 370,1.
- 35

c) Ácido [(7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 40 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión: M+1 = 371,1.

El procedimiento anterior puede usarse para sintetizar otros intermedios que se usan en el presente documento.

Ejemplo D-88**Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) 4-(4-Metoxi-fenoxi)-ftalonitrilo**

- 45 Una mezcla de 4-nitro-ftalonitrilo (4,00 g), 4-metoxi-fenol (3,46 g) y carbonato potásico (6,39 g) en acetona (64 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con NaOH (1 N, 50 ml), agua y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando el producto (6,14 g). RMN ¹H (200 MHz,

CDCl_3) δ 6,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 6,96 (m, 4 H), 3,84 (s, 3 H).

b) Ácido 4-(4-metoxi-fenoxi)-ftálico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 a). EM-(-)-ión: $M-1 = 286,9$.

c) Éster metílico del ácido [5-(4-metoxi-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

- 5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 b). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 6,98 (m, 4 H), 4,40 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H).

d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-metoxi-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-21 b). EM-(+)-ión: $M+1 = 384,10$.

e) Éster butílico del ácido 7-(4-metoxi-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 10 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-21 c). EM-(+)-ión: $M+1 = 384,11$.

f) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-43 d). EM-(+)-ión: $M+1 = 402,0$.

g) Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 g). EM-(-)-ión: $M-1 = 400,96$.

15 **Ejemplo D-89**

Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético.

a) Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se sintetizó a partir de ácido {[1-cloro-4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético de manera análoga al Ejemplo D-25, EM-(-)-ión: $M-1 = 367,0$.

20 **Ejemplo D-90**

Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a) Éster butílico del ácido 6-(4-metoxi-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se separó de las mezclas de éster butílico del ácido 6- y 7-(4-metoxi-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico obtenidas del Ejemplo D-88 e). EM-(+)-ión: $M+1 = 384,1$.

25 **b) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-43 d). EM-(+)-ión: $M+1 = 402,0$.

c) Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 g). EM-(+)-ión: $M+1 = 403,0$.

Ejemplo D-91

30 **Ácido {[4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético.**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-2 a) a partir de ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético. EM-(-)-ión: $M-1 = 367,0$.

Los compuestos de los Ejemplo D-92 - 99 de a continuación se obtuvieron por procedimientos análogos a los que se han descrito en los Ejemplos D88 - D91.

35 **Ejemplo D-92**

Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético.

a) 4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-ftalonitrilo

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (m, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 6,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H).

b) Ácido 4-(4-trifluorometil-fenoxi)-ftálico

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,75 (m, 3 H), 7,19 (m, 3 H)

c) Éster metílico del ácido [1,3-dioxo-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,40-7,13 (m, 4 H), 4,43 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H)

5 d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-trifluorometil-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Mezcla de dos isómeros.

e) Éster butílico del ácido 7-(4-trifluorometil-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

EM-(+)-ión: M+1 = 422,0

f) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

10 EM-(-)-ión: M-1 = 438,3

g) Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

EM-(-)-ión: M-1 = 439,0.

Ejemplo D-93

Ácido {[4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético.

15 EM-(-)-ión: M-1 = 405,1

Ejemplo D-94

Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético.

a) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

EM-(+)-ión: M+1 = 422,0

20 b) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 11,82 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,54 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,48 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,98 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

c) Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

25 EM-(-)-ión: M-1 = 439,1.

Ejemplo D-95

Ácido {[4-hidroxi-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

EM-(-)-ión: M-1 = 405,0.

Ejemplo D-96**30 Ácido {[1-cloro-7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético.****a) 4-(4-Fluoro-fenoxi)-ftalonitrilo**

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,23-7,15 (m, 6 H).

b) Ácido 4-(4-Fluoro-fenoxi)-ftálico

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,33-7,15 (m, 6 H).

35 c) Éster metílico del ácido [5-(4-fluoro-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,08 (m, 4 H), 4,41 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H).

d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-fluoro-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de dos isómeros.

e) Éster butílico del ácido 7-(4-fluoro-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

EM-(+)-ión: M+1 = 372,1

f) Éster butílico del ácido 1-cloro-7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 5 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 11,90 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,10 (m, 4 H), 4,47 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

g) Ácido {[1-cloro-7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

EM-(-)-ión: M-1 = 389,0.

Ejemplo D-97

- 10 **Ácido {[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético.**

EM-(-)-ión: M-1 = 355,1.

Ejemplo D-98

Ácido {[1-cloro-6-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético.

a) Éster butílico del ácido 6-(4-fluoro-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 15 EM-(+)-ión: M+1 = 372,1

b) Éster butílico del ácido 1-cloro-6-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 11,77 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,10 (m, 4 H), 4,46 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

c) Ácido {[1-cloro-6-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

- 20 EM-(-)-ión: M-1 = 389,1.

Ejemplo D-99

Ácido {[6-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético.

EM-(-)-ión: M-1 = 355,1.

Ejemplo D-100

- 25 **Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético.**

a) 4-(Piridin-4-ilsulfanil)-ftalonitrilo

- 30 Una mezcla de 4-nitro-ftalonitrilo (17,28 g), piridin-4-íol (10,68 g) y carbonato potásico (25,17 g) en *N,N*-dimetil-formamida (160 ml) se calentó a 85 °C y se agitó durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite enjuagado con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 15-30% de acetato de etilo en cloruro de metileno), dando 13,29 g del compuesto del título. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 7,68 (m, 3 H), 7,24 (d, J = 6,3 Hz, 2 H).

b) Ácido 4-(piridin-4-ilsulfanil)-ftálico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 a). EM-(+)-ión: M+1 = 276,1.

- 35 **c) Éster butílico del ácido [1,3-dioxo-5-(piridin-4-ilsulfanil)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético**

- 40 Una mezcla sólida de ácido 4-(piridin-4-ilsulfanil)-ftálico (11,40 g) y sal clorhidrato del éster *n*-butílico de glicina (6,95 g) se calentó con agitación eficaz en un baño de aceite (250 °C) durante 20 min hasta que cesó la evaporación de las burbujas de agua. Después de un periodo de refrigeración, se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y solución acuosa concentrada de bicarbonato sódico (150 ml). Se separaron dos fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título 10,70 g. EM-(+)-ión: M+1 = 371,2.

d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(piridin-4-ilsulfanil)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-21 b).

e) Éster butílico del ácido 6- y 7-(piridin-4-ilsulfanil)-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-43 d). EM-(+)-ión: M+1 = 389,1.

5 f) Éster butílico del ácido 6- y 7-(piridin-4-ilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 f). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50%-80% de acetato de etilo en cloruro de metileno), dando éster butílico del ácido 7-(piridin-4-ilsulfanil)-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-100A) (EM-(+)-ión: M+1 = 355,04) y éster butílico del ácido 6-(piridin-4-ilsulfanil)-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-100B) (EM-(+)-ión: M+1 = 355,13).

10 g) Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 g). EM-(+)-ión: M+1 = 356,1.

Ejemplo D-101**Ácido {[4-hidroxi-6-(piridin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 g) a partir de éster butílico del ácido 6-(piridin-4-ilsulfanil)-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-100 B). EM-(+)-ión: M+1 = 356,1.

Ejemplo D-102**Ácido [(7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético.****a) Éster butílico del ácido 7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Una suspensión de una mezcla de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (300 mg) y OXONE® Dupont Specialty Chemicals, Wilmington, DE, Estados Unidos de América) (366 mg) en (3/2) de metanol/agua (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de metileno y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0%-50% de acetato de etilo en cloruro de metileno), dando el compuesto del título, éster butílico del ácido 7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-102 A) (50 mg) (EM-(+)-ión: M+1 = 370,1) y éster butílico del ácido 7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-102B) (90 mg) (EM-(+)-ión: M+1 = 386,1).

b) Ácido [(7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 g) a partir de éster butílico del ácido 7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-102 A). EM-(+)-ión: M+1 = 371,1.

Ejemplo D-103**Ácido [(7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 g) a partir de éster butílico del ácido 7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-102 B). EM-(+)-ión: M+1 = 387,1.

35 Ejemplo D-104**Ácido [(6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-18 a) a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico. Se aislaron dos compuestos de la cromatografía: el compuesto del título, éster butílico del ácido 6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-104 A) (EM-(+)-ión: M+1 = 370,1), y éster butílico del ácido 6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-104 B) (EM-(+)-ión: M+1 = 386,1).

b) Ácido [(6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 g) a partir de éster butílico del ácido 6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-104 A). EM-(+)-ión: M+1 = 369,0.

Ejemplo D-105**Ácido [(6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 g) a partir de éster butílico del ácido 6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-104 B). EM-(+)-ión: M+1 = 385,1.

5 Ejemplo D-106**Ácido [(6-amino-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster etílico del ácido (5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético**

Se añadió carbonato potásico (57,8 g) a una mezcla de una solución de 5-nitro-isoindolo-1,3-diona (26,2 g) y éster etílico del ácido bromo-acético (25,1 g) en acetona (500 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche (18 h). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con éter (200 ml). El material sólido se recogió y se enjuagó con éter. Se secó al vacío, dando el compuesto del título 231,9 g. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (m, 2 H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,24 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

b) Éster etílico del ácido (5-amino-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

Se añadió paladio al 10%/C (húmedo al 50%) sólido (2,0 g) a una mezcla de una solución de éster etílico del ácido (5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (10,0 g) en ácido acético glacial (150 ml). Se agitó vigorosamente en una atmósfera de H₂ (presión de globo) a temperatura ambiente durante una noche (18 h). El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho corto de celite y se enjuagó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró, dando el compuesto del título (7,0 g). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 4,38 (s a, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 4,20 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

c) Éster etílico del ácido [5-(benzhidriliden-amino)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

Se añadió lentamente tetracloruro de titanio (1,99 g) a una mezcla de éster etílico del ácido (5-amino-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (3,48 g), benzofenona (2,81 g) y DABCO (4,72 g) en clorobenceno (112 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite y se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25%-40% acetato de etilo en hexanos), dando el compuesto del título (3,03 g). EM-(+)-ión: M+1 = 413,3.

d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(benzhidriliden-amino)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-21 b). EM-(+)-ión: M+1 = 441,2

30 e) Éster butílico del ácido 6- y 7-amino-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-43 d). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos), dando los compuestos del título. EM-(+)-ión: M+1 = 295,1.

f) Éster butílico del ácido 6- y 7-Amino-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

A una solución de éster butílico del ácido 6- y 7-amino-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (220 mg) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió Pd al 10%/C (húmedo al 50%) (110 mg) y después formiato amónico (471 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 0,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró, dando los compuestos del título 182 mg. EM-(+)-ión: M+1 = 261,2.

g) Éster butílico del ácido 6- y 7-amino-4-(4-metoxi-bencenosulfoniloxi)-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster butílico del ácido 6- y 7-amino-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (180 mg), cloruro de 4-metoxi-benze-nesulfonilo (145 mg) y trietil amina (85 mg) en cloruro de metileno (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18h. Se diluyó con agua (20 ml) y acidificó a pH 4 con una solución acuosa de HCl 0,1 N. Se separaron dos fases y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (55%-80% de acetato de etilo en hexanos), dando dos productos: Éster butílico del ácido 7-amino-4-(4-metoxi-bencenosulfoniloxi)-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-106 A) (79 mg) (EM-(+)-ión: M+1 = 431,1) y éster butílico del ácido 6-amino-4-(4-metoxi-bencenosulfoniloxi)-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-106 B) (70 mg) (EM-(+)-ión: M+1 = 431,1).

h) Ácido {[6-amino-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó a partir de éster butílico del ácido 6-amino-4-(4-metoxi-bencenosulfonilo)-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-106 B) de manera análoga al Ejemplo D-1 g). EM-(-)-ión: M-1 = 260,1.

Ejemplo D-107**Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-bencenosulfonilamino)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****5 a) Éster butílico del ácido 7-[(N,N-di-4-metoxi-bencenosulfonil)amino]-4-(4-metoxi-bencenosulfonilo)-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de éster butílico del ácido 7-amino-4-(4-metoxi-bencenosulfonilo)-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-106 A) (75 mg), cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo (140 mg) y trietil amina (76 mg) en cloruro de metileno (2 ml), en un recipiente cerrado herméticamente, se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 5%-10% de acetato de etilo en cloruro de metileno), dando el compuesto del título (68 mg). EM-(+)-ión: M+1 = 770,99.

b) Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-bencenosulfonilamino)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Una mezcla del éster anterior (68 mg) y glicina (86 mg) en metóxido sódico 0,5 N/metanol (2,7 ml), en un recipiente cerrado herméticamente, se calentó en un reactor de microondas (150 °C, 17 min). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl 2 N a pH = 4 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se trituró con metanol y (1/1) de acetato de etilo/hexanos, dando el compuesto del título. 14 mg. EM-(-)-ión: M-1 = 430.

Ejemplo D-108**Ácido {[4-hidroxi-7-(3-fenil-ureido)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3-fenil-ureido)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

Una mezcla de éster butílico del ácido 6- y 7-amino-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (160 mg) e isocianato de fenilo (73 mg) en cloruro de metileno (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche (18 h) y se concentró. El residuo se trituró con (1/1) de acetato de etilo/cloruro de metileno (8 ml). El sólido insoluble se recogió por filtración y se enjuagó con cloruro de metileno (5 ml). Se secó, dando éster butílico del ácido 7-(3-fenil-ureido)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-108 A) (82 mg) (EM-(+)-ión: M+1 = 380,18). El filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y después se recristalizó en metanol, dando éster butílico del ácido 6-(3-fenil-ureido)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-108 B) (82 mg) (EM-(+)-ión: M+1 = 380,15).

b) Ácido {[4-hidroxi-7-(3-fenil-ureido)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó a partir de éster butílico del ácido 7-(3-fenil-ureido)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-108 A) de manera análoga al Ejemplo D-1 g). EM-(-)-ión: M-1 = 379,07.

35 Ejemplo D-109**Ácido {[4-hidroxi-6-(3-fenil-ureido)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Ácido {[4-hidroxi-6-(3-fenil-ureido)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

Se preparó a partir de éster butílico del ácido 7-(3-fenil-ureido)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-108 B) de manera análoga al Ejemplo D-1 g). EM-(-)-ión: M-1 = 379,08.

40 Ejemplo D-110**Ácido {[4-hidroxi-1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

El compuesto del título se preparó como se indica a continuación: A una solución de 250 mg de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético, (Patente de Estados Unidos 6.093.730, descrito como N-((1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-il)carbonil)glicina) en 1 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, se le añadieron 1,2 ml de bencenotiol. La solución se calentó de 130 a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La solución se concentró al vacío. El residuo resultante se cristalizó en metanol, produciendo 91 mg de un sólido de color castaño; EM (-) m/z 353,07 (M-1)

Ejemplo D-111**Ácido {[1-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Patente de Estados Unidos 6.093.730) y 4-clorobencenotiol en condiciones análogas al Ejemplo D-110; EM (+) m/z 389,06 (M+1)

5 **Ejemplo D-112****Ácido [(4-hidroxi-1-p-tolilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Patente de Estados Unidos 6.093.730) y 4-metilbencenotiol en condiciones análogas al Ejemplo D-110; EM (-) m/z 367,09 (M-1)

10 **Ejemplo D-113****Ácido {[4-hidroxi-1-(piridin-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Patente de Estados Unidos 6.093.730) y 2-mercaptopiridina en condiciones análogas al Ejemplo D-110. El producto final se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol al 3-15% en diclorometano con ácido acético al 0,5% para eluir el producto; EM (-) m/z 354,10 (M-1)

15

Ejemplo D-114**Ácido {[4-hidroxi-1-(3-metoxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Patente de Estados Unidos 6.093.730) y 3-metoxibencenotiol en condiciones análogas al Ejemplo D-110. El producto final se precipitó en una solución de acetato de etilo usando hexanos; EM (-) m/z 385,12 (M-1)

20

Ejemplo D-115**Ácido {[4-hidroxi-1-(2-metoxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Patente de Estados Unidos 6.093.730) y 2-metoxibencenotiol en condiciones análogas al Ejemplo D-110. El producto final se cristalizó en diclorometano; EM (-) m/z 383,08 (M-1)

25

Ejemplo D-116**Ácido {[4-hidroxi-1-(naftalen-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético (Patente de Estados Unidos 6.093.730) y 2-naftalenotiol en condiciones análogas al Ejemplo D-110. El producto final se purificó triturando el producto en bruto dos veces con metanol y dos veces con diclorometano; EM (+) m/z 405,08 (M+1).

30

Ejemplo D-117**Ácido [(1-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

El compuesto del título se preparó como se indica a continuación: Se disolvieron 50 mg de ácido [(4-hidroxi-1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético, Ejemplo D-110, en 0,3 ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 0,7 ml de diclorometano. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 26 mg de ácido 3-cloroperoxibenzoico al 75%. La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a alto vacío. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo, proporcionando 32 mg del producto en forma de un sólido de color blanco.; EM (-) m/z 369,08 (M-1)

35

40 **Ejemplo D-118****Ácido [(1-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

El compuesto del título se preparó como se indica a continuación: Se disolvieron 50 mg de ácido [(4-hidroxi-1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético, Ejemplo D-110, en 0,1 ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 0,7 ml de diclorometano. A la solución se le añadieron 72 mg de ácido 3-cloroperoxibenzoico al 75%. La solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró, dando un residuo. El residuo resultante se trituró con

45

acetato de etilo, proporcionando 28 mg del producto en forma de un sólido de color blanco; EM (-) m/z 385,09 (M-1)

Ejemplo D-119

Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a) 4-(Piridin-2-ilsulfanil)-ftalonitrilo

- 5 Se suspendieron 10 g de 2-mercaptopiridina, 14,2 g de 4-nitroftalonitrilo y 22,6 g de carbonato potásico en 250 ml de acetona y se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. La solución se filtró a través de un lecho corto de celite y una serie de filtros de vidrio para retirar los sólidos residuales. La solución se concentró, dando un residuo en bruto y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo el producto con un gradiente de 0-10% de acetato de etilo en diclorometano. Se recuperaron 6,4 g de producto; RMN ¹H (200 Mz, CDCl₃) δ = 8,49-8,53 (m, ¹H), 7,84-7,83 (dd, ¹H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,68-7,64 (dd, ¹H), 7,40-7,36 (dt, ¹H), 7,27-7,20 (m, ¹H).

b) Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(piridin-2-ilsulfanil)-ftalonitrilo de manera análoga al Ejemplo D-1; EM (+): m/z 356,01 (M+1).

Ejemplo D-120

15 Ácido {[4-hidroxi-6-(piridin-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(piridin-2-ilsulfanil)-ftalonitrilo de manera análoga al Ejemplo D-119; EM (+): m/z 356,02 (M+1).

Ejemplo D-121

Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6,7-difenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

20 a) 4,5-difenoxiftalonitrilo

- Se disolvieron 5,0 g de 4,5-dicloroftalonitrilo en 50 ml de DMSO. Se añadieron 14,3 g de fenol y la solución se calentó a 90 °C. Se añadieron porciones de 6,9 g de carbonato potásico cada cinco minutos hasta que se había añadido un total de 55,2 g. La mezcla se agitó a 90 °C durante treinta minutos, después se enfrió y se vertió en 500 ml de hielo-agua. El precipitado sólido resultante se recogió y se cristalizó en metanol, produciendo 3,6 g de producto; RMN ¹H (200 Mz, CDCl₃) δ = 7,49-7,38 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,10-7,02 (m, 4H)

b) Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6,7-difenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4,5-difenoxiftalonitrilo de manera análoga al Ejemplo D-7a-d y Ejemplo D-9a-b; EM (+): m/z 465,05 (M+1).

Ejemplo D-122

30 Ácido [(4-hidroxi-6,7-difenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4,5-difenoxiftalonitrilo, Ejemplo D-121a, de manera análoga al Ejemplo D-7; EM (+): m/z 431,07 (M+1).

Ejemplo D-123

Ácido {[4-hidroxi-7-[4-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenoxi]-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

35 a) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-(4-nitro-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

- Se disolvieron 200 mg de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-10a, en 3 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se añadieron lentamente 60 mg de nitrato potásico a la solución en agitación. La reacción se mantuvo entre -10 y -20 °C mientras se agitaba durante 15 min y se vertió en hielo-agua. La mezcla acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron sucesivamente con soluciones saturadas de bicarbonato y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida, dando un residuo. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo seguido de metanol, produciendo 103 mg de un sólido de color blanco; EM (+): m/z 417,07 (M+1).

b) Éster butílico del ácido 6-(4-amino-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 45 Se disolvieron 100 mg de éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-(4-nitro-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico en 3 ml de THF y 3 ml de metanol. Se añadieron 20 mg de acetato sódico y 25 mg de paladio al 10% sobre carbono a la mezcla, y la reacción en agitación se puso en una atmósfera de nitrógeno (globo) durante una noche. La solución

resultante se filtró a través de un lecho corto de celite y se concentró, dando un residuo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo el producto con un gradiente de 0-20% de acetato de etilo en diclorometano, produciendo 59 mg de producto; EM (-): m/z 351,27 (M-1).

c) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-[4-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenoxi]-isoquinolin-3-carboxílico

- 5 Se disolvieron 58 mg de éster butílico del ácido 6-(4-amino-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico, 15,8 mg de piridina y 34 mg de cloruro de *p*-toluenosulfonilo en 0,3 ml de diclorometano seco. La mezcla se agitó durante 16 horas y después se repartió entre HCl 0,25 N y acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó sucesivamente con agua, soluciones saturadas de bicarbonato y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, dando 84 mg de un sólido en bruto. El material en bruto se trituró con acetato de etilo, produciendo 42 mg
- 10 de un sólido de color blanco; RMN ¹H (200 Mz, CDCl₃) δ = 11,7 (s, 1H), 8,72 (d, ¹H), 7,93-7,88 (d, ¹H), 7,69-7,65 (d, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,44-7,39 (dd, ¹H), 7,27-7,13 (m, 5H), 7,00-6,96 (d, 2H), 4,46 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,87-1,82 (quintuplete, 2H), 1,48-1,40 (quint, 2H), 1,00-0,95 (t, 3H).

d) Ácido {[4-hidroxi-7-[4-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenoxi]-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

- 15 A una solución de 1,85 ml de metóxido sódico 0,5 M en metanol se le añadieron 42 mg de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-[4-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenoxi]-isoquinolin-3-carboxílico y 70 mg de glicina. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió en una solución acuosa de HCl 0,2 N y después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, dando 41 mg de un sólido de color blanco; EM (+): m/z 508,10 (M+1).

20 Ejemplo D-124

Ácido {[4-hidroxi-7-(4-nitro-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-(4-nitro-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

- 25 Se disolvieron 2,0 g de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-7f, en 15 ml de TFA. Se añadieron lentamente 0,375 ml de ácido nítrico humeante a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-20% de acetato de etilo en diclorometano. El producto en bruto obtenido se trituró con metanol, produciendo 1,0 g de un sólido de color blanco; EM (+): m/z 383,01 (M+1).

b) Ácido {[4-hidroxi-7-(4-nitro-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

- 30 El compuesto del título se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-(4-nitro-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g; EM (-): m/z 382,06 (M-1).

Ejemplo D-125

Ácido {[4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a) Éster butílico del ácido 4-dimetiltiocarbamoiloxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 35 A una solución de 1,5 g de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-7f, en 6,3 ml de DMF anhidra se le añadieron 578 mg de cloruro de dimetiltiocarbamoilo y 1,5 g de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 30 ml de HCl 1 N y se extrajo tres veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, dando 1,9 g de producto;
- 40 EM (+) m/z 425,27 (M+1)

b) Éster butílico del ácido 4-dimetilcarbamoilsulfanil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 45 Una solución de 1,9 g de éster butílico del ácido 4-dimetiltiocarbamoiloxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico en 22 ml de fenil éter se calentó a 190 °C durante 2 horas. La solución se concentró al vacío, dando un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo el producto con un gradiente de 30-80% de acetato de etilo en hexanos, dando 1,73 g; EM (+) m/z 425,07 (M+1)

c) Éster metílico del ácido 4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 50 A una solución de 6,5 ml de 0,5 N de metóxido sódico en metanol se le añadieron 460 mg de éster butílico del ácido 4-dimetilcarbamoilsulfanil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico. La solución resultante se calentó a 50-60 °C durante 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 10 ml de agua y 7,0 ml de HCl 1 N. El precipitado de color amarillo resultante se recogió filtrando la solución a través de un embudo buchner de filtro poroso (medio), dando 307 mg de producto; EM (+) m/z 312,08 (M+1)

d) Ácido [(4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

A una solución de 4,3 ml de metóxido sódico 0,5 M en metanol se le añadieron 75 mg de éster metílico del ácido 4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico y 181 mg de glicina. La mezcla se calentó a 150 °C durante 10 minutos usando un reactor de microondas CEM Discover (City, State). La solución resultante se enfrió y se acidificó con una solución 1 N de HCl, produciendo un precipitado de color amarillo. El precipitado se recogió filtrando la solución a través de un embudo buchner de filtro poroso (medio) y se trituró con metanol, dando 68 mg de producto; EM (-): m/z 353,02 (M-1).

Ejemplo D-126**Ácido [(4-mercapto-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético****a) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-trifluorometilfáltico en condiciones análogas al Ejemplo D-7a-f; EM (+) m/z 314,1(M+1)

b) Ácido [(4-mercapto-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

El compuesto del título se preparó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carboxílico en condiciones análogas al Ejemplo D-125; EM (-) m/z 328,33 (M-1)

Ejemplo D-127**Ácido {[7-(4-bencenosulfonilamino-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

El compuesto del título se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-(4-nitro-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-124a, de manera análoga a los ejemplos D-123b-d, sustituyendo cloruro de bencenosulfonilo por cloruro de *p*-toluenosulfonilo en la etapa c; EM (+): m/z 494,09 (M+1).

Ejemplo D-128**Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metanosulfonilamino-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

El compuesto del título se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-(4-nitro-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico, Ejemplo D-124a, de manera análoga a los ejemplos D-123b-d, sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de *p*-toluenosulfonilo en la etapa c; EM (-): m/z 430,03 (M-1).

Ejemplo D-129**Ácido {[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) 4-(4-Cloro-fenoxi)-ftalonitrilo**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-88 a). RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 8,09 (d, J = 9 Hz, ¹H), 7,83 (d, J = 2,6, ¹H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 2,8, 8,6 Hz, ¹H), 7,24 (d, J = 8,6, 2H).

b) Ácido 4-(4-cloro-fenoxi)-fáltico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 a). EM(-)-ión: M-1 = 291,0.

c) Éster butílico del ácido [5-(4-cloro-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-100 c). RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 7,48 (d, J = 8,6 Hz, ¹H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,16 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-cloro-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1d). Mezcla de dos isómeros. EM(-)-ión: M-1 = 386,1.

e) Éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-43 d). Mezcla de dos isómeros. EM(-)-ión: M-1 = 404,2.

f) Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 f). Los dos isómeros se separaron, dando éster butílico del ácido 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-129A): EM(-)-ión: M-1 = 370,3 y éster butílico del ácido 6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-129B): EM(-)-ión: M-1 = 370,3.

g) Ácido {[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-129A). EM-(-)-ión: M-1 = 371,0.

Ejemplo D-130**5 Ácido {[6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Ácido {[6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 6-(4-Cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-129B). EM-(-)-ión: M-1 = 371,1.

Ejemplo D-131**10 Ácido {[6-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) 4-(3,4-Difluoro-fenoxi)-ftalonitrilo**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-88 a). RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 8,14 (d, J = 9 Hz, ¹H), 7,95 (d, J = 2,6, ¹H), 7,56 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, ¹H), 7,19 (dt, J = 2,4, 9,2 Hz, ¹H), 7,04 (m, 2H).

b) Ácido 4-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-ftálico

15 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 a). Uno de los grupos flúor se sustituyó con un grupo metoxi durante la hidrólisis. EM-(-)-ión: M-1 = 305,0.

c) Éster butílico del ácido [5-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-100 c). RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 7,93 (d, J = 8,6 Hz, ¹H), 7,43 (m, 2H), 6,79-6,63 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,2, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,0, 3H).

20 d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1d). Mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión: M-1 = 400,1.

e) Éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-43 d). Mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión: M-1 = 418,3.

f) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

25 A una solución de éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (176 mg) en acetato de etilo (3 ml) se le añadió Pd al 10%/C (húmedo al 50%, 70 mg) y después formiato amónico (264 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 0,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se concentró y se separó por cromatografía, dando 64 mg de éster butílico del ácido 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-131A) y 74 mg de éster butílico del ácido 6-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-131B): RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (s, ¹H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, ¹H), 7,71 (s, ¹H), 7,59 (m, ¹H), 6,65-6,47 (m, 3H), 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,4, 3H).

30 g) Ácido {[6-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

35 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 6-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-131B). EM-(-)-ión: M-1 = 385,1.

Ejemplo D-132**Ácido {[7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

40 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-131A). EM-(-)-ión: M-1 = 385,1.

Ejemplo D-133**Ácido {[7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) 5-(3,4-Difluoro-fenoxi)-isoindolo-1,3-diona**

Se destiló azeotrópicamente 3,4-difluorofenol (650 mg) con benceno y se disolvió en una solución de metóxido sódico en metanol (0,5 M, 10 ml). Después, el metanol se retiró a presión reducida en una atmósfera de nitrógeno. Después, una solución en DMF anhidra (10 ml) de 4-nitroftalimida (769 mg) se añadió a la mezcla anterior. La mezcla resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 23 h. La reacción se enfrió y se añadieron 80 ml de agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (4 x) y se secó, dando el compuesto del título 685 mg. EM-(-)-ión: M-1 = 274,3.

b) Éster metílico del ácido [5-(3,4-difluoro-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

En un tubo a presión se añadieron 5-(3,4-difluoro-fenoxi)-isoindolo-1,3-diona (680 mg), carbonato potásico (1 g), 3-pentanona (20 ml) y bromoacetato de metilo (295 µl). La mezcla resultante se calentó a 105 °C durante 17 h. La reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). La fase orgánica se secó y se concentró. La mezcla se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice con 4:1 de hexanos/acetato de etilo y 3:1 de hexanos/acetato de etilo, dando 657 mg del compuesto del título.): RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 7,95 (d, J = 9,0 Hz, ¹H), 7,64-7,41 (m, 4H), 7,15-7,08 (m, ¹H), 4,44 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

c) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1d). Mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión: M-1 = 388,1.

d) Éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-43 d). La mezcla de dos isómeros se llevó directamente a la siguiente etapa.

e) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-131 f). Los dos isómeros se separaron, dando éster butílico del ácido 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-133A) y éster butílico del ácido 6-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto 133B).

f) Ácido {[7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-133A). EM-(-)-ión: M-1 = 373,2.

Ejemplo D-134

Ácido {[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a) Ácido {[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 6-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-133B). EM-(-)-ión: M-1 = 373,2.

Ejemplo D-135

Ácido {[4-hidroxi-7-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a) 5-(4-Trifluorometoxi-fenoxi)-isoindolo-1,3-diona

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-133 a). EM-(-)-ión: M-1 = 322,3.

b) Éster metílico del ácido [1,3-dioxo-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-133 b) calentando a reflujo durante una noche. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 8,6, ¹H), 7,34-7,24 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,6, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

c) Éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-6- y 7-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1d). Mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión: M-1 = 436,2.

d) Éster butílico del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6- y 7-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-43 d) usando un reactor de microondas con tolueno como disolvente y con 1,5 equivalentes de POCl₃. La mezcla de dos isómeros se llevó directamente a la siguiente etapa.

e) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-6- y 7-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-131 f). Los dos isómeros se separaron, dando éster butílico del ácido 4-

hidroxi-7-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-135A): EM-(+)-ión: M+1 = 422,2 y éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-135B): EM-(-)-ión: M-1 = 420,6.

f) Ácido {[4-hidroxi-7-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

- 5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-135A). EM-(-)-ión: M-1 = 421,2.

Ejemplo D-136

Ácido {[4-hidroxi-6-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

- 10 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 4-hidroxi-6-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-135B). EM-(-)-ión: M-1 = 421,1.

Ejemplo D-137

Ácido {[7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a) Éster etílico del ácido [5-(3,5-difluoro-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

- 15 En un recipiente de reacción para microondas de 80 ml se añadieron éster etílico del ácido (5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (2 g), 3,5-difluorofenol (1,12 g), carbonato potásico (1,39 g) y dimetilacetamida (27 ml). La mezcla resultante se hizo reaccionar en el microondas a 100 °C durante 10 min. Se añadió agua (280 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. La purificación adicional por cromatografía sobre gel de sílice generó 0,94 g del compuesto del título. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 8,2 Hz, ¹H), 7,41-7,31 (m, 2H), 6,67-6,57 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

20 **b) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3,5-difluoro-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico**

El producto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1d). Dio como resultado una mezcla de dos isómeros. EM-(+)-ión: M+1 = 390,1.

c) Éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 25 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-43 d) excepto porque la reacción se realizó en un reactor de microondas a 135 °C durante 10 min, usando tolueno como disolvente y 1,5 equiv.de POCl₃. Dio como resultado una mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión: M-1 = 406,2.

d) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

- 30 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-131 f). Los dos isómeros se separaron, dando éster butílico del ácido 7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-137A): EM-(-)-ión: M-1 = 372,2 y éster butílico del ácido 6-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-137B): EM-(+)-ión: M+1 = 374,1.

e) Ácido {[7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-137A). EM-(-)-ión: M-1 = 373,1.

Ejemplo D-138

- 35 **Ácido {[6-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

a) Ácido {[6-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 6-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-137B). EM-(-)-ión: M-1 = 373,1.

Ejemplo D-139

- 40 **Ácido {[7-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

a) Éster etílico del ácido {5-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-137 a) haciendo reaccionar éster etílico del ácido (5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético con 4-(4-fluoro-fenoxi)-fenol. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 8,0 Hz, ¹H), 7,31 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 8H), 4,39 (s, 2H), 4,21 (c, J = 7,2, 2H), 1,30 (t, J = 7,3, 3H).

b) Éster butílico del ácido 6- y 7-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1d). Dio como resultado una mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión: M-1 = 462,1.

c) Éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-137 c). Dio como resultado una mezcla de dos isómeros. EM-(+)-ión: M+1 = 482,1.

d) Éster butílico del ácido 6- y 7-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-131 f). Los dos isómeros se separaron, dando éster butílico del ácido 7-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-139A): EM-(+)-ión: M+1 = 448,1 y éster butílico del ácido 6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-139B): EM-(+)-ión: M+1 = 448,2.

e) Ácido ({7-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil}-amino)-acético

El producto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 7-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-139A). EM-(-)-ión: M-1 = 447,1.

Ejemplo D-140**Ácido ({6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil}-amino)-acético****a) Ácido ({7-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil}-amino)-acético**

El producto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-139B): EM-(-)-ión: M-1 = 447,1.

Ejemplo D-141**Ácido {[7-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) 5-(3-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-isoindolo-1,3-diona**

El producto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo D-133 a). EM-(-)-ión: M-1 = 290,5.

b) Éster metílico del ácido [5-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-acético

El producto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo D-133 b). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 8,2 Hz, ¹H), 7,32-7,14 (m, 4H), 6,99 (m, ¹H), 4,42 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

c) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1d). Mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión: M-1 = 404,1.

d) Éster butílico del ácido 1-cloro-7-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-137 c). Mezcla de dos isómeros. EM-(-)-ión: M-1 = 422,2.

e) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 f). Los dos isómeros se separaron, dando éster butílico del ácido 7-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-141A): RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 11,91 (s, ¹H), 8,64 (s, ¹H), 8,38 (d, J = 9,0 Hz, ¹H), 7,46 (d, J = 9,4, ¹H), 7,24-7,16 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, ¹H), 4,50 (t, J = 6,8, 2H), 1,88 (c, J = 7,2, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2, 3H); y éster butílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-141B). EM-(+)-ión: M+1 = 390,1.

f) Ácido {[7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 7-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-141A). EM-(-)-ión: M-1 = 389,0.

Ejemplo D-142**Ácido {[6-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético****a) Ácido {[6-(3,4-Difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-141B). EM(-)-ión: M-1 = 389,0.

Ejemplo D-143

Ácido {[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

5 a) Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-87 b) partiendo de una mezcla de éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (preparado como en el Ejemplo D-129 e). Sin embargo, se omitió el ajuste del pH. Los dos isómeros se separaron, dando éster butílico del ácido 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto del ejemplo D-143 a) EM-(+)-ión M-1 = 386,1 y éster butílico del ácido 6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto del Ejemplo D-143 b) EM-(+)-ión M-1 = 386,1.

b) Ácido {[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto del Ejemplo D-143 a) y se hizo reaccionar en un tubo a presión durante una noche a 90 grados. EM(-)-ión M-1 = 385,0.

15 Ejemplo D-144

Ácido {[6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a) Ácido {[6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto del Ejemplo D-143 b) y si hizo reaccionar en un tubo a presión durante una noche a 90 grados. EM(-)-ión M-1 = 385,0.

Ejemplo D-145

Ácido {[7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a) Éster butílico del ácido 6- y 7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-87 b) partiendo de una mezcla de éster butílico del ácido 1-cloro-6- y 7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (preparado como en el Ejemplo D-137 c). El procedimiento de tratamiento se diferenció ligeramente en omitir el ajuste del pH. Los dos isómeros se separaron, dando éster butílico del ácido 7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-145 a1) EM(-)-ión M-1 = 386,3 y éster butílico del ácido 6-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-145 a2) EM(-)-ión M-1 = 386,3.

30 b) Ácido {[7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-37 e) partiendo de éster butílico del ácido 7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-145 a1) y se hizo reaccionar en un tubo a presión durante una noche a 90 grados. EM(-)-ión M-1 = 387,1.

Ejemplo D-146

35 Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a. Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-metoxi-fenoxi)-1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster butílico del ácido 6- y 7-(4-metoxi-fenoxi)-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-88 d) (3,0 g) y oxibromuro de fósforo (3,4 g) en tolueno anhidro (40 ml) se calentó en un reactor de microondas (tubo cerrado herméticamente) durante 15 min a 130 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Se agitó durante 20 min y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título (3,1 g). EM-(+)-ión M+1 = 446,05, 448,05.

b. Éster butílico del ácido 6- y 7-(4-Metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster butílico del ácido 6- y 7-(4-metoxi-fenoxi)-1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (232 mg), Pd(PPh₃)₄ (60 mg), trimetilboroxina (65 mg) y carbonato potásico (216 mg) en dioxano (4 ml) se calentó en un reactor de microondas (tubo cerrado herméticamente) durante 10 min a 120 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml). Se acidificó con HCl 2 N a pH = 4. Se extrajo con

acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró y se separó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 25% a 50% de acetato de etilo en hexanos), dando éster butílico del ácido 7-(4-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (35 mg) (Compuesto D-146 b1) (EM-(+)-ión M+1 = 382,18) y éster butílico del ácido 6-(4-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (61 mg) (Compuesto D-146 b2) (EM-(+)-ión M+1 = 382,16).

c) Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó a partir de éster butílico del ácido 7-(4-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-146 b1) de manera análoga al Ejemplo D-107 b) (temperatura de microondas de la reacción 120 °C, tiempo de reacción 10 min). EM-(-)-ión M-1 = 381,09.

Ejemplo D-147

Ácido {[4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó a partir de éster butílico del ácido 6-(4-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-146 b2) de manera análoga al Ejemplo D-146 c). EM-(-)-ión M-1 = 381,10.

Ejemplo D-148

Ácido [(6-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a. Éster etílico del ácido (5-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

Se preparó de manera análoga al ejemplo D-100 c) a partir de ácido 4-hidroxi-ftálico y sal HCl de éster etílico de glicina. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 11,0 (s a, 1 H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,13 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

b. Éster etílico del ácido (5-ciclohexiloxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

A una mezcla de éster etílico del ácido (5-hidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético (8,0 g) en tetrahidrofurano anhidro (160 ml) se le añadió ciclohexanol (3,2 g), azadicarboxilato de dietilo (6,9 g) y después trifetil fosfina (12,6 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5% en cloruro de metileno), dando el compuesto del título (6,2 g). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,30 (s a, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 4,38 (m, 3 H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,82-1,25 (m, 13 H).

c. Éster butílico del ácido 6- y 7-ciclohexiloxi-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 d), dando éster butílico del ácido 7-ciclohexiloxi-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-148 c1) (EM-(+)-ión M+1 = 360,16) y éster butílico del ácido 6-ciclohexiloxi-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-148 c2) (EM-(+)-ión M+1 = 360,18).

d. Éster butílico del ácido 1-bromo-6-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-146 a) a partir de éster butílico del ácido 6-ciclohexiloxi-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-148 c2). EM-(+)-ión M+1 = 422,10, 424,10.

e. Éster butílico del ácido 6-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

A una mezcla de éster butílico del ácido 1-bromo-6-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (1,0 g) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió Pd al 10%/C (húmedo al 50%) (460 mg) y después formiato amónico (1,5 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5%-10% de acetato de etilo en cloruro de metileno), dando el compuesto del título (640 mg). EM-(+)-ión M+1 = 344,22.

f. Ácido [(6-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-146 c). EM-(-)-ión M-1 = 343,15.

Ejemplo D-149

Ácido [(7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a. Éster butílico del ácido 1-bromo-7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-146 a) a partir de éster butílico del ácido 7-ciclohexiloxi-1,4-dihidroxi-

isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-148 cl). EM-(+)-ión M+1 = 422,12, 424,12.

b. Éster butílico del ácido 7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-148 e). EM-(+)-ión M+1 = 344,22.

c. Ácido [(7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-146 c). EM-(-)-ión M-1 = 343,17.

Ejemplo D-150

Ácido [(7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a. Éster butílico del ácido 7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carboxílico

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-146 b). EM-(+)-ión M+1 = 358,21.

10 **b. Ácido [(7-ciclohexiloxi-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-146 c). EM-(+)-ión M+1 = 359,15.

Ejemplo D-151

Ácido [(7-ciclohexilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a. Éster etílico del ácido (5-ciclohexilsulfanil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acético

15 Una mezcla de 5-nitro-isoindolo-1,3-diona (10,0 g), ciclohexanotiol (9,1 g) y carbonato potásico (18,7 g) en acetona (260 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (250 ml) y después se acidificó con HCl 6 N a pH = 4. El precipitado se recogió y se secó al vacío, dando el intermedio 5-ciclohexilsulfanil-isoindolo-1,3-diona (15,6 g). Este intermedio se disolvió en acetona (170 ml) y a la mezcla se le añadió etilacetato de bromo (10,6 g) y carbonato potásico (23,8 g). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10%-50% de acetato de etilo en cloruro de metileno), dando el compuesto del título (13,1 g). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (m, 2 H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,37 (m, 1 H), 2,07-1,28 (m, 13 H).

b. Éster butílico del ácido 6- y 7-ciclohexilsulfanil-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

25 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-21 b). EM-(+)-ión M+1 = 376,20.

c. Éster butílico del ácido 6- y 7-ciclohexilsulfanil-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

30 Una mezcla de éster butílico del ácido 6- y 7-ciclohexilsulfanil-1,4-dihidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (1,0 g) y oxiclورو de fósforo (491 mg) en tolueno anhidro (14 ml) se calentó en un reactor de microondas (tubo cerrado herméticamente) (180 °C, 30 min). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado. Se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título (0,5 g). EM-(+)-ión M+1 = 394,12.

d. Éster butílico el ácido 6- y 7-ciclohexilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

35 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 f), dando éster butílico del ácido 7-ciclohexilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (128 mg) (Compuesto D-151 d1) (EM-(+)-ión M+1 = 360,15) y éster butílico del ácido 6-ciclohexilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (130 mg) (Compuesto D-151 d2) (EM-(+)-ión M+1 = 360,17).

e) Ácido [(7-ciclohexilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-1 g) a partir de éster butílico del ácido 7-ciclohexilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-151 d1). EM-(-)-ión M-1 = 359,11.

40 **Ejemplo D-152**

Ácido [(7-ciclohexanosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Éster butílico del ácido 7-ciclohexanosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico

45 Una mezcla de éster butílico del ácido 7-ciclohexilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (Compuesto D-151 d1) (64 mg) y ácido *m*-cloroperoxibenzoico (111 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa

saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 3%-15% de acetato de etilo en cloruro de metileno), dando el compuesto del título (70 mg). EM-(+)-ión M+1 = 392,20.

b. Ácido [(7-ciclohexanosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

- 5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-146 c). EM-(-)-ión M-1 = 391,05.

Ejemplo D-153

Ácido [(4-hidroxi-1-isobutil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a. Éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-isobutil-isoquinolin-3-carboxílico

- 10 Una mezcla de éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-bromo-isoquinolin-3-carboxílico (207 mg, 0,5 mmol, véase ejemplo D-86a), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol), ácido 2-metilpropilborónico (78 mg, 0,75 mmol), K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 48 h. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 88:12 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento (136 mg); EM-(+)-ión M+1 = 392,3.

b) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-isobutil-isoquinolin-3-carboxílico

- 20 Una mezcla de éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-isobutil-isoquinolin-3-carboxílico (125 mg, 0,32 mmol), Pd/C (50 mg, Aldrich, 10% en peso de Pd) y EtOAc (15 ml) se agitó a presión y temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ durante 24 h. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite. La concentración del filtrado al vacío produjo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento (87 mg); EM-(+)-ión M+1 = 302,2.

c) Ácido [(4-hidroxi-1-isobutil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-isobutil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión M+1 = 303,2.

Ejemplo D-154

- 25 **Ácido [(4-hidroxi-1-piridin-2-il-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

a. Éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-piridin-2-il-isoquinolin-3-carboxílico

- 30 A una solución de ácido piridin-2-ilborónico (323 mg, 2,5 mmol) en EtOH (2,5 ml) se le añadió posteriormente tolueno (15 ml), éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-bromo-isoquinolin-3-carboxílico (1,035 mg, 2,5 mmol, véase ejemplo D-86a), Pd(PPh₃)₄ (292 mg, 0,25 mmol) y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (2,5 ml, 5 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo con agitación una atmósfera de protección de N₂ durante 24 h. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂:MeOH = 98:2 como eluyente dio un aceite de color oscuro que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂:MeOH = 99:1 como eluyente y posteriormente por TLC preparativa usando CH₂Cl₂:MeOH = 98:2 como eluyente (tuvo que repetirse varias veces), dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (19 mg); EM-(+)-ión M+1 = 413,2.

b) Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-piridin-2-il-isoquinolin-3-carboxílico

- 40 Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-benciloxi-1-piridin-2-il-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al ejemplo D-153b); EM-(-)-ión M-1 = 321,4.

c) Ácido [(4-hidroxi-1-piridin-2-il-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-piridin-2-il-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión M+1 = 324,1.

Ejemplo D-155

- 45 **Ácido [(1-etil-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético**

a. Éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-1-vinil-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster butílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico (416 mg, 1 mmol, véase ejemplo D-28a), Pd(PPh₃)₄ (118 mg, 0,1 mmol), complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano-piridina (241 mg, 1 mmol),

K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol) y 1,4-dioxano (8 ml) se calentó a reflujo con agitación en una atmósfera de protección de N₂ protección durante 3 h. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc = 98:2 como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (65 mg); EM-(+)-ión M+1 = 364,1.

b) Éster butílico del ácido 1-etil-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxi-1-vinil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D-153b); EM-(+)-ión M+1 = 366,1.

c) Ácido [(1-etil-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-etil-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión M+1 = 367,1.

Ejemplo D-156

Ácido [(1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a. Éster butílico del ácido 1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

Una mezcla de éster butílico del ácido 4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (177 mg, 0,5 mmol; véase ejemplo D-1f), yoduro de *N,N*-dimetilmilenammonio (94 mg, 0,5 mmol), K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol) y CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 d antes de concentrar la mezcla al vacío. Al residuo se le añadió agua (15 ml), la mezcla se acidificó mediante la adición de HCl 6 N y después se lavó con Et₂O (3 x 30 ml). Posteriormente, la mezcla se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso concentrado y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color oscuro (34 mg); EM-(+)-ión M+1 = 411,1.

b) Ácido [(1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se sintetizó a partir de éster butílico del ácido 1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico de manera análoga al ejemplo D-1 g); EM-(+)-ión M+1 = 412,0.

Ejemplo D-157

Ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

a) Ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

Se agitaron a la temperatura de reflujo éster butílico del ácido 1,4-dihidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (Ejemplo D-1 d) Compuesto A) (29,0 g) y oxibromuro de fósforo (67,5 g) en 600 ml de acetonitrilo anhidro durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo al residuo y se agitó durante una noche. El precipitado que se formó entre las fases se recogió y se lavó con agua, dando el compuesto del título (10,2 g). EM-(+)-ión M+1 = 376,0, 378,1.

b) Éster metílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

Se suspendieron ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (10,0 g), carbonato potásico (3,7 g) y sulfato de metilo (3,4 g) en 500 ml de acetona y se agitaron a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró, dando el compuesto del título (9,6 g). EM-(+)-ión M+1 = 389,9, 391,9.

c) Éster metílico del ácido 4-hidroxi-1-metil-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico

Se calentaron éster metílico del ácido 1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carboxílico (0,2 g), *tetraquis*(trifenil-fosfina)paladio (60 mg), trimetil boroxina (65 mg) y carbonato potásico en 1,4-dioxano (4 ml) en un reactor de microondas (tubo cerrado herméticamente) durante 10 min a 140 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró y se separó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 2% en cloruro de metileno), dando el compuesto del título (47 mg). EM-(+)-ión M+1 = 326,1.

d) Ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-146 c). EM-(+)-ión M+1 = 369,1.

Ejemplo D-158

Ácido {[4-hidroxi-1-metil-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

a. Éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-metil-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico

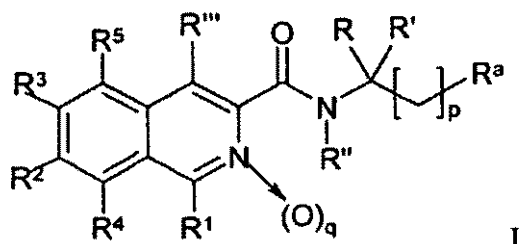
5 Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-157 d) a partir de éster butílico del ácido 4-hidroxi-1-cloro-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carboxílico (del Ejemplo D-92 f). EM-(+)-ión M+1 = 420,2.

b) Ácido {[4-hidroxi-1-metil-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético

Se preparó de manera análoga al Ejemplo D-146 c). EM-(+)-ión M+1 = 421,2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula I:



I

En la que:

q es cero o uno;

5 p es cero o uno;

R^a es $-\text{COOH}$ o $-\text{WR}^8$; con la condición de que cuando R^a es $-\text{COOH}$ entonces p sea cero y cuando R^a es $-\text{WR}^8$ entonces p sea uno; W se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, $-\text{S}(\text{O})_n-$ y $-\text{NR}^9-$ en el que n es cero, uno o dos, R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, o cuando W es $-\text{NR}^9-$ entonces R^8 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden juntarse para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido, con la condición de que cuando W es $-\text{S}(\text{O})_n-$ y n es uno o dos, entonces R^8 no sea hidrógeno;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi; alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, halo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, y $-\text{XR}^6$ en el que X es oxígeno, $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo o, cuando X es $-\text{NR}^7-$, entonces R^7 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden juntarse para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxi, ciano, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^6)-\text{R}^6$ en el que n es 0, 1 ó 2, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6$, $-\text{XR}^6$ en el que X es oxígeno, $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^7-$ en el que n es cero, uno o dos, cada R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, con la condición de que cuando X es $-\text{SO}-$ o $-\text{SO}_2-$, entonces R^6 no sea hidrógeno, y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, o R^2 , R^3 junto con el átomo de carbono colgante del mismo, forma un arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y $-\text{XR}^6$ en el que X es oxígeno, $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo o, cuando X es $-\text{NR}^7$, entonces R^7 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden juntarse para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido; R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio y metilo;

R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo y alquilo sustituido; como alternativa, R y R' y el carbono colgante de los mismos pueden juntarse para formar un grupo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido;

R'' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo o R'' junto con R' y el nitrógeno colgante del mismo pueden juntarse para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido;

R''' se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, alcoxi sustituido, aciloxi, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, arilo, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^{10}$, en el que R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido y n es cero, uno o dos;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables;

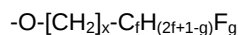
con la condición de que cuando R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, entonces R^2 no sea bromo; y con la condición adicional de que cuando R , R' y R'' son hidrógeno y q es cero, y R^a es $-\text{COOH}$ (p es cero) o $-\text{WR}^8$ (p es uno), W es oxígeno y R^8 es hidrógeno, entonces se produzca al menos uno de los siguientes:

- 5 1) R^1 es flúor, bromo, yodo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, aminoacilo, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, y $-\text{XR}^6$ en el que X es oxígeno, $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo; o
- 10 2) R^2 es alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, flúor, bromo, yodo, ciano, $-\text{XR}^6$ en el que X es oxígeno, $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo, con la condición de que:
 - a) cuando R^2 es alquilo sustituido, dicho sustituyente no incluye trifluorometilo;
 - b) $-\text{XR}^6$ no es alcoxi; y
 - 15 c) cuando $-\text{XR}^6$ es alcoxi sustituido, dicho sustituyente no incluye bencilo o bencilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_5$) y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_5$) o no incluye un sustituyente fluoroalcoxi de la fórmula:

$$-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_t\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g$$
 en la que x es cero o uno; f es un número entero de 1 a 5; y g es un número entero de 1 a $(2f + 1)$; o
- 20 3) R^3 es alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, bromo, yodo, $-\text{XR}^6$ en el que X es oxígeno, $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo, con la condición de que:
 - a) cuando R^3 es alquilo sustituido, dicho sustituyente no incluye trifluorometilo;
 - 25 b) $-\text{XR}^6$ no es alcoxi; y
 - c) cuando $-\text{XR}^6$ es alcoxi sustituido, dicho sustituyente no incluye bencilo o bencilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_5$) y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_5$) o no incluye un sustituyente fluoroalcoxi de la fórmula:

$$-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_t\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g$$
 en la que x es cero o uno; f es un número entero de 1 a 5; y g es un número entero de 1 a $(2f + 1)$; o
- 30 4) R^4 es yodo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-\text{XR}^6$ en el que X es oxígeno, $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo, con la condición de que:
 - 35 a) cuando R^4 es alquilo sustituido, dicho sustituyente no incluye trifluorometilo;
 - b) $-\text{XR}^6$ no es alcoxi; y
 - c) cuando $-\text{XR}^6$ es alcoxi sustituido, dicho sustituyente no incluye un sustituyente fluoroalcoxi de la fórmula:

$$\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_t\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g$$
 en la que x es cero o uno; f es un número entero de 1 a 5; y g es un número entero de 1 a $(2f + 1)$; o
- 40 5) R^5 es yodo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-\text{XR}^6$ en el que X es oxígeno, $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^7-$ en el que n es cero, uno o dos, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y R^7 es hidrógeno, alquilo o arilo, con la condición de que:
 - a) cuando R^5 es alquilo sustituido, dicho sustituyente no incluye trifluorometilo;
 - 45 b) $-\text{XR}^6$ no es alcoxi; y
 - c) cuando $-\text{XR}^6$ es alcoxi sustituido, dicho sustituyente no incluye un sustituyente fluoroalcoxi de la fórmula:



en la que x es cero o uno; f es un número entero de 1 a 5; y g es un número entero de 1 a $(2f + 1)$;

en la que:

"alquilo" se refiere a grupos monovalentes alquilo alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono;

5 "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo, de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariloxiarilo, ariloxiarilo sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, tioxo, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, tio heterocíclico, tio heterocíclico sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, oxicarbonilamino, oxitocarbonilamino, -OS(O)₂-alquilo, -OS(O)₂-alquilo sustituido, -OS(O)₂-arilo, -OS(O)₂-arilo sustituido, OS(O)₂-heteroarilo, -OS(O)₂-heteroarilo sustituido, -OS(O)₂-heterocíclico, -OS(O)₂-heterocíclico sustituido, -OSO₂-NR⁴⁰R⁴⁰ en el que cada R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo, -NR⁴⁰S(O)₂-alquilo, -NR⁴⁰S(O)₂-alquilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-arilo, -NR⁴⁰S(O)₂-arilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁰S(O)₂-heteroarilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-heterocíclico, -NR⁴⁰S(O)₂-heterocíclico sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-alquilo, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-alquilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-arilo, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-arilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-heteroarilo, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-heteroarilo sustituido, -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-heterocíclico y -NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-heterocíclico sustituido en los que cada R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo;

20 "alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-";

"alcoxi sustituido" se refiere al grupo "alquil sustituido-O-";

"acril" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquenil sustituido-C(O)-, alquinil-C(O)-, alquinil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O), heterocíclico-C(O)- y heterocíclico sustituido-C(O)- con la condición de que un átomo de nitrógeno del heterocíclico o heterocíclico sustituido no se une al grupo -C(O)-;

25 "aminoacilo" o como un prefijo "carbamoilo" o "carboxamida" o "carbamoilo sustituido" o "carboxamida sustituida" se refiere al grupo -C(O)NR⁴²R⁴² en el que cada R⁴² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y en el que cada R⁴² se junta para formar junto con el átomo de nitrógeno un heterocíclico o heterocíclico sustituido;

30 "aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, alquenil-C(O)O-, alquenil sustituido-C(O)O-, alquinil-C(O)O-, alquinil sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, aril sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, heteroaril sustituido-C(O)O-, heterocíclico-C(O)O- y heterocíclico sustituido-C(O)O-;

35 "alquenilo" se refiere un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 de insaturación alquenilo;

"alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido;

40 "alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un sitio de insaturación alquinilo;

"alquinil sustituido" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido;

"amino" se refiere al grupo -NH₂;

50 "amino sustituido" se refiere al grupo -NR⁴¹R⁴¹, en el que cada grupo R⁴¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alquenilo, -SO₂-alquenilo sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico, -SO₂ heterocíclico sustituido, con la condición de que los dos grupos R⁴¹ no sean hidrógeno; o los grupos R⁴¹ pueden juntarse junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o

heterocíclico sustituido;

"acilamino" se refiere a los grupos $\text{-NR}^{45}\text{C(O)alquilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)alquilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)cicloalquilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)cicloalquilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)alquenilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)alquenilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)alquinilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)alquinilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)arilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)arilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)heteroarilo}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)heteroarilo sustituido}$, $\text{-NR}^{45}\text{C(O)heterocíclico}$ y $\text{-NR}^{45}\text{C(O)heterocíclico sustituido}$ en los que R^{45} es hidrógeno o alquilo;

"aminocarboniloxi" o como un prefijo "carbamoiloxi" o "carbamoiloxi sustituido" se refiere a los grupos $\text{-OC(O)NR}^{47}\text{R}^{47}$ en el que cada R^{47} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido o en el que cada R^{47} se junta para formar, junto con el átomo de nitrógeno un heterocíclico o heterocíclico sustituido;

"aminocarbonilamino" se refiere al grupo $\text{-NR}^{49}\text{C(O)NR}^{49}$ en el que R^{49} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

"Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico, aromático, monovalente, de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, en los que dichos anillos condensados pueden ser o no aromáticos con la condición de que el punto de unión sea el grupo arilo;

"arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, acilo, acilamino, carbonilaminotio, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, amidino, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminocarboniloxi, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, carboxilo, ésteres carboxílicos, ciano, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, tio heterocíclico, tio heterocíclico sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, guanidino, halo, nitro, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, oxicarbonilamino, oxtiocarbonilamino, $\text{-S(O)}_2\text{-alquilo}$, $\text{-S(O)}_2\text{-alquilo sustituido}$, $\text{-S(O)}_2\text{-cicloalquilo}$, $\text{-S(O)}_2\text{-cicloalquilo sustituido}$, $\text{-S(O)}_2\text{-alquenilo}$, $\text{-S(O)}_2\text{-alquenilo sustituido}$, $\text{-S(O)}_2\text{-arilo}$, $\text{-S(O)}_2\text{-arilo sustituido}$, $\text{-S(O)}_2\text{-heteroarilo}$, $\text{-S(O)}_2\text{-heteroarilo sustituido}$, $\text{-S(O)}_2\text{-heterocíclico}$, $\text{-S(O)}_2\text{-heterocíclico sustituido}$, $\text{-OS(O)}_2\text{-alquilo}$, $\text{-OS(O)}_2\text{-alquilo sustituido}$, $\text{-OS(O)}_2\text{-arilo}$, $\text{-OS(O)}_2\text{-arilo sustituido}$, $\text{-OS(O)}_2\text{-heteroarilo}$, $\text{-OS(O)}_2\text{-heteroarilo sustituido}$, $\text{-OS(O)}_2\text{-heterocíclico}$, $\text{-OS(O)}_2\text{-heterocíclico sustituido}$, $\text{-OSO}_2\text{-NR}^{51}\text{R}^{51}$ en el que cada R^{51} es hidrógeno o alquilo, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-alquilo}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-alquilo sustituido}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-arilo}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-arilo sustituido}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-heteroarilo}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-heteroarilo sustituido}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-heterocíclico}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-heterocíclico sustituido}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-NR}^{51}\text{-alquilo}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-NR}^{51}\text{-alquilo sustituido}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-NR}^{51}\text{-arilo}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-NR}^{51}\text{-arilo sustituido}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-NR}^{51}\text{-heteroarilo}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-NR}^{51}\text{-heteroarilo sustituido}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-NR}^{51}\text{-heterocíclico}$, $\text{-NR}^{51}\text{S(O)}_2\text{-NR}^{51}\text{-heterocíclico sustituido}$ en los que cada R^{51} es hidrógeno o alquilo;

"ariloxi" se refiere al grupo aril-O-;

"ariloxi sustituido" se refiere grupos aril sustituido-O-;

"ariloxiarilo" se refiere al grupo -aril-O-arilo;

"ariloxiarilo sustituido" se refiere a grupos ariloxiarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes en uno o en los anillos arilo como se ha definido anteriormente para arilo sustituido;

"carboxilo" se refiere a -COOH o sus sales;

"ésteres carboxílicos" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo , $\text{-C(O)O-alquilo sustituido}$, -C(O)O-arilo , y $\text{-C(O)O-arilo sustituido}$;

"cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un solo anillo o múltiples anillos cíclicos;

"cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo, que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo ($=\text{O}$), tioxo ($=\text{S}$), alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres carboxílicos, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido;

"cicloalcoxi" se refiere a grupos -O-cicloalquilo ;

"cicloalcoxi sustituido" se refiere a grupos $\text{-O-cicloalquilo sustituido}$;

"halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo;

"heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre

el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo;

"heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilos que están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el mismo grupo de sustituyentes definido para arilo sustituido;

5 "heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo y "heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-heteroarilo sustituido;

"heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo saturado o insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en el que, en los sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos pueden ser arilo o heteroarilo, con la condición de que el punto de unión esté en el heterociclo;

10 "heterocíclico sustituido" se refiere a grupos heterociclo que están sustituidos con 1 a 3 de los mismos sustituyentes que se han definido para cicloalquilo sustituido;

"heterocicliloxi" se refiere al grupo -O-heterocíclico y "heterocicliloxi sustituido" se refiere al grupo -O-heterocíclico sustituido;

"tiol" o "mercapto" se refiere al grupo -SH;

15 "alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo;

"alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido;

"cicloalquiltio" se refiere a los grupos -S-cicloalquilo;

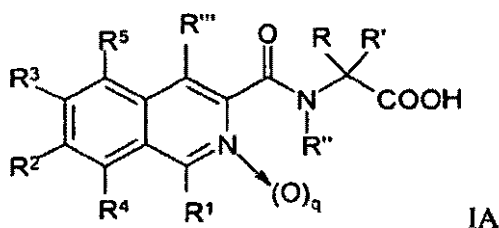
"cicloalquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-cicloalquilo sustituido;

"ariltio" se refiere al grupo -S-arilo y "ariltio sustituido" se refiere al grupo -S-arilo sustituido;

20 "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo y "heteroariltio sustituido" se refiere al grupo -S-heteroarilo sustituido; y

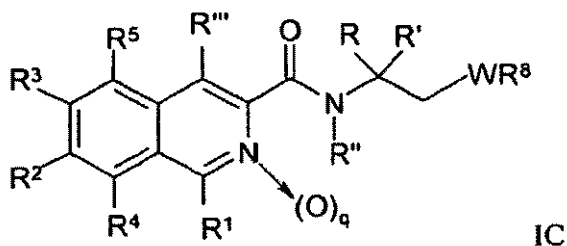
"tio heterocíclico" se refiere al grupo -S-heterocíclico y "tio heterocíclico sustituido" se refiere al grupo -S-heterocíclico sustituido.

2. Un compuesto como en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se representa por la fórmula IA:



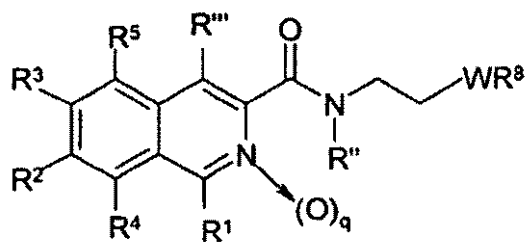
25 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R, R', R'', R''' y q son como se han definido anteriormente; y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto como en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está representado por la fórmula IC:



30 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R, R', R'', R''', WR⁸, y q son como se han definido anteriormente; y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

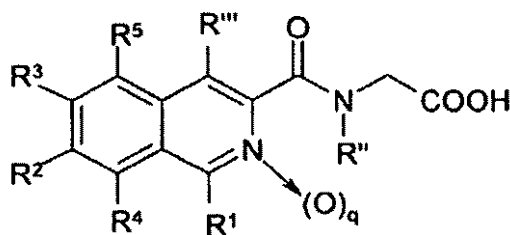
4. Un compuesto como en la reivindicación 3, en el que dicho compuesto está representado por la fórmula IB:



IB

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R' , R'' , R''' , WR^8 y q son como se han definido anteriormente; y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto como en la reivindicación 2, en el que dicho compuesto está representado por la fórmula ID:



ID

5

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R' , R'' , R''' y q son como se han definido anteriormente; y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

10

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquiltio, aminoacilo, arilo, amino sustituido, heteroarilo, heteroariloxi, $-S(O)_n$ -arilo, $-S(O)_n$ -arilo sustituido, $-S(O)_n$ -heteroarilo y $-S(O)_n$ -heteroarilo sustituido, en los que n es cero, uno o dos.

7. Un compuesto como en la reivindicación 6, en el que R^1 está seleccionado entre el grupo que consiste en:

(4-metoxi)fenilsulfonilamino;

2,6-dimetilfenoxi;

15 3,4-di fluorofenoxi;

3,5-difluorofenoxi;

3-cloro-4-fluorofenoxi;

3-metoxi-4-fluorofenoxi;

3-metoxi-5-fluorofenoxi;

20 4-(metilsulfonamido)fenoxi;

4-(fenilsulfonamido)fenoxi;

4- CF_3 -O-fenoxi;

4- CF_3 -fenoxi;

4-clorofenoxi;

25 4-fluorofenoxi;

4-(4-fluorofenoxi)fenoxi;

4-metoxifenoxi;

4-nitrofenoxi;

benciloxi;

- bromo;
 butoxi;
 CF₃;
 cloro;
- 5 ciclohexiloxi;
 ciclohexilsulfanilo;
 ciclohexilsulfonilo;
 flúor;
 hidrógeno;
- 10 yodo;
 isopropoxi;
 metilo;
 fenoxi;
 fenilo;
- 15 fenilsulfanilo;
 fenilsulfinilo;
 fenilsulfonilo;
 fenilurea;
 piridin-1-ilsulfanilo;
- 20 piridin-3-iloxi; y
 piridin-4-ilsulfanilo.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² se selecciona entre el grupo que consiste en amino sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, halo, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, -S(O)_n-arilo, -S(O)_n-arilo sustituido, -S(O)_n-cicloalquilo, en los que n es cero, uno o dos,
- 25 aminocarbonilamino, heteroariloxi y cicloalquiloxi.
9. Un compuesto como en la reivindicación 8, en el que R² se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (4-metoxi)fenilsulfonilamino;
 2,6-dimetilfenoxi;
 3,4-difluorofenoxi;
- 30 3,5-difluorofenoxi;
 3-cloro-4-fluorofenoxi;
 3-metoxi-4-fluorofenoxi;
 3-metoxi-5-fluorofenoxi;
 4-(metilsulfonamido)fenoxi;
- 35 4-(fenilsulfonamido)fenoxi;
 4-CF₃-O-fenoxi;
 4-CF₃-fenoxi;
 4-clorofenoxi;

- 4-fluorofenoxi;
- 4-(4-fluorofenoxi)fenoxi;
- 4-metoxifenoxi;
- 4-nitrofenoxi;
- 5 benciloxi;
- bromo;
- butoxi;
- CF₃;
- cloro;
- 10 ciclohexiloxi;
- ciclohexilsulfanilo;
- ciclohexilsulfonilo;
- flúor;
- hidrógeno;
- 15 yodo;
- isopropoxi;
- metilo;
- fenoxi;
- fenilo;
- 20 fenilsulfanilo;
- fenilsulfino;
- fenilsulfonilo;
- fenilurea;
- piridin-1-ilsulfanilo;
- 25 piridin-3-iloxi; y
- piridin-4-ilsulfanilo.

30 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: ariloxi sustituido, alcoxi sustituido, alcoxi, alquilo sustituido, alquilo, amino, cicloalquiloxi, hidrógeno, halo, arilo, -S(O)_n-arilo, -S(O)_n-arilo sustituido, -S(O)_n-heteroarilo y -S(O)_n-heteroarilo sustituido, en los que n es cero, uno o dos, aminocarbonilamino y heteroariloxi.

11. Un compuesto como en la reivindicación 10, en el que R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- amino;
- (4-metil)fenilsulfonilaminofenoxi;
- 3,4-difluorofenoxi;
- 35 3,5-difluorofenoxi;
- 3-fluoro-5-metoxi-fenoxi;
- 3-cloro-4-fluorofenoxi
- 4-CF₃-O-fenoxi;

- 4-CF₃-fenoxi;
- 4-clorofenoxi;
- 4-fluorofenoxi;
- 4-(4-fluorofenoxi)fenoxi;
- 5 4-metoxifenoxi;
- benciloxi;
- bromo;
- butoxi;
- CF₃;
- 10 cloro;
- ciclohexiloxi;
- hidrógeno;
- yodo;
- isopropoxi;
- 15 fenoxi;
- fenilo;
- fenilsulfanilo;
- fenilsulfonilo;
- fenilsulfinilo;
- 20 fenilurea;
- piridin-1-ilsulfanilo;
- piridin-3-iloxi; y
- piridin-4-ilsulfanilo.
- 25 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² y R³, combinados con el átomo de carbono colgante del mismo, se unen para formar un grupo arilo.
- 13. Un compuesto como en la reivindicación 12, en el que dicho grupo arilo es fenilo.
- 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en ariltio sustituido, halo, hidrógeno, alquilo sustituido y arilo.
- 15. Un compuesto como en la reivindicación 14, en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 30 4-clorofenilsulfanilo;
- cloro;
- hidrógeno;
- metoximetilo; y
- fenilo.
- 35 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ es hidrógeno o arilo.
- 17. Un compuesto como en la reivindicación 16, en el que R⁵ es fenilo.
- 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, y cualquiera de las reivindicaciones anteriores cuando dependen de las anteriormente citadas, en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en

hidrógeno, deuterio, arilo y alquilo.

19. Un compuesto como en la reivindicación 18, en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, hidrógeno, deuterio y metilo.

5 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, y cualquiera de las reivindicaciones anteriores cuando dependen de las anteriormente citadas, en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo, alquilo sustituido y amino sustituido.

21. Un compuesto de la reivindicación 20, en el que R' se selecciona entre el grupo que consiste en:

4-aminobutilo;

4-hidroxibencilo;

10 bencilo;

carboxilmetilo;

deuterio;

hidroximetilo;

imidazol-4-ilmetilo;

15 isopropilo;

metilo; y

propilo.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, y cualquiera de las reivindicaciones 1-17 cuando dependen de las anteriormente citadas, en el que R, R' y el átomo de carbono colgante del mismo se juntan para formar un cicloalquilo.

20

23. Un compuesto como en la reivindicación 22, en el que dicho cicloalquilo es ciclopropilo.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, y cualquiera de las reivindicaciones anteriores cuando dependen de las anteriormente citadas, en el que R" es hidrógeno.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 y cualquiera de las reivindicaciones 1-19 cuando dependen de las anteriormente citadas, en el que R', R" y el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno respectivamente colgantes de los mismos se unen para formar un grupo heterocíclico.

25

26. Un compuesto como en la reivindicación 25, en el que dicho grupo heterocíclico es pirrolidinilo.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R''' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, tiol, aciloxi y arilo.

30 28. Un compuesto como en la reivindicación 27, en el que R''' se selecciona entre el grupo que consiste en:

hidroxilo;

benciloxi;

etoxi;

hidrógeno;

35 tiol;

metoxi;

metilcarboniloxi; y

fenilo.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4 y cualquier reivindicación anterior cuando dependen de las anteriormente citadas, en el que WR⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en amino, amino sustituido, hidroxilo y alcoxi.

40

30. Un compuesto como en la reivindicación 29, en el que WR⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en:

amino;

dimetilamino;

hidroxi;

5 metoxi; y

metilcarbonilamino.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

Ácido {[4-hidroxi-1-(naftalen-2-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-hidroxi-1-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

10 Ácido {[4-hidroxi-1-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-hidroxi-1-(3-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[1-(3-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[1-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[1-(2-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

15 Ácido {[4-hidroxi-1-(2-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[1-(4-acetilamino-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-hidroxi-1-(4-metanosulfonilamino-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-hidroxi-1-fenilamino-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-hidroxi-6-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

20 Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-3-iloxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[1-cloro-4-metoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[1-cloro-4-etoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-hidroxi-1-metoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[1-etoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

25 Ácido {[4-acetoxi-1-fenil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-hidroxi-1-fenil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[1-etoxi-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[1-cloro-4-fenil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-fenil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

30 Ácido {[4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-hidroxi-1-metoximetil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[1-metilcarbamoil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-hidroxi-1-metil-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Acido {[4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

35 Ácido {[4-benciloxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido {[4-etoxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

Ácido [(-dimetilcarbamoil-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;

- Ácido [(4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(4-hidroxi-1-p-tolil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido {[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 5 Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 10 Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-6-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 15 Ácido {[6-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6-(piridin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 20 Ácido {[6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[6-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[6-amino-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-bencenosulfonilamino)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-(3-fenil-ureido)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 25 Ácido {[4-hidroxi-6-(3-fenil-ureido)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-p-tolilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-(piridin-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 30 Ácido {[4-hidroxi-1-(3-metoxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-(2-metoxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-1-(naftalen-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 35 Ácido {[4-hidroxi-7-(piridin-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6-(piridin-2-ilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[1-cloro-4-hidroxi-6,7-difenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;

- Ácido [(4-hidroxi-6,7-difenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido {(4-hidroxi-7-[4-(tolueno-4-sulfonilamino)-fenoxi]-isoquinolin-3-carbonil)-amino}-acético;
- Ácido {(4-hidroxi-7-(4-nitro-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil)-amino}-acético;
- Ácido [(4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- 5 Ácido [(4-mercapto-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido {[7-(4-bencenosulfonilamino-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {(4-hidroxi-7-(4-metanosulfonilamino-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil)-amino}-acético;
- Ácido {[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 10 Ácido {[6-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {(4-hidroxi-7-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil)-amino}-acético;
- 15 Ácido {(4-hidroxi-6-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil)-amino}-acético;
- Ácido 2-(S)-{[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido 2-(S)-{[6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido 2-{[7-(3,4-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido 2-(S)-{[4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- 20 Ácido 2-(R)-{[4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido 2-(R)-{[4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido 2-(S)-{[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido 2-(S)-{[7-bencenosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido (R)-2-{[4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- 25 Ácido (S)-2-{[4-hidroxi-1-metoximetil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido (S)-2-{[4-mercapto-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido (S)-2-{[1-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido (R)-2-{[1-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-propiónico;
- Ácido [(4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- 30 Ácido [(4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- 35 Ácido [(4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;

- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido {[7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 5 Ácido {[1-cloro-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido {[1-bromo-7-(2,6-dimetil-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido [(1-bromo-7-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-bromo-6-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 10 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-trifluorometil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(4-hidroxi-1-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1,7-dibromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(7-bromo-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(6-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 15 Ácido [(1-bromo-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-cloro-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-benzo[g]isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 20 Ácido [(4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-6-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 25 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 30 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-5-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-8-fenil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-etilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido {[4-hidroxi-1-(4-metoxi-fenilsulfanil)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
 Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 35 Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(4-hidroxi-7-yodo-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
 Ácido [(1-bromo-4-hidroxi-7-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;

- Ácido [(1-bromo-7-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(1-bromo-6-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético;
- 5 Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético;
- Ácido [(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-metil-amino]-acético;
- Ácido [carboximetil-(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido [carboximetil-(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- (2-Amino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico (sal del ácido trifluoroacético);
- 10 (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Dimetilaminoetil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Acetilamino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- 15 (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Amino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (sal del ácido trifluoroacético);
- (2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Amino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico (sal del ácido trifluoroacético);
- (2-Metoxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- 20 (2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- Ácido (S)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxipropiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxipropiónico;
- 25 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-hidroxi-propiónico;
- Ácido 2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico;
- 30 Ácido 2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico (sal de ácido trifluoroacético);
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico (sal de ácido trifluoroacético);
- 35 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;

- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- Ácido (S)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico;
- 5 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico;
- 10 Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- 15 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-pentanoico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-pentanoico;
- Ácido (R)-1-(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- 20 Ácido (S)-1-(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- Ácido (R)-1-(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- Ácido (S)-1-(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- Ácido (R)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico (sal del ácido trifluoroacético);
- Ácido (S)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico (sal del ácido trifluoroacético);
- 25 Ácido (R)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico; sal de ácido trifluoroacético;
- Ácido (S)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico (sal del ácido trifluoroacético);
- 30 Ácido (R)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico; sal de ácido trifluoroacético;
- Ácido (S)-6-amino-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-hexanoico (sal del ácido trifluoroacético);
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico;
- 35 Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-succínico;
- Ácido 1-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico;

- Ácido 1-[(1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-ciclopropanocarboxílico;
- Ácido dideutero-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;
- Ácido (R)-2-[(6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- 5 Ácido (R)-2-[(7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido (S)-2-[(6-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido (R)-2-[6-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- 10 Ácido (S)-2-[(7-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido (R)-2-[(7-isopropoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carboxílico;
- 15 Ácido {[7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[6-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[7-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[6-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[7-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 20 Ácido {[6-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido (S)-2-[[7-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico;
- Ácido 2-(S)-[[7-(ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido 2-(S)-[[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico;
- Ácido 2-(S)-[[7-(4-fluoro-fenoxi)-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico;
- 25 Ácido 2-(S)-[(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido 2-(S)-[(4-hidroxi-1-metil-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-propiónico;
- Ácido 2-(S)-[[4-hidroxi-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino]-propiónico;
- Ácido {[7-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[6-(4-cloro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- 30 Ácido {[7-(3,5-difluoro-fenoxi)-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-1-metil-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {[6-(ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético};
- Ácido {[7-(ciclohexiloxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético};
- 35 Ácido {[7-(ciclohexiloxi-4-hidroxi-1-metil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético};
- Ácido {[7-(ciclohexilsulfanil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético};
- Ácido {[7-(ciclohexanosulfonil-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético};

Ácido [(4-hidroxi-1-isobutil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;

Ácido [(4-hidroxi-1-piridin-2-il-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;

Ácido [(1-etil-4-hidroxi-7-fenoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;

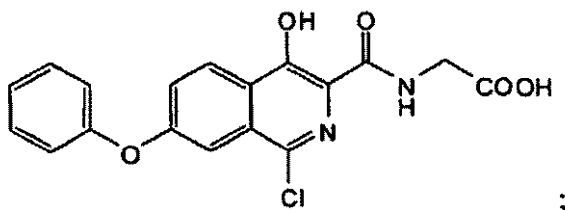
Ácido [(1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;

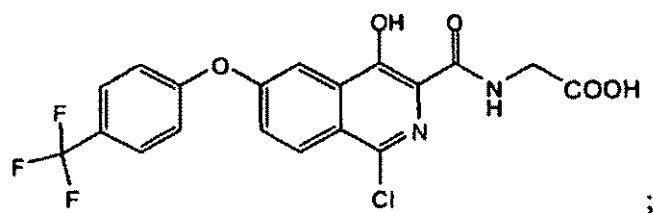
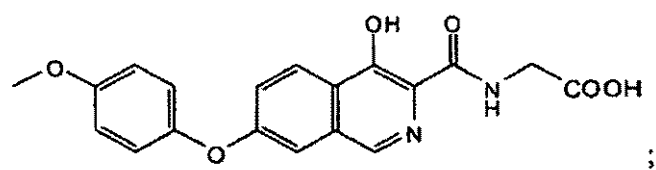
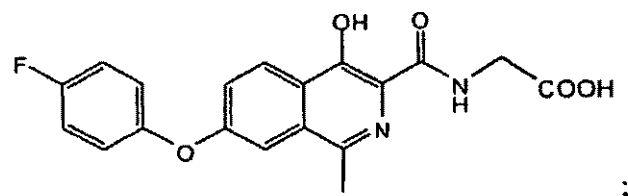
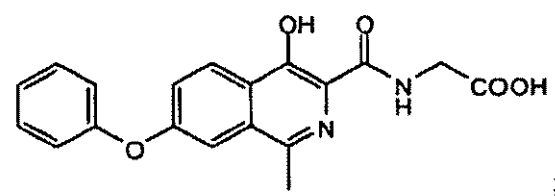
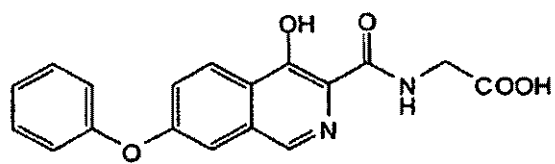
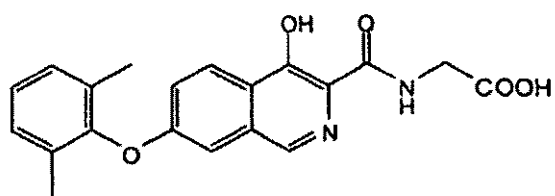
5 Ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenilsulfanil-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-acético;

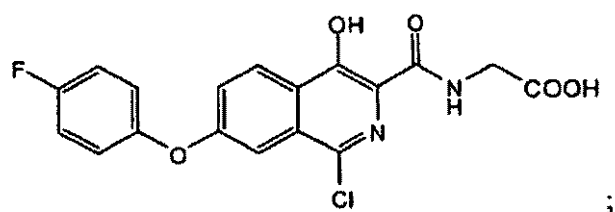
Ácido {[4-hidroxi-1-metil-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-isoquinolin-3-carbonil]-amino}-acético; y

sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

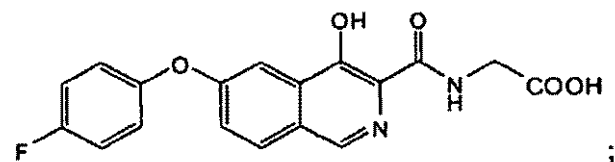
32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



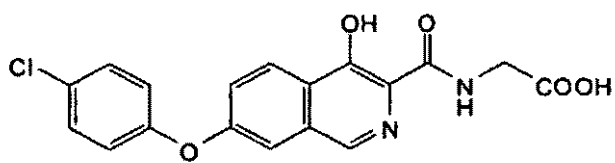




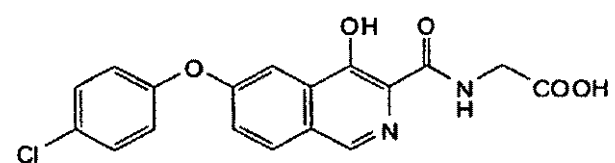
;



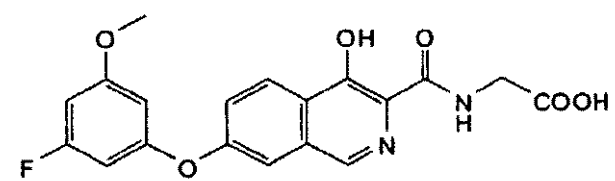
;



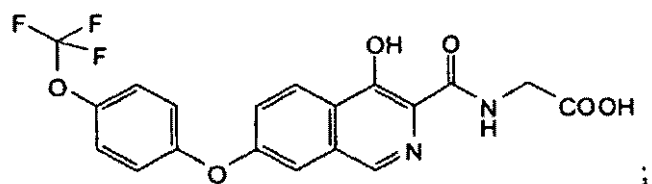
;



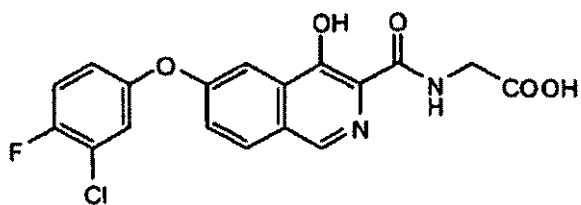
;



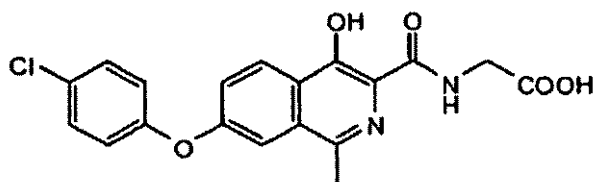
;



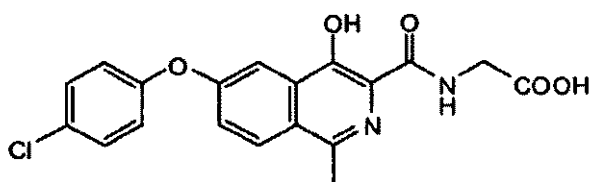
;



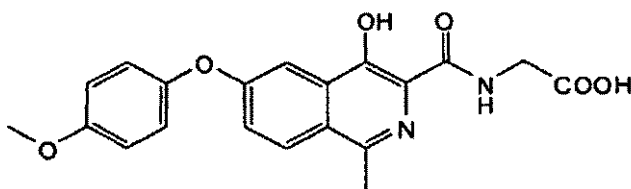
;



;

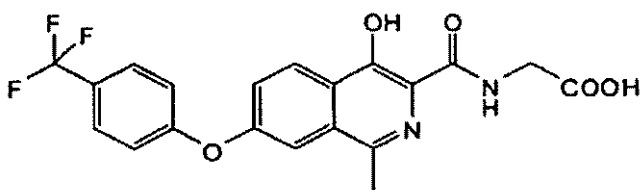


;



;

y



;

o su sal o ésteres farmacéuticamente aceptables.

- 5 33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
34. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o pretratamiento de una afección mediada, al menos parcialmente, por el factor inducible por hipoxia (FIH) y/o eritropoyetina (EPO).
- 10 35. El uso de acuerdo con la reivindicación 34, en el que dicha afección se selecciona del grupo que consiste en trastornos anémicos; trastornos y/o lesiones neurológicos; que incluyen casos de ictus, traumatismo, epilepsia, enfermedad neurodegenerativa, infarto de miocardio, isquemia hepática, isquemia renal e ictus; trastornos vasculares periféricos, úlceras, quemaduras y heridas crónicas; embolismo pulmonar; y lesión por reperfusión isquémica.

36. Un procedimiento *in vitro* para inhibir la actividad de la enzima hidroxilasa que modifica la subunidad alfa del factor inducible por hipoxia que comprende poner en contacto dicha enzima *in vitro* con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

5 37. Una composición de acuerdo con la reivindicación 33, en la que el compuesto está en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y está opcionalmente en una mezcla de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

38. La composición de la reivindicación 37, en la que el agente terapéutico adicional es eritropoyetina.