



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 105**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 451/06 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07856891 .2**

96 Fecha de presentación : **19.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2132194**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **Isoquinolinas sustituidas y su uso como inhibidores de Rho-quinasa.**

30 Prioridad: **27.12.2006 EP 06026892**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.07.2011

73 Titular/es: **SANOFI-AVENTIS**
174 avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Plettenburg, Oliver;**
Lorenz, Katrin;
Goerlitzer, Jochen y
Löhn, Matthias

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Isoquinolinas sustituidas y su uso como inhibidores de Rho-quinasa

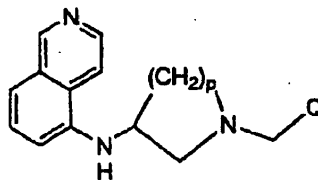
La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoquinolina e isoquinolinona como se describen en las reivindicaciones, a su preparación y a su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades relacionadas con la inhibición de la Rho-quinasa y/o de la fosforilación mediada por la Rho-quinasa de la fosfatasa de cadena ligera de miosina.

La activación de la pequeña GTPasa RhoA tras la estimulación agonista da lugar a la conversión de RhoA desde su forma inactiva unida a GDP a la forma activa unida a GTP con una posterior unión y activación de la cinasa Rho. Se conocen dos isoformas, la cinasa Rho 1 y la cinasa Rho 2. La Rho quinasa 2 se expresa en células del músculo liso vascular y en células endoteliales. La activación de la quinasa Rho 2 por la RhoA activa unida a GTP conduce a la sensibilización al calcio de las células del músculo liso a través de la inhibición mediada por fosforilación de la actividad de la fosfatasa de miosina de cadena ligera y, de esta manera, a la regulación positiva de la actividad de la cadena ligera reguladora de la miosina (Uehata et al., Nature 1997, 389, 990-994).

Se sabe que la Rho-quinasa está implicada en la vasoconstricción, incluyendo el desarrollo del tono miogénico y la hipercontractilidad del músculo liso (Gokina et al. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-8), la contracción del músculo liso bronquial (Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200), el asma (Setoguchi et al. Br J Pharmacol. 2001, 132, 111-8; Nakahara, et al. Eur J 2000, 389, 103) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-7), hipertensión, hipertensión pulmonar (Fukumoto et al. Heart, 91, 391-2, 2005, Mukai et al. Nature 1997, 389, 990-4) e hipertensión ocular y regulación de la presión intraocular (Honjo et al. Invest. Oftalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), disfunción endotelial (Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249), angina (Masumoto et al. Circ 2002, 105, 1545-47, Shimokawa et al. JCP, 2002, 40, 751-761), nefropatía, incluyendo nefropatías inducidas por hipertensión, no inducidas por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal y enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD) (Wakino et al. Drug News Perspect. 2005, 18, 639-43), infarto de miocardio (Demiryurek et al. Eur J Pharmacol. 2005, 527, 129-40, Hattori et al. Circulation, 2004, 109, 2234-9), hipertrofia e insuficiencia cardíaca (Yamakawa, et al. Hypertension 2000, 35, 313-318, Liao et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2006, 290, C661-8, Kishi et al. Circ 2005, 111, 2741-2747), enfermedad cardíaca coronaria, aterosclerosis, reestenosis (Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254, Retzer, et al. FEBS Lett 2000, 466, 70, Negoro, et al. Biochem Biophys Res Commun 1999, 262, 211), diabetes, complicaciones diabéticas, utilización de la glucosa y síndrome metabólico (Sandu, et al. Diabetes 2000, 49, 2178, Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-29), disfunción sexual, por ejemplo, disfunción eréctil del pene (Chitaley et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), retinopatía, inflamación, enfermedades inmunes, SIDA, osteoporosis, disfunciones endocrinas, por ejemplo hiperaldosteronismo, trastornos del sistema nervioso central tales como degeneración neuronal y lesión en la médula espinal (Hara, et al. J Neurosurg 2000, 93, 94), isquemia cerebral (Uehata, et al. Nature 1997, 389, 990; Satoh et al. Life Sci. 2001, 69, 1441-53; Hitomi, et al. Life Sci 2000, 67, 1929; Yamamoto, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2000, 35, 203-11), vasoespasma cerebral (Sato, et al. Circ Res 2000, 87, 195; Kim, et al. Neurosurgery 2000, 46, 440), dolor, por ejemplo, dolor neuropático (Tatsumi, et al. Neuroscience 2005, 131, 491, Inoue, et al. Nature medicine 2004, 10, 712), infección del tracto digestivo con bacterias (documento WO 98/06433), desarrollo y progresión de cáncer, neoplasia donde se ha demostrado que la inhibición de la Rho quinasa inhibe el crecimiento de células tumorales y la metástasis (Itoh, et al. Nature Medicine 1999, 5, 221; Somlyo, et al. Res Commun 2000, 269, 652), angiogénesis (Uchida, et al. Biochem Biophys Res 2000, 269, 633-40; Gingras, et al. Biochem J 2000, 348, 273), proliferación y motilidad de células del músculo liso vascular (Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327), proliferación de células endoteliales, retracción y motilidad de células endoteliales (Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), formación de fibras de tensión (Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806), trastornos tromboticos (Kikkawa, et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672, Klages, et al. J Cell Biol 1999, 144, 745; Retzer, et al. Cell Signal 2000, 12, 645) y agregación de leucocitos (Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403:203-8; Sanchez-Madrid, et al. J Immunol. 2003, 171, 1023-34, Sanchez-Madrid, et al. J Immunol. 2002, 168, 400-10) y resorción ósea (Chellaiah, et al. J Biol Chem. 2003, 278, 29086-97), activación del sistema de transporte de intercambio de Na/H (Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403:203-8), enfermedad de Alzheimer (Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217), activación de aducina (Fukata et al. J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548) y en la señalización de SREB (elemento de unión de respuesta a esterol) y sus efectos sobre el metabolismo de los lípidos (Lin et al. Circ. Res., 92, 1296-304, 2003).

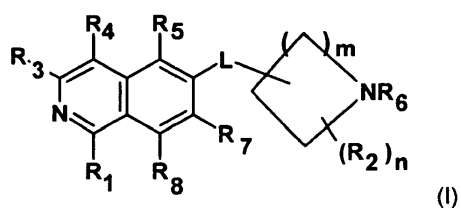
Por lo tanto, un compuesto que tiene un efecto inhibitor sobre la cinasa Rho y/o sobre la fosforilación mediada por la cinasa Rho de la fosfatasa de miosina de cadena ligera es útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares en las que está implicada la cinasa Rho como causa primaria o secundaria de la enfermedad, tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía,

- incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, accidente cerebrovascular, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovario, cerebro y pulmón, y sus metástasis.
- 5 Takami et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 12, No. 9, May 2004, páginas 2115-2137, describe derivados de piridina sustituida en 5, ftalimida e isoquinolina que tienen actividad inhibidora de Rho-quinasa.
- 10 El documento WO 2004/106325 (Schering AG) describe profármacos del inhibidor de la cinasa Rho fasudil que lleva un grupo éter o éster en la posición 1 del anillo de isoquinolina.
- 15 El documento WO 2001/039726 describe genéricamente derivados de ciclohexilo sustituidos con -O-alquil (C_0 - C_{10})-heteroarilo útiles para el tratamiento de infecciones microbianas.
- El documento JP 10087629 A describe derivados de isoquinolina útiles para el tratamiento de enfermedades provocadas por *Helicobacter pilori* tales como, por ejemplo, gastritis, cáncer o úlcera. Los derivados de isoquinolina pueden estar sustituidos con OH en la posición 1 y preferiblemente están sustituidos en la posición 5 con X -[alquilen(C_1 - C_6)] $_{0-1}$ -Y en el que X puede ser oxígeno e Y puede ser un arilo o un grupo heterocíclico.
- 20 Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) describen la 6-benciloxi-isoquinolina para el tratamiento de infecciones provocadas por *Helicobacter pilori*.
- El documento US 5.480.883 describe genéricamente como inhibidores del receptor de PDGF y/o EGF útiles para inhibir la proliferación celular, compuestos de la fórmula "Ar I - X - Ar II" en la que X puede ser $(CHR_1)_m$ -Z- $(CHR_1)_n$, por ejemplo Z-CH₂, en donde Z puede ser O, R₁ es hidrógeno o alquilo, Ar I puede ser entre otros una isoquinolina opcionalmente sustituida y Ar II puede ser entre otros un sistema heterocíclico saturado monocíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
- 25 El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva, etc., derivados de isoquinolina que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CR^{R^1})_pOR^{R^2}$ en donde p puede ser cero y R⁴³ es, por ejemplo, un resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido con NR⁵¹R⁵², donde R⁵¹ y R⁵² pueden ser hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) etc.; o R⁴³ es un grupo R⁸¹ definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.
- 30 El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, ictus, insuficiencia cardíaca congestiva, etc., derivados de isoquinolina que pueden estar sustituidos con hidroxilo en la posición 1 y están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CR^{R^1})_pOR^{R^2}$ donde p puede ser cero, y R⁴³ es, por ejemplo, un resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido con NR⁵¹R⁵², donde R⁵¹ y R⁵² pueden ser hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) etc.; o R⁴³ es un grupo R⁸¹ definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.
- 40 El documento EP 1 550 660 A (Kirin Beer) describe derivados de isoquinolina de la fórmula



como inhibidores de la Rho quinasa.

Una realización de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I)



en el que

R_1 es H, OH o NH_2 ;

R_2 es

5

R' ,

alquilo (C_7-C_8),

alquilen (C_1-C_6)- R' ,

alquenilo (C_2-C_6),

alquinilo (C_2-C_6),

10

alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),

alquilen (C_1-C_6)-O- R' ,

alquilen (C_1-C_6)-CH[R']₂,

C(O)-alquilen (C_1-C_6)- R' ,

alquilen (C_1-C_6)-C(O) NH_2 ,

15

alquilen (C_1-C_6)-C(O) $NH-R'$,

alquilen(C_1-C_6)-C(O) NH -alquilo(C_1-C_6),

alquilen (C_1-C_6)-C(O) N [alquilo (C_1-C_6)]₂,

alquilen (C_1-C_6)-C(O) N [R']₂,

alquilen (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6),

20

C(O)O-alquilo(C_1-C_6),

C(O)OR'

C(O)-alquilo (C_1-C_6),

C(O) R' ,

C(O) NH -alquilo (C_1-C_6),

25

C(O) NHR' ,

C(O)- NH -alquenilo (C_2-C_6),

C(O)- NH -alquinilo (C_2-C_6),

C(O)- NH -alquilen (C_1-C_6)- R' ,

C(O) N [alquilo (C_1-C_6)] R'

30

C(O) N [alquilo (C_1-C_6)]₂,

C(O)-alquilen (C_1-C_6)- R' ,

C(O)O-alquilen (C_1-C_6)- R' ;

o R₂ es alquilo (C₁-C₆), con la condición de que en dicho resto alquilo al menos un hidrógeno esté sustituido con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;

o R₂ es un alquileo (C₁-C₄) unido a la amina cíclica, donde el alquileo (C₁-C₄) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.

5

R₃ es

H,

halógeno,

alquilo (C₁-C₆);

10

alquileo (C₁-C₆)-R',

OH,

O-R'',

NH₂,

NHR'',

15

NR''R'' o

NH-C(O)-R'',

R₄ es

H,

halógeno,

20

hidroxi,

CN,

alquilo (C₁-C₆);

R',

alquileo (C₁-C₆)-R';

25

R₅ es

H,

halógeno,

CN,

NO₂, alquilo (C₁-C₆),

30

alquenilo (C₂-C₆),

R',

alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

alquenilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

35

CH(OH)-alquilo(C₁-C₆),

NH₂,

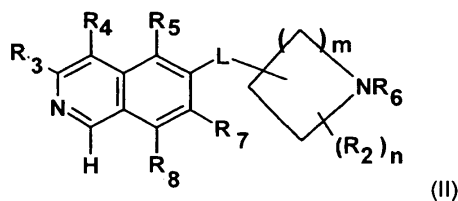
NH-R',

NH-SO₂H,
 NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆),
 NH-SO₂-R',
 NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆),
 5 NH-C(O)-R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 C(O)OH, o
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆);
 R₆ es
 10 H,
 R',
 alquilo (C₁-C₈),
 alquilen (C₁-C₆)-R',
 alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆).
 15 alquilen (C₁-C₆)-O-R',
 alquilen (C₁-C₆)-CH[R']₂,
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-R',
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 20 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 25 C(O)OR',
 C(O)-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)R',
 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)NHR',
 30 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-R', o
 C(O)O-alquilen (C₁-C₆)-R';
 R₇ es
 35 H,
 halógeno,

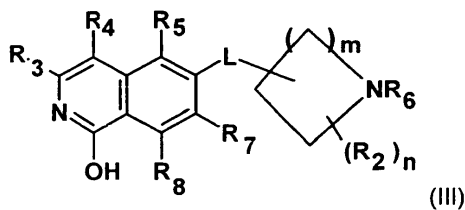
	CN,
	NO ₂ ,
	alquilo (C ₁ -C ₆);
	O-alquilo (C ₁ -C ₆),
5	alquenilo (C ₂ -C ₆),
	R',
	alquenilen(C ₁ -C ₆)-arilo(C ₆ -C ₁₀),
	alquilen(C ₁ -C ₆)-R',
	CH(OH)-alquilo(C ₁ -C ₆),
10	NH ₂ ,
	NH-R',
	NH-SO ₂ H,
	NH-SO ₂ -alquilo(C ₁ -C ₆),
	NH-SO ₂ -R',
15	SO ₂ -NH ₂ ,
	SO ₂ -NHR',
	NH-C(O)-alquilo (C ₁ -C ₆),
	NH-C(O)-R',
	C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)] ₂ ,
20	C(O)OH, o
	C(O)O-alquilo(C ₁ -C ₆);
	R ₈ es H, halógeno o alquilo (C ₁ -C ₆);
	n es 1, 2, 3 ó 4;
	m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y
25	L es O(CH ₂) _p , S(CH ₂) _p , S(O)(CH ₂) _p , SO ₂ (CH ₂) _p , NH(CH ₂) _p , N-alquil (C ₁ -C ₆)-(CH ₂) _p , N-cicloalquil (C ₃ -C ₆)-(CH ₂) _p , N[CO-alquil (C ₁ -C ₆)]-(CH ₂) _p o N[alquilen(C ₁ -C ₃)-R']-(CH ₂) _p ;
	p es 0, 1, 2, 3 ó 4;
	en el que
	R' es
30	cicloalquilo (C ₃ -C ₈),
	heterociclilo (C ₅ -C ₁₀),
	arilo (C ₆ -C ₁₀); y
	R" es
	cicloalquilo (C ₃ -C ₈),
35	heterociclilo (C ₅ -C ₁₀),
	arilo (C ₆ -C ₁₀),

- alquilo (C₁-C₆);
- alquilen (C₁-C₆)-R',
- alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
- alquilen (C₁-C₆)-O-R', o
- 5 alquilen(C₁-C₆)-NR_xR_y; y
- en el que R_x y R_y son independientemente entre sí
- alquilo (C₁-C₆);
- heterociclilo (C₅-C₁₀),
- arilo (C₆-C₁₀),
- 10 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
- alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),
- alquilen(C₁-C₄)-NH-alquilo(C₁-C₆),
- alquilen(C₁-C₄)-NH[alquilo(C₁-C₆)]₂,
- alquilen(C₁-C₄)-N[arilo(C₆-C₁₀)]₂, o
- 15 alquilen (C₁-C₄)-N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]₂;
- donde en los restos R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈, el grupo alquilo, alquilen o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;
- donde en los restos R₂ a R₈, los grupos alquilo o alquilen pueden estar opcionalmente sustituidos una o
- 20 más veces con halógeno;
- en donde en los restos R₂ a R₈ arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) están sustituidos o sin sustituir una o más veces con grupos adecuados seleccionados independientemente de halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-arilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-OH, alquilen (C₁-C₆)-NH₂, alquilen (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilen (C₂-C₆), alquilen (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-C(O)-alquilo (C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
- 25 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
- NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-arilo (C₆-C₁₀), NH-SO₂-heterociclilo (C₅-C₁₀), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₆),
- 30 arilo (C₆-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), O-arilo (C₆-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heterociclilo (C₅-C₁₀),
- alquilen (C₁-C₆)- heterociclilo (C₅-C₁₀), u O- alquilen (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀) ,
- 35 en donde el arilo (C₆-C₁₀) o heterociclilo (C₅-C₁₀) puede estar sustituido de una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, COOH, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀), o O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀);
- o en los que el grupo arilo (C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C₁-C₄)-O, por lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno, un anillo de 5-8 miembros;
- 40 y en los que los sustituyentes arilo o heterociclilo de los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) no pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo que contenga arilo o heterociclilo;
- o sus formas estereoisoméricas y/o sus formas tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

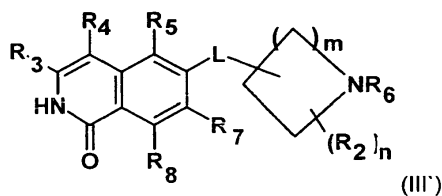
En una realización de la presente invención, R_1 es H, por lo que el compuesto se caracteriza por la fórmula (II)



En otra realización, R_1 es OH, por lo que el compuesto se caracteriza por la fórmula (III)

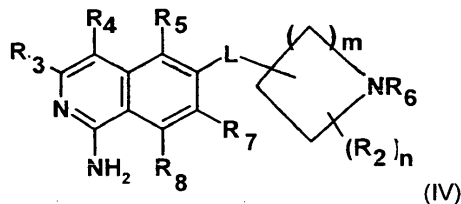


5 El compuesto de fórmula (III) tiene una forma tautomérica de la fórmula (III')



La forma tautomérica también es una realización de la presente invención.

En una realización más, R_1 es NH_2 y el compuesto tiene la fórmula (IV)

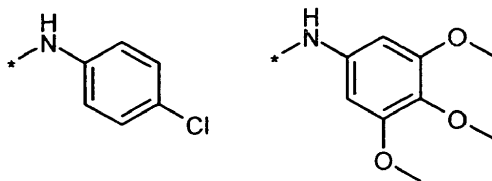


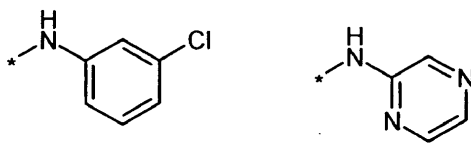
10 R_1 es preferiblemente H u OH.

R_3 es preferentemente H, halógeno, alquileo(C_1-C_4)- R' , O- R'' o NHR". Más preferido, R_3 es H o NHR". Lo más preferiblemente, R_3 es H, NH-heterociclilo (C_5-C_6) o NH-fenilo, de forma especialmente preferida es H, NH-heteroarilo (C_5-C_6) que contiene uno o más átomos de N o NH-fenilo.

Más especial y preferiblemente, R_3 es H.

15 Son ejemplos de sustituyentes R_3



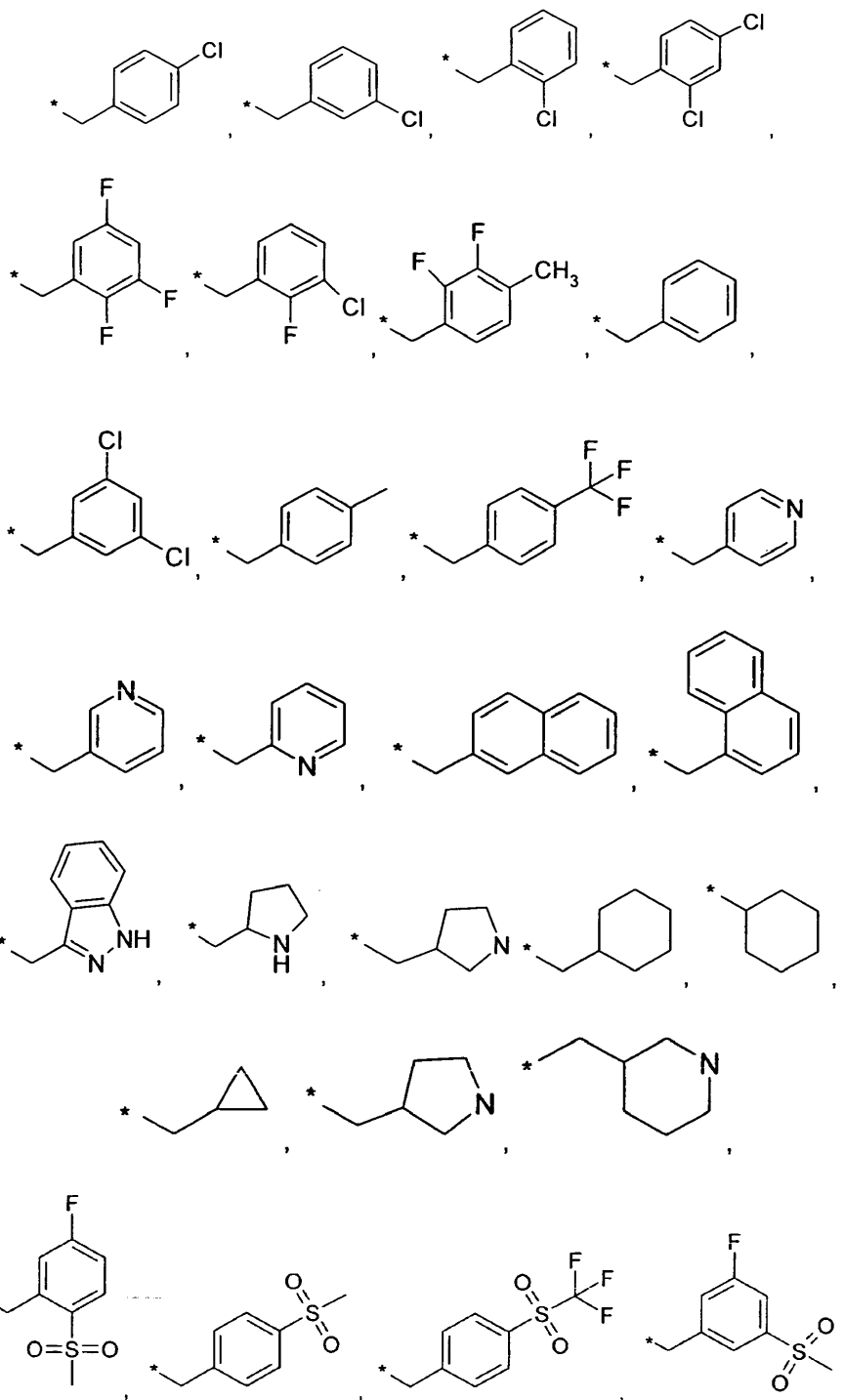


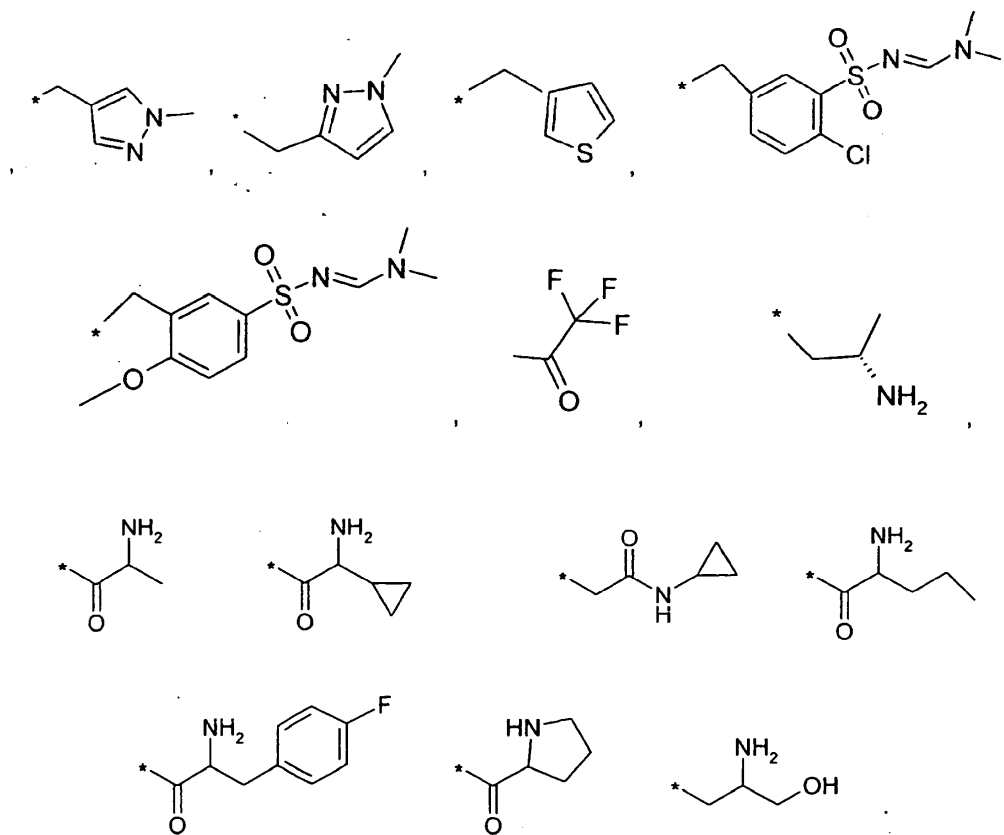
Preferiblemente, R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆). Más preferiblemente, R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄). Lo más preferiblemente, R₄ es H.

- 5 Preferiblemente, R₅ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), R', NH-arilo (C₆-C₁₀) o alqueno (C₁-C₆)-R'. Más preferiblemente, R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), R', NH-arilo (C₆-C₁₀) o alqueno (C₁-C₆)-R'. Lo más preferiblemente, R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀), NH-arilo (C₆-C₁₀), alquil(C₁-C₂)-arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₁₀). De forma especialmente preferida, R₅ es H, halógeno, fenilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₆). De forma más especialmente preferida, R₅ es H, halógeno, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo.
- 10 Ejemplos de R₅ son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, iodo, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo, nitrilo, nitro, (p-metoxi)-fenilo, N-anilina, bencilo, 2-propenilo, s-butenilo, ciclopropilo, tetrazol, amino, 4-metoxi-anilina o N-acetilo, preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, iodo, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo. Más preferido, R₅ es H, halógeno, metilo o etilo, lo más preferido R₅ es H.
- 15 Preferiblemente R₆ es H, alquilo (C₁-C₆), R', alquilo (C₁-C₄)-arilo (C₅-C₁₀), alquilo (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilo (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₄)-C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilo (C₁-C₄)-C(O)-arilo (C₆-C₁₀), alquilo (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)R', C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, o C(O)-alquilo (C₁-C₆)-R'.
- 20 En una realización preferida adicional, R₆ es H, alquilo (C₁-C₆), heterociclilo (C₅-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀), alquilo (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilo (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilo (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀), C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)-alquilo (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o C(O)-alquilo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀).
- 25 En una realización aún más preferida R₆ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo (C₅-C₁₀), arilo (C₅-C₁₀), alquilo (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilo (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilo (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈); C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀), C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)-alquilo (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), o C(O)-alquilo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀).
- 30 En una realización más preferida R₆ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀), alquilo (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilo (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilo (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀), C(O) alquilo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o C(O)-alquilo (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀).
- 35 En una realización aún más preferida, R₆ es
- H,
- alquilo (C₁-C₆);
- cicloalquilo (C₃-C₈),
- alquilo (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈);
- 40 alquilo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido una o más veces, preferiblemente una o dos veces, con alquilo (C₁-C₄);
- alquilo (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), donde el arilo está sin sustituir o sustituido una o más veces, preferiblemente de una a tres veces, con halógeno, alquilo (C₁-C₄), especialmente CH₃ o CF₃, O-alquilo (C₁-C₄), especialmente OCH₃, SO₂-alquilo (C₁-C₄), especialmente S(O)₂CH₃ o SO₂CF₃, o SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, especialmente SO₂-N=CH-N(CH₃)₂.
- 45

De forma especialmente preferida, R_6 es H, alquilo (C_1 - C_6) o cicloalquilo (C_3 - C_8). En una realización aún más especialmente preferida, R_6 es H, preferiblemente alquilo (C_1 - C_6) sin sustituir o preferiblemente cicloalquilo (C_3 - C_8) sin sustituir. Más preferiblemente, R_6 es H.

5 Como ejemplos para estas realizaciones, R_6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-metil-butilo, 2-metil-propilo, 1-etil-propilo, butilo, pentilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en





5 El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta con el átomo de N del anillo.

Preferiblemente, R_7 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), R' o alquileo (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_8). Más preferiblemente, R_7 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_1-C_4), fenilo, ciclopropilo o heteroarilo (C_5-C_6). Más preferiblemente, R_7 es H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, propilo, fenilo, nitrilo, ciclopropilo, tienilo o vinilo, de forma aún más especialmente preferida, R_7 es H, flúor, cloro, bromo, metilo, propilo o metoxi. El más preferido R_7 es H. R_8 es preferiblemente H, halógeno o alquilo (C_1-C_4). Más preferiblemente, R_8 es H, Cl, F, metilo o etilo. Lo más preferiblemente, R_8 es H.

Preferiblemente, R_2 es

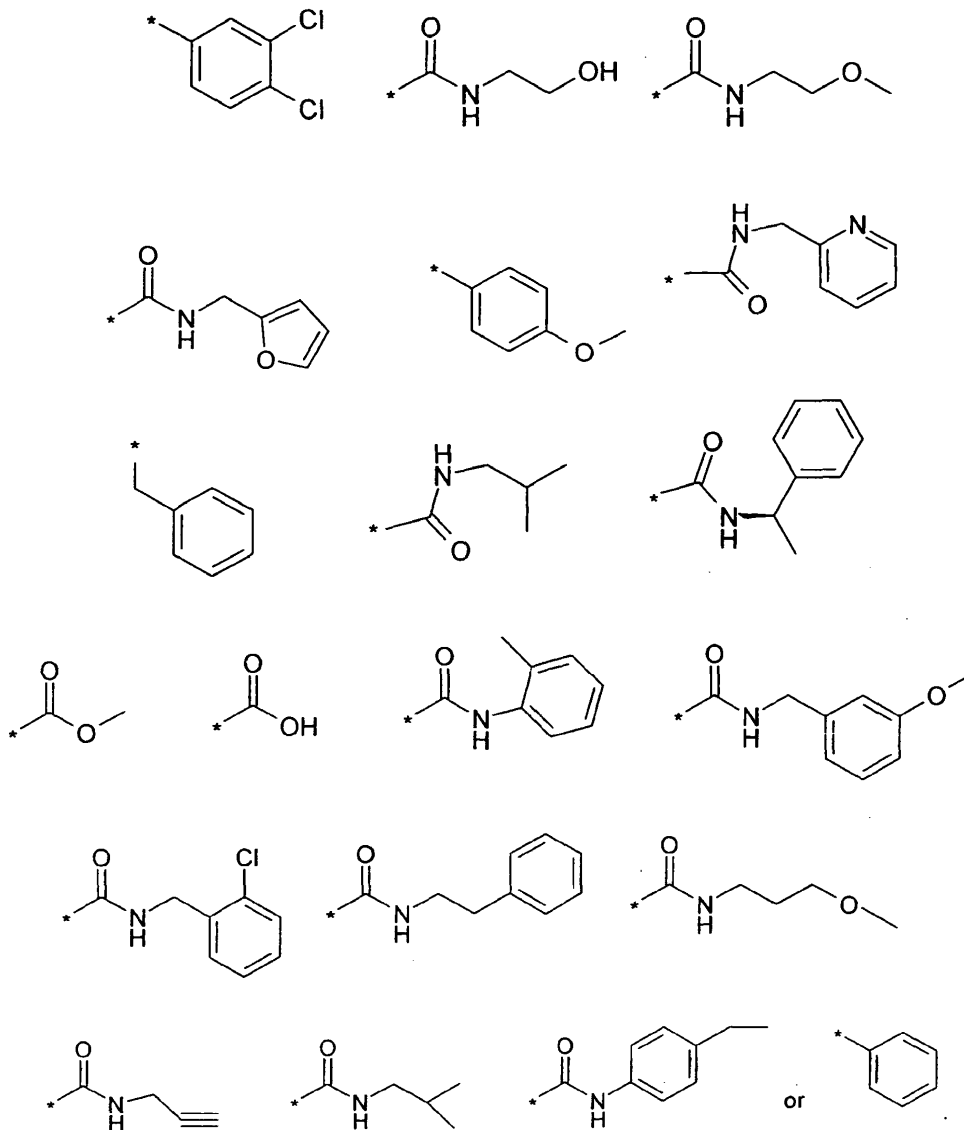
- 15 R' ,
alquilo (C_7-C_8),
alquileo (C_1-C_6)- R' ,
alquenilo (C_2-C_6),
alquilen (C_1-C_6)- $C(O)NH_2$,
alquilen (C_1-C_6)- $C(O)NH-R'$,
alquilen(C_1-C_6)- $C(O)NH$ -alquilo(C_1-C_6),
20 alquilen (C_1-C_6)- $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂,
alquilen (C_1-C_6)- $C(O)N[R']$ ₂,
alquilen (C_1-C_6)- $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6),
 $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6),
 $C(O)NHR'$,

- C(O)-NH-alqueno (C₁-C₆),
 C(O)-NH-alquino (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]R',
 5 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-R',
 C(O)O-alquilen (C₁-C₆)-R';
 o R₂ es alquilo (C₁-C₆), con la condición de que en dicho resto alquilo al menos un hidrógeno esté sustituido con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;
 10 o R₂ es un alquilen (C₁-C₄) unido a la amina cíclica, donde el alquilen (C₁-C₄) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros. Más preferiblemente, R₂ es
 R',
 alquilen (C₁-C₆)-R',
 15 alqueno (C₂-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 20 C(O)NHR',
 C(O)-NH-alquino (C₂-C₆),
 C(O)-NH-alquilen (C₁-C₆)-R', o R₂ es alquilo (C₁-C₃), con la condición que en dicho resto alquilo al menos un hidrógeno está sustituido con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;
 25 o R₂ es un alquilen (C₁-C₄) unido a la amina cíclica, donde el alquilen (C₁-C₄) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.
 Más preferiblemente, R₂ es
 R',
 30 alquilen (C₁-C₆)-R',
 alqueno (C₂-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 35 C(O)NHR',
 C(O)-NH-alquino (C₂-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 o R₂ es un alquilen (C₁-C₂) unido a la amina cíclica, donde el alquilen (C₁-C₄) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.
 40

R₂ puede unirse a cualquier átomo de carbono del anillo, incluyendo la posición en la que está unido el grupo enlazador L.

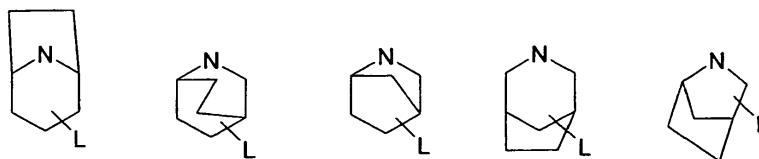
Como ejemplos para estas realizaciones, R₂ es

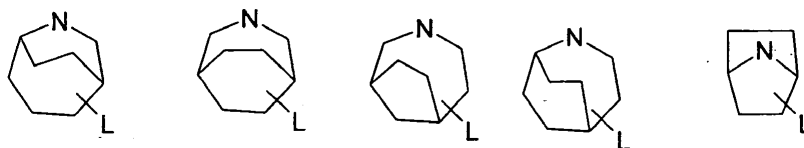
5



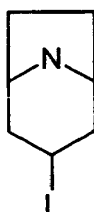
10 El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta con el átomo C del anillo.

Los ejemplos para las realizaciones en las que R₂ es un alqueno C1-C4, que crea un segundo sistema de anillos con la amina cíclica, comprenden

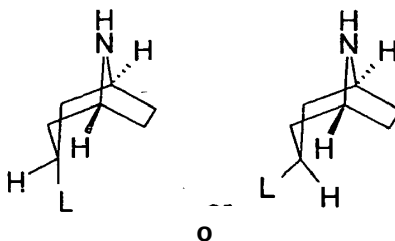




En una realización preferida, el sistema de anillos creado se selecciona entre



Más preferido, es uno de

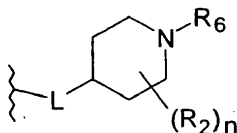


5

Preferiblemente, n es 1, 2 ó 3. Más preferiblemente, n es 1 ó 2. Lo más preferiblemente, n es 1.

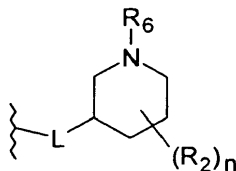
Preferiblemente m es 2, 3 ó 4. Más preferiblemente, m es 3.

El grupo conector L puede estar unido al anillo en cualquier posición mediante un átomo de carbono del anillo. En una realización preferida, m es 3 y L está unido en la posición 4 del anillo de piperidina



10

o L está unido en la posición 3 del anillo de piperidina



en todas sus formas estereoquímicas.

En una realización especialmente preferida, L se une a la posición 4 del anillo de piperidina.

15 En otra realización, L es $O(CH_2)_p$. En una realización más de L, L es $S(CH_2)_p$, $S(O)(CH_2)_p$ o $SO_2(CH_2)_p$. En otra realización, L es $NH(CH_2)_p$, N-alquil $(C_1-C_6)-(CH_2)_p$, N-cicloalquil $(C_3-C_6)-(CH_2)_p$, N[CO-alquil $(C_1-C_6)]-(CH_2)_p$, N[alquilen (C_1-C_3) -aril]-(CH_2) $_p$ o N[alquilen (C_1-C_3) -heterociclil $(C_5-C_6)]-(CH_2)_p$, prefiriéndose más $NH(CH_2)_p$ y N-alquil $(C_1-C_6)-(CH_2)_p$. Un N-alquilo (C_1-C_6) preferido es N-alquilo (C_1-C_4) , más preferiblemente, NCH_3 o NCH_2CH_3 , prefiriéndose más NCH_3 . Aún más preferiblemente, L es $O(CH_2)_p$, $S(CH_2)_p$ o $NH(CH_2)_p$. Aún más preferiblemente, L es O, S o NH, prefiriéndose especialmente O.

20

Preferiblemente p es 0, 1, 2 ó 3, más preferiblemente 0 ó 1, prefiriéndose aún más 0.

Más preferiblemente, m es 3 y L es O, S o NH y está unido en la posición 4 del anillo de piperidina.

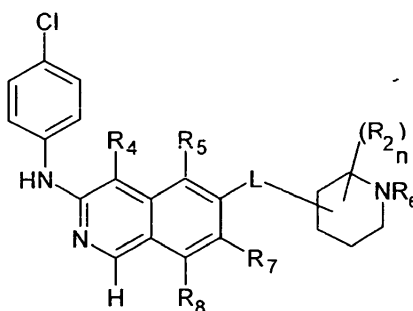
5 halógeno. Preferiblemente, el grupo alquilo o alquieno está sustituido de una a tres veces con un halógeno seleccionado entre cloro o bromo pero puede estar sustituido una o más veces con flúor, por ejemplo, estar perfluorado. Preferiblemente, el halógeno es flúor. Más preferiblemente, un grupo alquilo o alquieno no está halogenado.

10 una o más veces con un grupo seleccionado independientemente entre OH , CONH_2 , COOCH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CONH_2 , CONHCH_3 o $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$. Si está sustituido, el número de sustituyentes está preferiblemente entre 1, 2, 3 ó 4, más preferiblemente 1 ó 2, prefiriéndose aún más 1. Preferiblemente, un alqueno o cicloalquilo está sin sustituir. Más preferiblemente, un alquilo, alqueno o cicloalquilo está sin sustituir. Preferiblemente, en R_4 , R_5 , R_7 y R_8 , un alquilo, alqueno o cicloalquilo no está sustituido. Más preferiblemente, en R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 , un alquilo, alqueno o cicloalquilo no está sustituido.

15 En las realizaciones preferidas de la presente invención uno o más o todos los grupos contenidos en los compuestos de fórmula (I) pueden tener, independientemente entre sí, cualquiera de las definiciones preferidas, más preferidas o las más preferidas de los grupos especificados anteriormente o cualquiera o alguna de la denotaciones específicas que están comprendidas por las definiciones de los grupos y especificadas anteriormente, siendo todas las combinaciones de las definiciones preferidas, más preferidas o las más preferidas y/o denotaciones específicas un
20 objeto de la presente invención. Además, con respecto a todas las realizaciones preferidas, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I) en todas las formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en todas las proporciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término "*" en los sustituyentes ejemplificados *vide supra* marca el punto en el que está unido el sustituyente, lo que significa, por ejemplo, para un sustituyente R_3

y m es 3 y R_1 es H un compuesto de la fórmula



Una realización preferida es un compuesto de la fórmula (I) en la que

R_1 es H, OH o NH_2 ;

30 R₂ es

R',

alquilo (C₇-C₈),

alquilenos (C₁-C₆)-R',

alquenilo (C₂-C₆).

35 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,

- alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
 5 alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)NHR',
 C(O)-NH-alqueno (C₂-C₆),
 C(O)-NH-alquino (C₂-C₆),
 10 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 C(O)-alqueno (C₁-C₆)-R',
 C(O)O-alqueno (C₁-C₆)-R';
 15 o R₂ es alquilo (C₁-C₆), con la condición de que en dicho resto alquilo al menos un hidrógeno esté sustituido con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;
 o R₂ es un alqueno (C₁-C₄) unido a la amina cíclica, donde el alqueno (C₁-C₄) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.
 20 R₃ es H, halógeno, alquilen(C₁-C₄)-R', O-R'' o NHR'';
 R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);
 R₅ es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, CN, alqueno (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀), NH-arilo (C₆-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heterociclilo (C₅-C₁₀) o
 alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 25 R₆ es H, R', alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆)-R', alqueno (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆)-O-R',
 alqueno (C₁-C₆)-CH[R']₂, alqueno (C₁-C₆)-C(O)NH₂, alqueno (C₁-C₆)-C(O)NH-R', alqueno (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₄)]₂, C(O)-alquilo (C₁-C₄) o alqueno (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
 C(O)O- alquilo (C₁-C₆), C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilen (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 30 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o C(O)-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀).
 R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o R';
 R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);
 m es 2, 3 ó 4;
 n es 1, 2 ó 3,
 35 L es S(CH₂)_p, NH(CH₂)_p o N-alquil (C₁-C₆)-(CH₂)_p, y
 p es 0, 1 ó 2;
 o sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
 Una realización preferida adicional es un compuesto de la fórmula (I) en la que
 R₁ es H u OH;

R₂ es

R',

alquilen (C₁-C₆)-R',

alquenilo (C₂-C₆),

5 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,

alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',

alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),

C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),

C(O)NHR',

10 C(O)-NH-alquilen (C₁-C₆)-R',

C(O)-NH-alquenilo (C₂-C₆),

C(O)-NH-alquinilo (C₂-C₆),

o R₂ es alquilo (C₁-C₄), con la condición de que en dicho resto alquilo al menos un hidrógeno esté sustituido con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;

15 o R₂ es un alquilen (C₁-C₄) unido a la amina cíclica, donde el alquilen (C₁-C₄) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.

R₃ es H, halógeno o NHR'', en el que R'' se define como más arriba;

R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

20 R₅ es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, alquenilo (C₂-C₄), arilo (C₆-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀) o heterociclilo (C₅-C₁₀);

R₆ es H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₈), alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₃)-R', C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀), C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilen (C₁-C₃)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)-alquilen (C₁-C₃)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o C(O)-alquilen (C₁-C₃)-arilo (C₆-C₁₀);

25

R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o R';

R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

m es 2, 3 ó 4;

n es 1, 2 ó 3;

30 L es O(CH₂)_p, S(CH₂)_p o NH(CH₂)_p, y

p es 0 ó 1;

o sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización especialmente preferida es un compuesto de la fórmula (I) en la que

R₁ es H u OH;

35 R₂ es

alquilen (C₁-C₆)-R',

alquenilo (C₁-C₂),

alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',

alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),

- C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)-NH-alquínilo (C₂-C₆),
 C(O)NHR',
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
- 5 o R₂ es un alquilen (C₁-C₂) unido a la amina cíclica, donde el alquilen (C₁-C₄) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.
- R₃ es H, NH-heteroarilo (C₅-C₆) o NH-fenilo;
 R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);
- 10 R₅ es H, alquilo (C₁-C₄), halógeno, alquénilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), alquil(C₁-C₂)-arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₆);
- R₆ es H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₈), alquilen (C₁-C₃)-R'; C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀), C(O)-alquilen (C₁-C₃)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o C(O)-alquilen (C₁-C₃)-arilo (C₆-C₁₀).
- 15 R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄), alquénilo (C₁-C₄), fenilo, ciclopropilo o heteroarilo (C₅-C₆);
- R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);
 m es 3;
 n es 1; y
- 20 L es O, S o NH;
 o sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre el grupo de
4. 2-metil-éster de 1-terc-butil éster del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-1,2-dicarboxílico,
 8. Éster terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-2-o-tolilcarbamoil-piperidina-1-carboxílico,
 - 25 9. o-Tolilamida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 10. Isobutil-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 11. 3-Metoxi-bencilamida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico
 12. 2-Cloro-bencilamida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico
 13. Fenetil-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 - 30 14. (3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 15. (2-Hidroxil-etil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 16. (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 17. (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 18. (3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 - 35 19. (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 20. Prop-2-inilamida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 21. Fenetil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 22. 2-Cloro-bencilamida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,

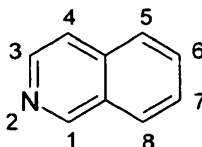
23. Isobutil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 24. (4-Etil-fenil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico,
 25. ((R)-1-Fenil-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico,
 26. (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico,
 - 5 27. (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico,
 28. (2-Metoxi-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico,
 29. (3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico,
 30. (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico,
 31. Prop-2-inilamida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico,
 - 10 32. 2-Metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico,
 34. Éster terc-butílico del ácido (2S,4R)-2-(4-etil-fenilcarbamoil)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1-carboxílico,
 35. (4-Etil-fenil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 38. (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 - 15 39. 2-Metoxi-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 40. (3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 41. Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 42. (3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 43. (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 - 20 44. (4-Etil-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 45. Fenetil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 46. 2-Cloro-bencilamida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 47. Isobutil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 48. 3-Metoxi-bencilamida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-3-carboxílico,
 - 25 49. (2-Metoxi-etil)-amida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-3-carboxílico,
 50. o-Tolilamida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-3-carboxílico,
 51. Isobutil-amida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-3-carboxílico,
 52. 6-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-isoquinolina, o
 69. 6-(1-bencil-4-fenil-piperidin-4-iloxi)-7-cloro-isoquinolina,
 - 30 o sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. (Número de compuesto como referencia)
- En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre el grupo de
53. 6-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona
 - 72/73. 6-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 - 35 74. 6-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 75. 7-Cloro-6-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona
 76. 7-Metil-6-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, o

77. N6-(4-Amino-4-fenil-ciclohexil)-isoquinolina-1,6-diamina,

o sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Como en cualquier realización de la invención, en las realizaciones precedentes que contienen definiciones preferidas, más preferidas y lo más preferidas o de ejemplo de compuestos de acuerdo con la invención, uno o más o todos los grupos pueden tener cualquiera de sus definiciones preferidas, más preferidas y lo más preferidas especificadas anteriormente o cualquiera o alguna de la denotaciones específicas que se incluyen en sus definiciones y se han especificado anteriormente.

El patrón de sustitución de isoquinolina se numera de acuerdo con las reglas de la IUPAC:



10 Todas las referencias a "compuesto(s) de fórmula (I)" en lo sucesivo se refieren a compuesto(s) de la fórmula (I), (II), (III), (III') y (IV) como se han descrito anteriormente, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o a sus formas estereoisoméricas, polimorfos y solvatos.

15 La expresión sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) se refiere a sus sales orgánicas e inorgánicas como se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (17ª edición, página 1418 (1985)). Debido a la estabilidad física y química y a la solubilidad, para los grupos ácidos se da preferencia, entre otras, a sales de sodio, potasio, calcio y amonio; para grupos básicos se da preferencia, entre otros, a sales de ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, por ejemplo en forma de hidrocloruros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, acetatos, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gluconatos, y sales de aminoácidos, de bases naturales o de ácidos carboxílicos. La preparación de sales farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos de la fórmula (I) que pueden formar sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, se realiza de manera conocida per se. Los compuestos de la fórmula (I) forman sales estables de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos o sales de amonio opcionalmente sustituido, con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoholatos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen grupos básicos, también pueden prepararse sales de adición de ácidos estables con ácidos fuertes. Son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico.

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al ámbito de esta invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in vitro.

35 La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), (II), (III), (III') o (VI) como sus formas estereoisoméricas, que incluyen racematos, mezclas racémicas, enantiómeros puros y diastereómeros y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden existir también en diferentes formas polimórficas, por ejemplo, como formas polimórficas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de la invención pertenecen al ámbito de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

40 Si los radicales o sustituyentes pueden darse más de una vez en los compuestos de la fórmula (I), todos pueden, independientemente unos de otros, tener el significado establecido y ser iguales o diferentes.

45 Los términos alquilo (C₁-C₂), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₈) y los sustituyentes alquileo correspondientes se entienden como un resto hidrocarbonado que puede ser lineal, es decir de cadena lineal, o ramificado y que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Esto también se aplica si un grupo alquilo se presenta como un sustituyente en otro grupo, por ejemplo, en un grupo alcoxi (O-alquilo), S-alquilo o un grupo -O-alquilen(C₁-C₆)-O-, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo arilalquilo. Son ejemplos de grupos alquilo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo y los n-isómeros de todos estos grupos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. Los grupos alquilo o alquileo – si no se indica otra cosa – pueden estar halogenados una o más veces, por ejemplo,

los grupos alquilo pueden estar fluorados, por ejemplo, perfluorados. Ejemplos de grupos alquilo halogenados son CF_3 y CH_2CF_3 , OCF_3 , SCF_3 o $-\text{O}-(\text{CF}_2)_2-\text{O}-$.

La expresión alqueno (C_2-C_6) se refiere a un resto hidrocarburo cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada que comprende de 2 a 6 átomos de carbono y tiene, dependiendo de la longitud de la cadena, 1, 2 ó 3 dobles enlaces, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo. El doble enlace puede tener, cuando sea posible, la orientación E o Z. Los dobles enlaces pueden ser tanto internos como terminales.

Los grupos alquino (C_2-C_6) son radicales hidrocarburo cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada que comprende de 2 a 6 átomos de carbono y tiene, dependiendo de la longitud de la cadena, 1 ó 2 triples enlaces, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo. Los triples enlaces pueden ser tanto internos como terminales.

El término halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos cicloalquilo (C_3-C_8) son grupos alquilo cíclicos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclooctilo, que también pueden estar sustituidos y/o contener 1 ó 2 dobles enlaces (grupos cicloalquilo insaturados) de tal forma que, por ejemplo, los grupos ciclopentenilo o ciclohexenilo pueden estar unidos mediante cualquier átomo de carbono.

Un grupo arilo (C_6-C_{10}) se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillos que comprende dos anillos aromáticos que están condensados o unidos de otra forma, por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralona, indanilo o indan-1-on-ilo. Un grupo arilo (C_6-C_{10}) preferido es fenilo.

Un grupo heterociclilo (C_5-C_{10}) se refiere a un sistema de anillos mono- o bicíclicos en el que uno o más átomos de carbono pueden reemplazarse por uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o combinaciones de diferentes heteroátomos. Los restos heterociclilo pueden estar unidos en cualquier posición, por ejemplo, en la posición 1, en la posición 2, en la posición 3, en la posición 4, en la posición 5, en la posición 6, en la posición 7 o en la posición 8. Los grupos heterociclilo (C_5-C_{10}) pueden ser (1) aromáticos [= grupos heteroarilo] o (2) saturados o (3) mixtos aromáticos/saturados.

Los grupos heterociclilo (C_5-C_{10}) adecuados incluyen acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzomorfolinilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, furanilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cromen-2-onilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, homomorfolinilo, homopiperazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, pralinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridonilo, piridooxazoles, piridoimidazoles, piridotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. Piridilo se refiere a 2-, 3- y 4-piridilo. Tienilo representa 2- y 3-tienilo. Furilo se refiere a 2- y 3-furilo. También se incluyen los N-óxidos correspondientes de estos compuestos, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- o 4-piridilo.

Pueden darse sustituciones en restos heterociclilo (C_5-C_{10}) en átomos de carbono libres o en átomos de nitrógeno.

Son ejemplos preferidos de restos heterociclilo (C_5-C_{10}) pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, tienilo, benzofurilo, quinolinilo, tetrazolilo y triazolilo.

Los grupos arilo (C_6-C_{10}) y heterociclilo (C_5-C_{10}) están sin sustituir o, si no se indica otra cosa, sustituidos una o más veces, preferiblemente de una a tres veces, con grupos adecuados seleccionados independientemente de halógeno, OH, NO_2 , N_3 , CN, C(O)-alquilo (C_1-C_6), C(O)-arilo (C_1-C_6), COOH, COO-alquilo (C_1-C_6), CONH_2 , CONH-alquilo (C_1-C_6), CON[alquilo (C_1-C_6)]₂, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6), alquilen (C_1-C_6)-OH, alquilen (C_1-C_6)- NH_2 , alquilen (C_1-C_6)-NH-alquilo (C_1-C_6), alquilen (C_1-C_6)-N[alquilo (C_1-C_6)]₂, alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), O-C(O)-alquilo (C_1-C_6), PO_3H_2 , SO_3H , SO_2-NH_2 , SO_2NH -alquilo (C_1-C_6), SO_2N [alquilo (C_1-C_6)]₂, S-alquilo (C_1-C_6), SO-alquilo (C_1-C_6), SO_2 -alquilo (C_1-C_6), $\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}$ [alquilo (C_1-C_6)]₂, C(NH)(NH_2), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), N[alquilo (C_1-C_6)]₂, NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), NH- SO_2 -alquilo (C_1-C_6), NH- SO_2 -arilo (C_6-C_{10}), NH- SO_2 -heterociclilo (C_5-C_{10}), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)-alquilo (C_1-C_6), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), O-arilo (C_6-C_{10}), O-alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), heterociclilo (C_5-C_{10}), alquilen (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10}), O-alquilen (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10}), en donde el arilo (C_6-C_{10}) o heterociclilo (C_5-C_{10}) puede estar sustituido de una a 3 veces con un grupo

seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH- alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, COOH, C(O)O- alquilo (C₁-C₆), CONH₂, alquilen (C₁-C₆)-O- alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀), O- alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀); o en los que el arilo (C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente por un grupo O-alquilen(C₁-C₄)-O de modo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno. Los sustituyentes arilo o heterociclilo de los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) no pueden estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo o heterociclilo.

Algunos sustituyentes preferidos para grupos arilo (C₆-C₁₀) son alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄), O-fenilo, fenilo, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)OH, C(O)-alquilo (C₁-C₄), halógeno, NO₂, SO₂NH₂, CN, SO₂-alquilo (C₁-C₄), SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH-SO₂-alquilo (C₁-C₄), NH₂, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), alquil (C₁-C₄)-OH, C(O)N[alquilo (C₁-C₄)]₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), C(O)NH₂, N[alquilo (C₁-C₄)]₂, alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), donde el arilo (C₆-C₁₀) puede estar sustituido adicionalmente de una a tres veces, preferiblemente una vez, con alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), O-alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), o puede estar sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen (C₁-C₄)-O, por lo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno. Los sustituyentes más preferidos para arilo (C₆-C₁₀) son halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₄), especialmente NH-C(O)-CH₃, C(O)-alquilo (C₁-C₄), especialmente C(O)-CH₃, alquilo (C₁-C₄), especialmente CH₃ o CF₃, O-alquilo (C₁-C₄), especialmente O-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-alquilo (C₁-C₄), especialmente SO₂-CH₃ o SO₂-CF₃, o SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₄)]₂, especialmente SO₂-N=CH-N[(CH₃)₂].

En los grupos fenilo monosustituidos el sustituyente puede estar ubicado en la posición 2, en la posición 3 ó en la posición 4, prefiriéndose la posición 3 y la posición 4. Si un grupo fenilo tiene dos sustituyentes, éstos pueden estar ubicados en la posición 2,3, en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 3,4 ó en la posición 3,5. En los grupos fenilo que tienen tres sustituyentes, los sustituyentes pueden estar ubicados en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 ó en la posición 3,4,5.

Las declaraciones anteriores con relación a los grupos fenilo se aplican igualmente a grupos divalentes obtenidos a partir de grupos fenilo, es decir, fenileno que puede ser 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno no sustituido o sustituido. Las declaraciones anteriores también se aplican de forma correspondiente al subgrupo arilo en grupos arilalquilen. Son ejemplos de grupos arilalquilen, que también pueden no estar sustituidos o estar sustituidos en el subgrupo arilo así como en el subgrupo alquilen, bencilo, 1-feniletieno, 2-feniletieno, 3-fenilpropileno, 4-fenilbutileno, 1-metil-3-fenil-propileno.

Los sustituyentes preferidos para grupos heterociclilo (C₅-C₁₀) son alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₁-C₄)-fenilo, halógeno, alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilen (C₁-C₄)-N[alquilo (C₁-C₄)]₂ o arilo (C₆-C₁₀), donde el arilo (C₆-C₁₀) puede estar sustituido adicionalmente con alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₆), halógeno, alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), O-alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), o puede estar sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen (C₁-C₄)-O, por lo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno. Los sustituyentes más preferidos para grupos heterociclilo (C₅-C₁₀) son alquilo (C₁-C₄), halógeno o fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido adicionalmente de una a tres veces, preferiblemente una vez, con halógeno, alquilo (C₁-C₄) u O-alquilo (C₁-C₄).

Los sustituyentes generales y preferidos de grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) pueden combinarse con las definiciones generales y preferidas de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, n, m, L y p como se ha descrito anteriormente.

Por lo tanto, la presente invención también describe los compuestos de la fórmula (I) y/o a sus sales farmacéuticamente aceptables y/o a sus profármacos para uso como agentes farmacéuticos (o medicamentos), al uso de los compuestos de la fórmula (I) y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o de sus profármacos para la producción de agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la quinasa Rho y/o con la fosforilación mediada por la quinasa Rho de la fosfatasa de miosina de cadena ligera, es decir, para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y diabética, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos tromboticos, accidente cerebrovascular, vasoespismo cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón y sus metástasis.

Además, la presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que contienen una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias de soporte (o vehículos) y/o aditivos (o excipientes) farmacéuticamente aceptables.

Los productos farmacéuticos se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. Sin embargo, la administración también se puede realizar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, en forma de soluciones inyectables o soluciones para infiltración, microcápsulas, implantes o varillas, o por vía percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, soluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo, en forma de aerosoles o pulverizadores nasales.

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan de una manera conocida per se y familiar para los especialistas en la técnica, usándose sustancias de soporte orgánicas e inorgánicas, inertes, farmacéuticamente aceptables y/o aditivos además del compuesto o compuestos de la fórmula (I) y/o de su(s) sale(s) farmacéuticamente aceptables y/o de su(s) profármaco(s). Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos y cápsulas de gelatina dura es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Son sustancias vehículos para cápsulas de gelatina blanda y supositorios, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Son sustancias vehículos adecuadas para la producción de disoluciones, por ejemplo, disoluciones inyectables, o de emulsiones o jarabes, por ejemplo, agua, disolución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Son vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Normalmente, las preparaciones farmacéuticas contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos. La cantidad del ingrediente activo de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos en las preparaciones farmacéuticas es normalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg.

Además de los ingredientes activos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y de sustancias de soporte, las preparaciones farmacéuticas pueden contener uno o más aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saporíferos, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En caso de que una preparación farmacéutica contenga dos o más compuestos de la fórmula (I), la selección de los compuestos individuales puede tener como objetivo un perfil farmacológico global específico de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una duración de acción más corta se puede combinar con un compuesto de acción prolongada de menor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de sustituyentes en los compuestos de la fórmula (I) permite mucho control sobre las propiedades biológicas y físico-químicas de los compuestos y de este modo permite la selección de tales compuestos deseados. Asimismo, además de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más ingredientes terapéuticos o profilácticamente activos distintos. Cuando se utilizan los compuestos de la fórmula (I) la dosis puede variar dentro de límites amplios y, como es habitual y es conocido por el médico, debe ser apropiada para las dolencias individuales en cada caso particular. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a ser tratada, del modo y programa de administración, de si la afección tratada es una afección aguda o crónica o de si se realiza una profilaxis. Se puede establecer una dosificación apropiada empleando métodos clínicos bien conocidos en la técnica médica. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pesa aproximadamente 75 kg es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias administraciones, por ejemplo en 2, 3 ó 4 administraciones separadas. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

Además, los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar como productos intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros principios activos farmacéuticos, que son obtenibles a partir de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo por introducción de sustituyentes o modificación de grupos funcionales.

En general, los grupos protectores que aún pueden estar presentes en los productos obtenidos en la reacción de acoplamiento se retiran después por procedimientos convencionales. Por ejemplo, los grupos protectores de terc-butilo, en particular un grupo terc-butoxicarbonilo que es una forma de protección de un grupo amino puede

desprotegerse, es decir, convertirse en el grupo amino por tratamiento con ácido trifluoroacético. Como ya se ha explicado, después de la reacción de acoplamiento también se pueden generar grupos funcionales a partir de grupos precursores adecuados. Además, después puede realizarse una conversión en una sal farmacéuticamente aceptable o en un profármaco de un compuesto de la fórmula (I) por procesos conocidos.

- 5 En general, una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de la fórmula (I) o un intermedio se elabora y, si se desea, a continuación el producto se purifica por procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto sintetizado se puede purificar utilizando métodos bien conocidos tales como cristalización, cromatografía o cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) u otros métodos de separación basados, por ejemplo, en el tamaño, carga o hidrofobicidad del compuesto. Análogamente, para caracterizar un compuesto de la invención, se pueden utilizar métodos bien conocidos tales como análisis de la secuencia de aminoácidos, RMN, IR y espectrometría de masas (MS).

Por consiguiente, los siguientes ejemplos son parte de y pretenden ilustrar, pero sin limitación, la presente invención.

Se entiende que las modificaciones que no afectan sustancialmente a la actividad de las diferentes realizaciones de esta invención están incluidas dentro de la invención descrita en la presente memoria.

15 Método A:

Fase estacionaria:	Col YMC Jsphere 33 x 2
Gradiente:	ACN + TFA al 0,05%: agua + 0,05% de TFA, 5:95 (0min) a 95:5 (3,4min) a 95:5 (4,4min)
Flujo	1 ml/min

Método B:

Fase estacionaria:	Col YMC Jsphere 33 x 2
Gradiente:	ACN + TFA al 0,05%: agua + 0,05% de TFA, 5:95 (0min) a 95:5 (2,5min) a 95:5 (3,0min)
Flujo	1 ml/min

Método C:

Fase estacionaria:	Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2
Gradiente:	ACN: agua + TFA al 0,05%
	de 4:96 (0 min) a 95:5 (2,0 min) a 95:5 (2,4 min)
Flujo	1 ml/min

20

Método D:

Fase estacionaria:	Col YMC Jsphere 33 x 2,1
Gradiente:	Grad ACN + FA al 0,08%: agua + FA al 0,1% (Ácido Fórmico)
	5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min)
Flujo	1,3 ml/min

Método E:

Fase estacionaria:	Col YMC Jsphere 33 x 2
Gradiente:	ACN + TFA al 0,05%: agua+TFA al 0,05%
	de 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,2 min)
Flujo	1,3 ml/min

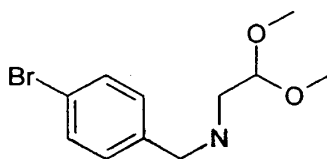
Método F:

Fase estacionaria:	Col YMC-Pack Pro C18 RS 33 x 2,1
Gradiente:	Grad ACN + FA al 0,1%: agua + FA al 0,1% (Ácido Fórmico)
	de 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min)
Flujo	1,3 ml/min

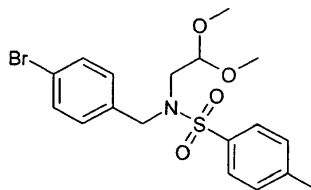
5 Método G:

Fase estacionaria:	Col waters X Bridge 4
Gradiente:	Grad agua + FA al 0,1%: ACN + FA al 0,08% (Ácido Fórmico)
	de 97:3 (0 min) a 40:60 (3,5 min) a 2:98 (5 min)
Flujo	1,3 ml/min

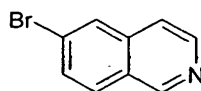
(4-Bromo-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (1)



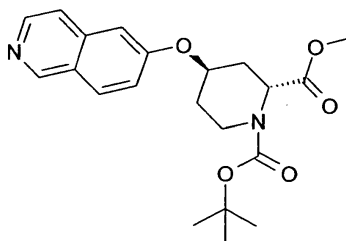
- 10 Se disolvieron 50 g (270,2 mmol) de 4-bromobenzaldehído en 200 ml tolueno y se añadieron 28,4 g (270,2 mmol) de aminoacetaldehído dimetilacetal. Después de la adición de 5,1 g (27,0 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, la mezcla de reacción se calentó a reflujo en un aparato Deán-Stara. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x) y H_2O . Las capas acuosas combinadas se extrajeron con tolueno y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se evaporaron. El residuo se disolvió en 200 ml de etanol y se añadieron en pequeñas porciones 5,11 g (135,1 mmol) de boro hidruro sódico. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente y de un periodo de reposo de una noche, se añadieron 5,0 ml de ácido acético y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó (2 x) con H_2O . Después del secado con MgSO_4 y la evaporación, se obtuvieron 60,5 g del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional. $T_R = 0,80$ min (Método C). Masa detectada: 274,1/276,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 15
- 20

N-(4-Bromo-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (2)

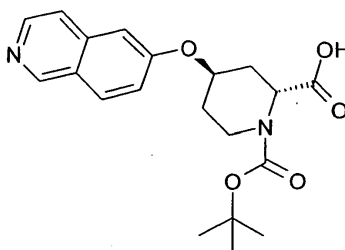
Se disolvieron 60,5 g de (4-bromo-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (1, producto bruto) en 270 ml de diclorometano/piridina (8:1). A 0°C, se añadió una solución de 76,0 g (386,4 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo en 100 ml de diclorometano y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se lavó dos veces con HCl 2 N y con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. Finalmente, la cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de heptano/acetato de etilo) dio 59,9 g del compuesto del título. T_R = 1,82 min (Método C). Masa detectada: 396,1/398,1 (M-OMe⁻).

6-Bromo-isoquinolina (3)

A una suspensión agitada mecánicamente de 95,2 g (699,5 mmol) de AlCl₃ en 400 ml de diclorometano se le añadió una solución de 59,9 g (139,8 mmol) de N-(4-Bromo-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (2) en 400 ml de diclorometano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de un periodo de reposo de una noche, la mezcla de reacción se vertió en hielo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las soluciones de diclorometano combinadas se lavaron con NaOH 1 N (2 x) y con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x). Después del secado con MgSO₄ y la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de heptano/acetato de etilo) para producir 17,5 g del compuesto del título. T_R = 0,68 min (Método C). Masa detectada: 208,1/210,1 (M+H⁺).

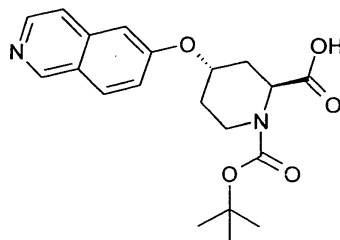
2-Metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-1,2-dicarboxílico (4)

Se suspendieron 145 mg de 6-hidroxisoquinolina, 311 mg de 2-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2R,4S)-4-Hidroxi-piperidina-1,2-dicarboxílico y 341 mg de trifenilfosfina en 3,5 ml de THF y se añadieron 171 µl de DIPEA. A 0°C, se añadieron lentamente 261 mg de DEAD, se dejó que la mezcla volviera a la temperatura ambiente y se agitó hasta que no pudo controlarse el aumento adicional de la cantidad de producto. Después de la evaporación, la mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo de 50 a 80% en Heptano) para dar 2-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-1,2-dicarboxílico en forma de un aceite incoloro.

Éster 1-terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-1,2-dicarboxílico (5)

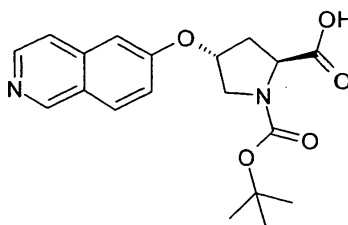
Se trataron 6,9 g de 2-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-1,2-dicarboxílico (4) en 100 ml de metanol con 10 ml de NaOH 2 N y la mezcla se agitó durante una noche. Después de la evaporación, la mezcla se sometió a HPLC preparativa. La liofilización dio éster 1-terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-1,2-dicarboxílico como el trifluoroacetato en forma de un sólido blanco.

5 **Éster 1-terc-butílico del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-1,2-dicarboxílico (6)**



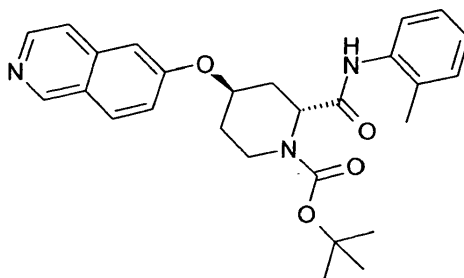
Partiendo de 6-hidroxisoquinolina y 2-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-piperidina-1,2-dicarboxílico, puede obtenerse éster 1-terc-butílico del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-1,2-dicarboxílico en forma del trifluoroacetato, usando un método similar al descrito para la síntesis de (5).

10 **Éster 1-terc-butílico del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (7)**

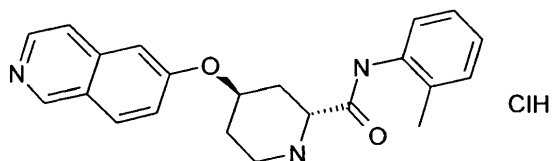


Partiendo de 6-hidroxisoquinolina y 2-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2R,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, puede obtenerse éster 1-terc-butílico del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en forma del el trifluoroacetato.

15 **Éster terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-2-o-tolilcarbamoil-piperidina-1-carboxílico (8)**



Se disolvieron 28 mg de 2-metilanilina y 98 mg de trifluoroacetato de éster 1-terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-1,2-dicarboxílico (5) en 0,5 ml de DMF. Se añadieron 32 mg de HOBt y 88,0 µl de N-metilmorfolina seguido de 44 mg de EDC (base libre) en 2 ml de diclorometano. Después de agitar durante una noche, todos los volátiles se retiraron y la mezcla se sometió a HPLC preparativa. La liofilización dio éster terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-2-o-tolilcarbamoil-piperidina-1-carboxílico en forma del trifluoroacetato.

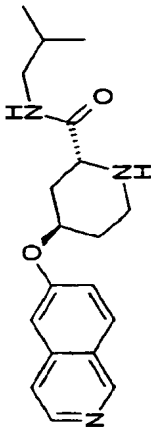
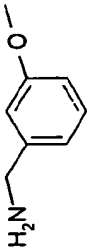
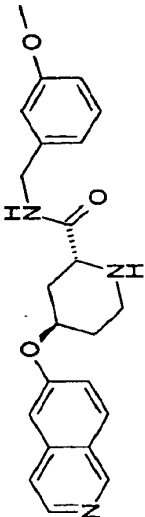
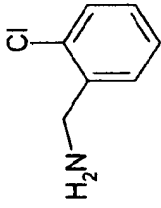
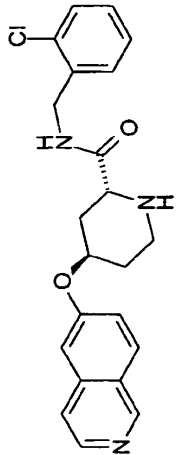
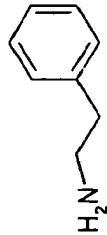
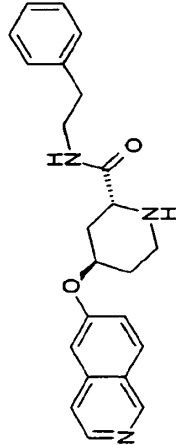
o-Tolilamida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico (9)

5

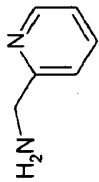
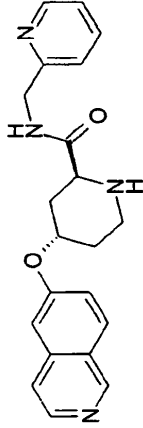
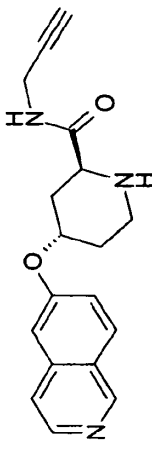
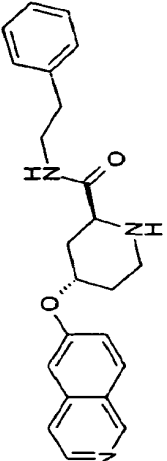
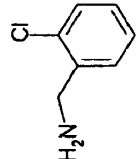
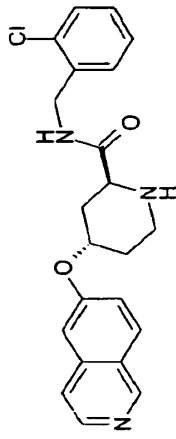
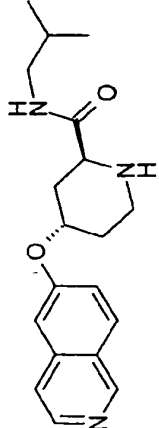
Se disolvió trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-2-o-tolilcarbamoil-piperidina-1-carboxílico (8) en HCl 4 N en dioxano y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. La evaporación dio o-tolilamida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico en forma del hidrocloreuro. $T_R = 0,77$ min (Método B). Masa detectada: 362,2 ($M+H^+$).

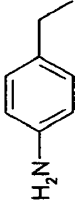
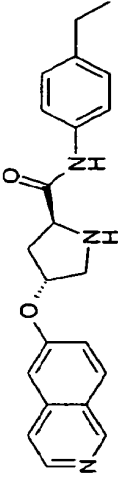
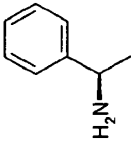
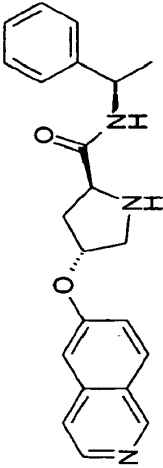
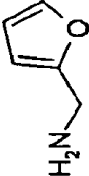
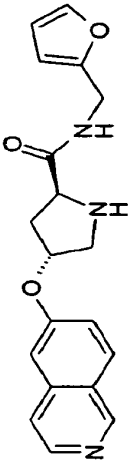
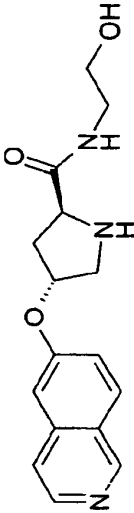
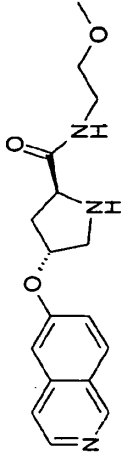
Los compuestos que se describen en la siguiente tabla se obtuvieron de una manera similar a la descrita para los compuestos 8 y 9, respectivamente. Todos los compuestos se midieron usando el método A (Tabla 1).

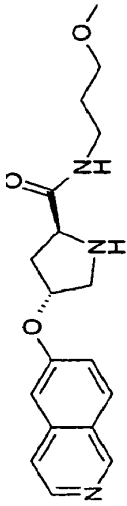
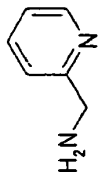
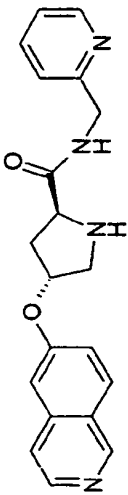
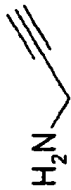
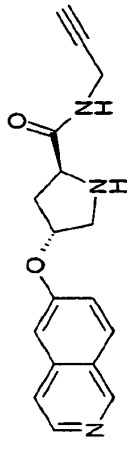
Tabla 1

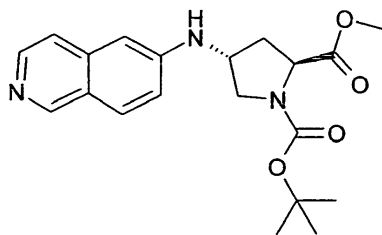
N° Compuesto	Nombre químico	Amina	Producto	R _t [min]	Masa [M+H] ⁺
10	Isobutil-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,74	328,2
11	3-Metoxi-bencilamida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,79	392,2
12	2-Cloro-bencilamida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,87	396,2
13	Fenetil-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,84	376,2

N° Compuesto	Nombre químico	Amina	Producto	R _t [min]	Masa [M+H] ⁺
14	(3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,48	344,3
15	(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,16	316,3
16	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,64	352,3
17	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,57	352,2
18	(3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,49	344,3

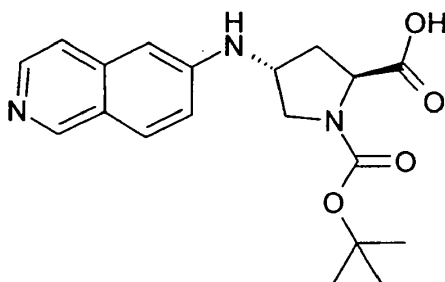
N° Compuesto	Nombre químico	Amina	Producto	R _t [min]	Masa [M+H] ⁺
19	(Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,42	363,2
20	Prop-2-ynilamida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,42	310,2
21	Fenetil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,84	376,3
22	2-Cloro-bencilamida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,87	396,2
23	Isobutil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico			0,74	328,3

N° Compuesto	Nombre químico	Amina	Producto	R _t [min]	Masa [M+H] ⁺
24	(4-Etil-fenil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico			1,01	362,2
25	((R)-1-Fenil-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico			0,81	362,2
26	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico			0,58	338,2
27	(2-Hidrox-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico			0,17	302,2
28	(2-Metox-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico			0,39	316,2

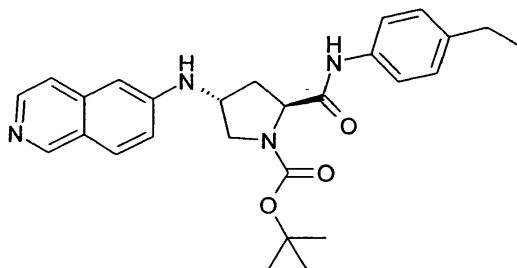
N° Compuesto	Nombre químico	Amina	Producto	R _t [min]	Masa [M+H] ⁺
29	(3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico			0,44	330,2
30	(Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico			0,21	349,2
31	Prop-2-ynilamida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidina-2-carboxílico			0,40	296,2

2-Metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (32)

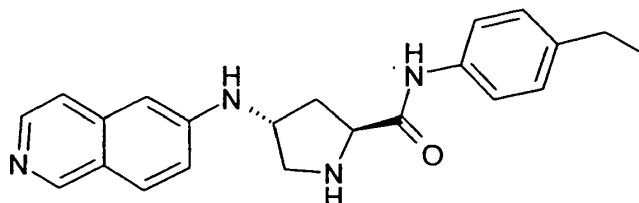
Se disolvieron 124 mg de 6-bromoisoquinolina (3), 488 mg de carbonato de cesio y 202 mg de hidrocloreuro de 2-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2S,4R)-4-amino-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en 6 ml de DMF y la mezcla se desgasificó. Se añadieron 46 mg de acetato de paladio y 132 mg de Xanthphos y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de acetato de etilo al 50% en heptano a acetato de etilo 100%). Se obtuvo 2-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en forma de un aceite incoloro.

Éster 1-terc-butílico del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (33)

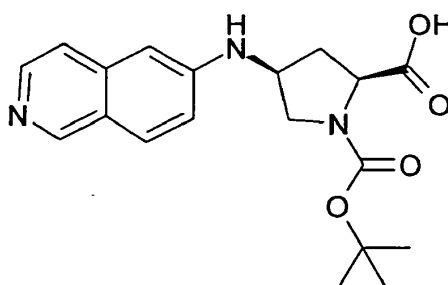
Se disolvieron 1,4 g de 2-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (32) en 15 ml de metanol y la mezcla se trató con 3,4 ml de NaOH 2 N a ta hasta que se completó la saponificación. Después de la evaporación, el residuo se sometió a HPLC preparativa y se liofilizó para obtener éster 1-terc-butílico del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en forma del trifluoroacetato. Éster terc-butílico del ácido (2S,4R)-2-(4-etil-fenilcarbamoil)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1-carboxílico (34)



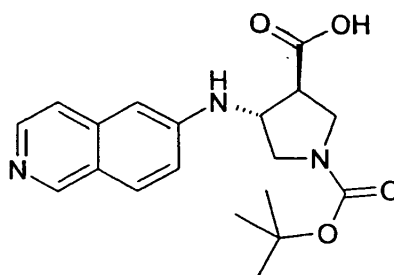
Se disolvieron 94 mg de éster 1-terc-butílico del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (33) y 32 mg de 4-etilanilina en 0,5 ml de DMF y se añadieron una solución de 33 mg de HOAT en 0,5 ml de DMF y 100 µl de DIPEA, seguido de 112 mg de PyBroP en 2 ml de diclorometano. Después de agitar durante una noche, todos os volátiles se evaporaron y la mezcla se purificó por HPLC preparativa para obtener éster terc-butílico del ácido (2S,4R)-2-(4-etil-fenilcarbamoil)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1-carboxílico en forma de la sal trifluoroacetato.

(4-Etil-fenil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico (35)

5 Se disolvió trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido (2S,4R)-2-(4-etil-fenilcarbamoil)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1-carboxílico en HCl 4 N en dioxano y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. La evaporación dio (4-etil-fenil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de la sal hidrocioruro. $T_R = 1,05$ min (Método A). Masa detectada: 361,2 ($M+H^+$).

Éster 1-terc-butílico del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (36)

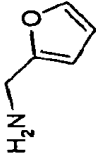
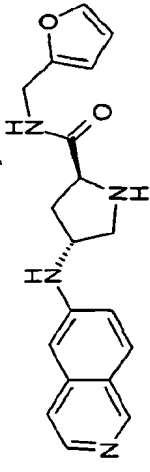
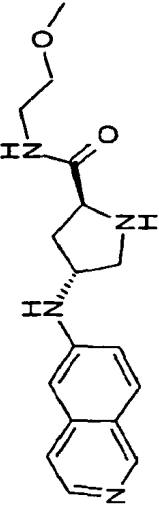
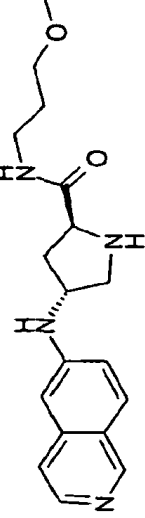
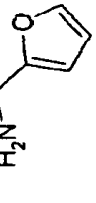
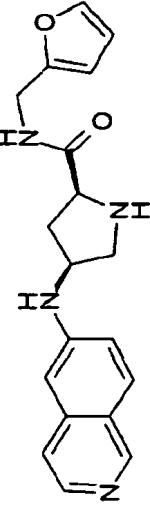
10 De manera análoga a la preparación del compuesto (33), se preparó éster 1-terc-butílico del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico en forma del trifluoroacetato a partir de 6-bromoisquinolina (3) e hidrocioruro de 2-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (2S,4S)-4-amino-pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

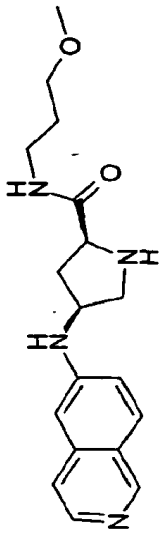
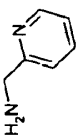
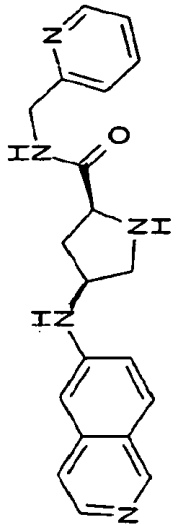
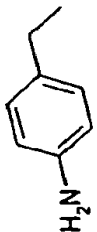
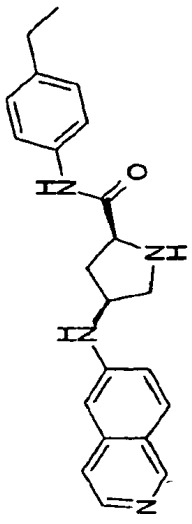
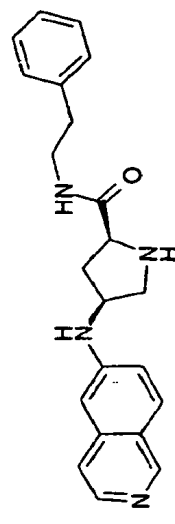
Éster 1-terc-butílico del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (37)

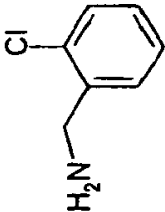
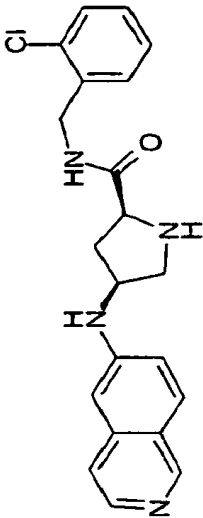
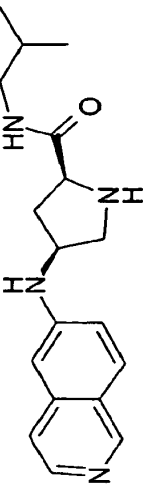
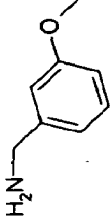
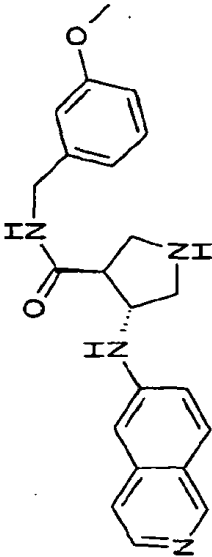
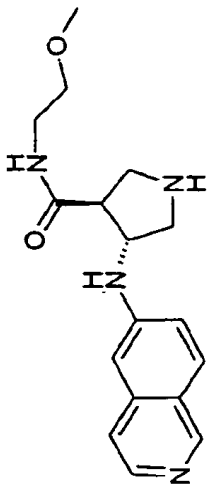
15 De manera análoga a la preparación del compuesto (33), se preparó éster 1-terc-butílico del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico en forma del trifluoroacetato a partir de 6-bromoisquinolina y 3-metil éster de 1-terc-butil éster del ácido (3S,4R)-4-amino-pirrolidina-1,3-dicarboxílico.

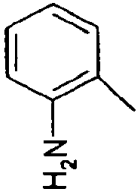
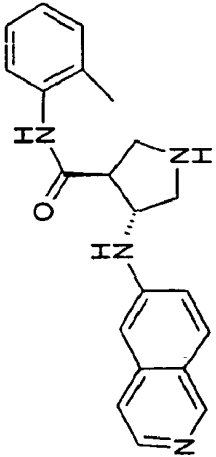
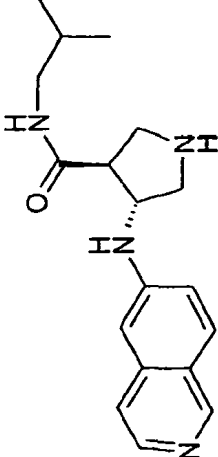
Los compuestos que se describen en la siguiente tabla 2 se obtuvieron de una manera similar a la descrita para los compuestos 34 y 35. Todos los compuestos se midieron usando el método A.

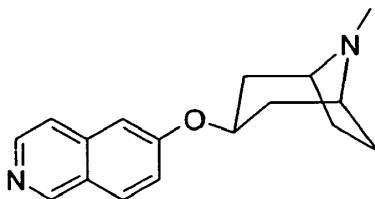
Tabla 2

No. Compuesto	Nombre químico	Amina	Producto	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺
38	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico			0,67	337,2
39	(2-Metoxi-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico			0,46	315,2
40	(3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico			0,60	329,3
41	(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico			0,60	337,2

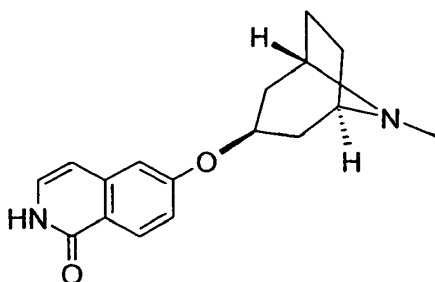
No. Compuesto	Nombre químico	Amina	Producto	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺
42	(3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico			0,55	329,2
43	(Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico			0,16	348,2
44	(4-Etil-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico			0,96	361,3
45	Fenetil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico			0,82	361,3

No. Compuesto	Nombre químico	Amina	Producto	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺
46	2-Cloro-bencilamida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pírolidina-2-carboxílico			0,84	381,2
47	Isobutil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pírolidina-2-carboxílico			0,67	313,3
48	3-Metoxi-bencilamida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pírolidina-3-carboxílico			0,83	377,2
49	(2-Metoxi-etil)-amida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pírolidina-3-carboxílico			0,68	315,1

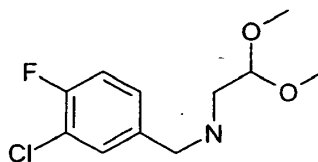
No. Compuesto	Nombre químico	Amina	Producto	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺
50	o-Tolilamida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-3-carboxílico			0,86	347,1
51	Isobutil-amida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-3-carboxílico			0,75	313,2

6-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-isoquinolina (52)

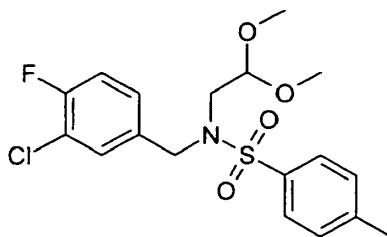
Se disolvieron 625 mg de trifenilfosfina en 20 ml de diclorometano seco, se añadieron 0,095 ml de azodicarboxilato de dietilo y la solución se agitó durante 20 minutos. Se añadieron 69 μ l de trietilamina, 72,6 mg de 6-hidroxi-isoquinolina y 67,1 mg de tropina y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, los restos se lavaron minuciosamente con diclorometano y la capa orgánica combinada se extrajo dos veces con hidróxido sódico 1 N y agua, respectivamente. La capa orgánica se secó, se evaporó a sequedad y el material bruto se purificó por HPLC. El producto se disolvió en HCl 2 N y se liofilizó para dar 23 mg de 6-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-isoquinolina (52) en forma del hidrocloreuro. $T_R = 0,52$ min (Método A). Masa detectada: 269,2 (M+H⁺).

6-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (53)

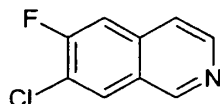
Se añadieron 8 ml de diclorometano seco a 814 mg (1,73 mmol) de trifenilfosfina unida a poliestireno. A 0°C, se añadieron 234 μ l (1,48 mmol) de azodicarboxilato de dietilo. Se añadieron 200 mg (1,24 mmol) de 6-hidroxi-2H-isoquinolinona (66), 210 mg (1,49 mmol) de tropina y 261 μ l de trietilamina y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron 279 mg más de PS-trifenilfosfina, 43 mg de tropina, 26 μ l de azodicarboxilato de dietilo y 2 ml de diclorometano seco y la agitación se continuó durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con THF. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 158 mg de 6-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (53). $T_R = 0,79$ min (Método B). Masa detectada: 279,2 (M+H⁺).

3-Cloro-4-fluoro-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (54)

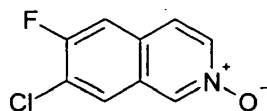
Se disolvieron 100 g (0,63 mol) de 3-cloro-4-fluoro-benzaldehído en 300 ml de tolueno y se añadieron 66,3 g (0,63 mol) de aminoacetaldehído dimetil acetal a temperatura ambiente. Después de añadir 12,0 g (0,06 mol) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato, la reacción se calentó en un aparato Dean-Stark durante 3 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se lavó dos veces con una solución saturada de NaHCO₃ y agua. Las soluciones acuosas se extrajeron con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. El intermedio de imina obtenido se disolvió directamente en 300 ml de etanol y se añadieron en pequeñas porciones 11,93 g (0,32 mol) de borohidruro sódico. Después de agitar durante una noche, se añadieron 10 ml de ácido acético y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con agua. Después del secado con MgSO₄ y la evaporación del disolvente, se obtuvieron 147,0 g de producto en bruto en forma de un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. $T_R = 0,81$ min (Método C). Masa detectada: 248,2 (M+H⁺).

N-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-benceno-sulfonamida (55)

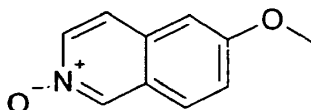
Se disolvieron 147,0 g de (3-cloro-4-fluoro-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (54, producto bruto) en 540 ml de diclorometano/piridina (8:1). A 0°C, se añadió una solución de 145,8 g (1,04 mol) de cloruro de p-toluenosulfonilo en 200 ml de diclorometano. Después de 5 h a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml más de piridina, 29,16 g (0,15 mol) de cloruro de p-tolueno-sulfonilo y una cantidad catalítica de DMAP. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y después se calentó a reflujo durante 4 h más. De nuevo, se añadieron 29,16 g (0,15 mol) de cloruro de p-tolueno-sulfonilo y una cantidad catalítica de DMAP y la mezcla se agitó durante una noche. Para el tratamiento, la solución se lavó dos veces con HCl 2 N y dos veces con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. Finalmente, la cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de heptano/acetato de etilo) dio 155 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. T_R = 1,80 min (Método B). Masa detectada: 370,2 (M-OMe⁻).

7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina (56)

Se suspendieron 343,6 (2,54 mol) de AlCl₃ en 1,1 l de diclorometano y la mezcla se agitó durante 30 min con un agitador mecánico. A esta suspensión se le añadió una solución de 204 g (0,51 mol) de (N-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-benceno-sulfonamida (55) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de un periodo de reposo de una noche, la suspensión de reacción se vertió en hielo, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaOH 1 N y con una solución saturada de NaHCO₃, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de heptano/acetato de etilo), que dio 61,3 g del compuesto del título. T_R = 0,73 min (Método B). Masa detectada: 182,1 (M+H⁺).

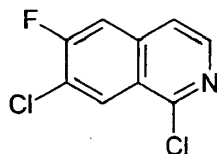
2-Óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (57)

Se disolvieron 25 g (137,7 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (56) en 500 ml de diclorometano. A temperatura ambiente, se añadieron 50,9 g (206,5 mmol) de ácido 3-cloro-peroxibenzoico (al 70%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consiguió la conversión completa. Para el tratamiento, el precipitado se retiró por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó dos veces con una solución de NaHCO₃. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. El material sólido obtenido de esta manera (18,4 g) se usó sin purificación adicional. T_R = 0,87 min (Método C). Masa detectada: 198,1/200,1 (M+H⁺).

2-Óxido de 6-metoxi-isoquinolina (58)

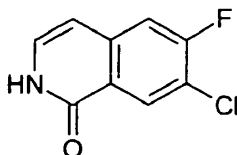
Partiendo de 4-metoxi-benzaldehído, se preparó el 2-óxido de 6-metoxi-isoquinolina (58) siguiendo una ruta similar a la descrita para el 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (57). $T_R = 0,70$ min (Método C). Masa detectada: 176,1 (M+H⁺).

1,7-Dicloro-6-fluoro-isoquinolina (59)



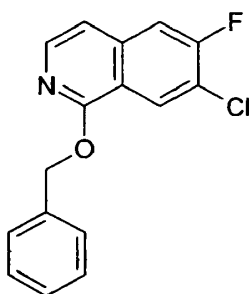
Se calentaron 2,6 g (12,0 mmol) de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (57) en 40 ml de POCl₃ a la temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriar la mezcla a la temperatura ambiente, se vertió en hielo. La disolución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para producir 2,91 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. $T_R = 2,34$ min (Método A). Masa detectada: 216,0/218,0 (M+H⁺).

7-Cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (60)

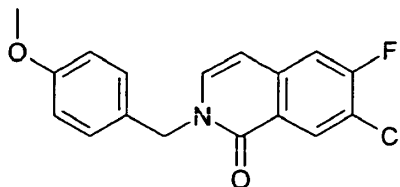


Se disolvieron 41,1 g de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (59) en 670 ml de ácido acético. Después de la adición de 148,8 g de acetato amónico, la solución se agitó a 100°C. Después de 3 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y la capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El producto bruto se cristalizó en acetato de etilo: heptano para producir 14,85 g del producto deseado. Pueden obtenerse 4,5 g más después de la evaporación y la cromatografía sobre gel de sílice de las aguas madre. El precipitado se filtró y se secó para producir 9,91 g (83%) del compuesto del título. $T_R = 1,33$ min (Método B). Masa detectada: 198,0 (M+H⁺).

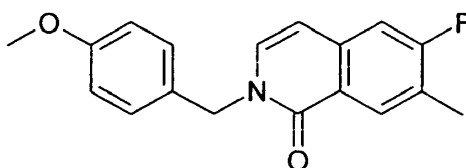
1-Benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (61)



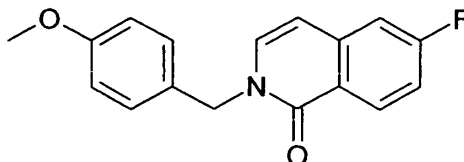
Se disolvieron 14,74 g (74,6 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (60) en 150 ml de tolueno. Después de la adición de 30,86 g (111,9 mmol) de carbonato de plata y 15,31 g (89,5 mmol) de bromuro de bencilo, la mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. La purificación final por MPLC dio 11,63 g del compuesto del título. $T_R = 2,51$ min (Método B). Masa detectada: 288,1/290,1 (M+H⁺).

7-Cloro-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (62)

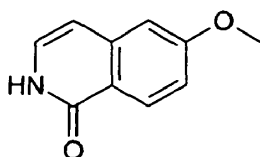
Se suspendieron 10 g de 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (60) en 100 ml de DMF. Se añadieron sucesivamente 19,75 g de carbonato de cesio y 7,55 ml de cloruro de p-metoxibencilo y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en hielo/agua y el precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 13,67 g del compuesto del título. $T_R = 1,96$ min (Método B). Masa detectada: 318,1 ($M+H^+$).

6-Fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (63)

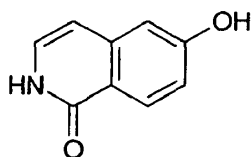
Partiendo de 3-metil-4-fluorobenzaldehído, el compuesto del título se preparó siguiendo una secuencia similar a la descrita para la 7-cloro-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (62). $T_R = 1,83$ min (Método B). Masa detectada: 298,1 ($M+H^+$).

6-Fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (64)

Partiendo de 4-fluoro benzaldehído, el compuesto del título se preparó siguiendo una secuencia similar a la descrita para 7-cloro-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (62). $T_R = 1,72$ min (Método B). Masa detectada: 284,1 ($M+H^+$).

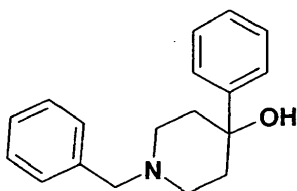
6-Metoxi-2H-isoquinolin-1-ona (65)

Se calentaron 5,2 g de 2-óxido de 6-metoxi-isoquinolina (58) en 120 ml de anhídrido acético a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se recogió en NaOH 2 M y se calentó a 100°C durante una hora más. La mezcla se dejó enfriar y el valor del pH se ajustó a 6 mediante la adición de HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo varias veces con metil-terc-butil éter y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 3,26 g del producto deseado. $T_R = 0,93$ min (Método C). Masa detectada: 176,1 ($M+H^+$).

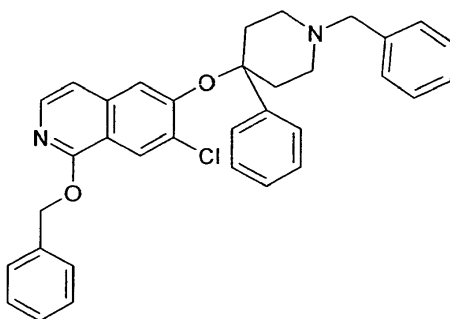
6-Hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona (66)

Se disolvieron 2,54 g de 6-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona (65) en 50 ml de diclorometano seco y a 0°C se añadieron cuidadosamente 2,74 ml de tribromuro de boro. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h y después se vertió en hielo/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 1,96 g del producto deseado.

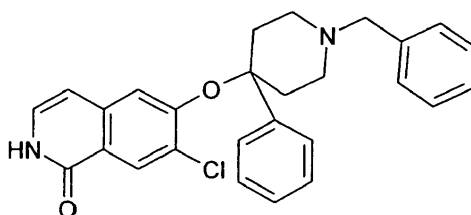
$T_R = 0,64$ min (Método C). Masa detectada: 162,2 (M+H+).

1-Bencil-4-fenil-piperidin-4-ol (67)

Una solución de cloruro de fenilmagnesio en THF (al 25%, 33 ml) se añadió a -10°C a una solución de 1-bencilpiperidona (10 g, disuelta en THF). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 4 h y se inactivó mediante la adición de una solución al 20% de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con metil terc-butil éter y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 14,3 g del producto deseado en forma de un aceite naranja. $T_R = 1,09$ min (Método B). Masa detectada: 268,1 (M+H+). 1-Benciloxi-6-(1-bencil-4-fenil-piperidin-4-iloxi)-7-cloro-isoquinolina (68)

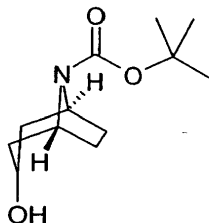


Se disolvieron 566 mg de 1-bencil-4-fenil-piperidin-4-ol (67) en 6 ml de dimetilacetamida seca. Se añadieron 48 mg de hidruro sódico (al 95%) y después de 1 h de agitación, se añadieron 580 mg de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (61), disuelta en 6 ml de dimetilacetamida seca. El transcurso de la reacción se controló por LCMS y se añadieron varias veces 50 mg de hidruro sódico hasta que no pudo observarse más conversión. Se añadieron 10 ml de agua. El precipitado resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 930 mg del producto deseado, suficientemente puro para la conversión adicional. $T_R = 1,62$ min (Método C). Masa detectada: 536,2 (M+H+).

6-(1-Bencil-4-fenil-piperidin-4-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (69)

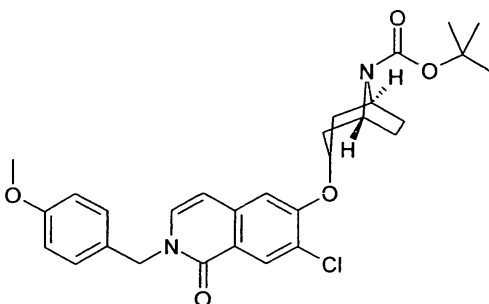
Se suspendieron 920 mg de 1-benciloxi-6-(1-bencil-4-fenil-piperidin-4-iloxi)-7-cloro-isoquinolina (68) en HCl 1 M y la mezcla se disolvió mediante la adición de metanol. Después de agitar durante una noche, la solución se diluyó con agua, se extrajo con metil terc-butil éter y la capa acuosa se liofilizó. El producto se purificó por cristalización para dar 98 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco en forma del hidrocloreto. $T_R = 1,46$ min (Método A). Masa detectada: 445,3 (M+H⁺).

Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (70)



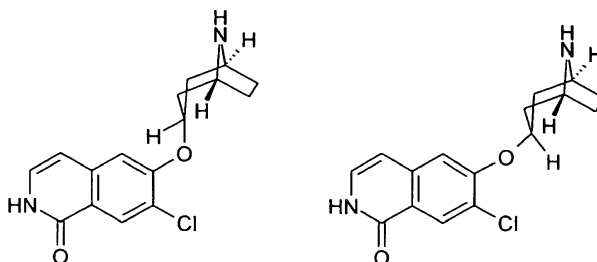
A una solución enfriada a 0°C de 2,00 g de *N*-Boc-nortropinona en 50 ml de metanol se le añadieron en porciones 672 mg de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el producto bruto se recogió en diclorometano y se trató con una solución sat. de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (70) en forma de una mezcla diastereomérica. $T_R = 1,11$ min, 1,17 min (Método C). Masa detectada: 128,0 (M-Boc+H⁺).

Éster terc-butílico del ácido 3-[7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (71)



Se suspendieron 528 mg de hidruro sódico (al 60%) en 8 ml de dimetilacetamida y se añadió gota a gota 1,00 g de éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (70), disuelto en 4 ml de dimetilacetamida. Después de 1 h, se añadieron 1,40 g de 7-cloro-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (62), disuelta en 8 ml más de dimetilacetamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Se añadieron 30 ml de agua, la suspensión resultante se extrajo tres veces con una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron. Se añadió agua y el producto en bruto se sometió a liofilización para retirar los restos de dimetilacetamida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 1,85 g del compuesto del título en forma de una mezcla de diaestereoisómeros (71). $T_R = 1,95$ min, 2,03 min (Método C). Masa detectada: 525,0 (M+H⁺).

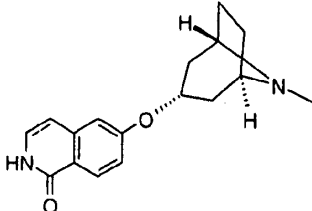
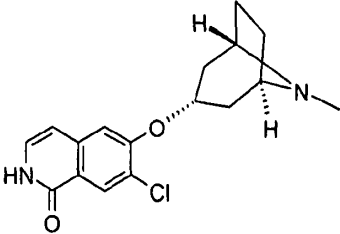
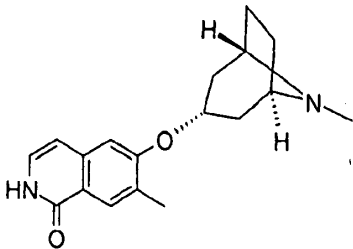
6-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (72, 73)



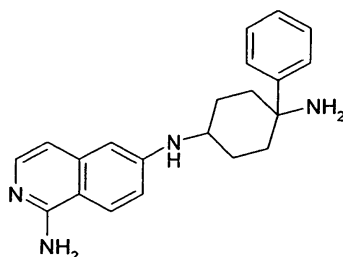
Se disolvieron 1,70 g de éster terc-butilico del ácido 3-[7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi]-8-aza- biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (71) en 6 ml de TFA y la mezcla se calentó en un horno microondas a 150°C durante 1 h. Se añadió metanol y la mezcla de reacción se evaporó. Los diastereómeros puros se obtuvieron en forma de hidrocloruros por separación de la mezcla mediante HPLC preparativa y liofilización de los residuos en HCl 2 N y agua, respectivamente. Estereoisómero 1 (72): $T_R = 0,81$ min (Método A). Masa detectada: 305,2 (M+H⁺). Estereoisómero 2 (73): $T_R = 0,88$ min (Método A). Masa detectada: 305,2 (M+H⁺), 346,2 (M-NH₃+H⁺).

Los siguientes productos se sintetizaron de una manera similar a la descrita para la síntesis de 72/73 usando el material de partida de isoquinolinona designado y tropinona como componente de aminoalcohol. Las sales de HCl de los compuestos pueden obtenerse recogiendo el producto bruto evaporado o el material cromatografiado en HCl 1 M, lavando la fase acuosa con diclorometano y sometiéndola a liofilización, seguido de recogida dos veces en agua y de nuevo liofilización, eventualmente seguido de recristalización en isopropanol.

Tabla 3

Nº Compuesto	Nombre químico	Isoquinolinona	Producto	T_R [min]	Masa [M+H] ⁺	Método
74	6-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	64		0,77	285,2	B
75	7-Cloro-6-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	62		0,99	319,1	B
76	7-Metil-6-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	63		0,85	299,1	B

N6-(4-Amino-4-fenil-ciclohexil)-isoquinolina-1,6-diamina (77)



Se disolvieron 100 mg (0,278 mmol) de éster terc-butílico del ácido (6-amino-isoquinolin-1-il)-di-carbámico en 0,5 ml de metanol. Después de la adición de tamices moleculares de 4 Å, se añadieron 56,3 mg (0,57 mmol) de trietilamina, 167 mg (2,78 mmol) de ácido acético y 241 mg (0,835 mmol) de éster terc-butílico del ácido (4-oxo-1-fenil-ciclohexil)-carbámico y la mezcla se agitó durante 1 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 52,4 mg (0,835 mmol) de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a 70°C hasta que no se observó más conversión. La solución se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaOH 1 N y una solución sat. de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto se agitó en HCl 4 N/dioxano, se evaporó, se disolvió en agua y se liofilizó para producir 2,7 mg del producto deseado en forma de su hidrocloreuro. $T_R = 2,22$ min (Método G). Masa detectada: 333,3 (M+H+).

10 Determinación de la actividad de la Rho-Quinasa

Para medir la inhibición de la Rho-cinasa, se determinaron los valores de IC_{50} de acuerdo con el siguiente protocolo:

Se adquirió ROCK II recombinante humana activa (restos 11-552 de ROCK-II humana recombinante con una señal N-terminal His6) en Upstate Ltd., Dundee, Reino Unido. El sustrato peptídico, fluoresceína-AKRRRLSSLRA-COOH, se obtuvo en JPT Peptide Technologies, Berlín, Alemania. La adenosina-5'-trifosfato (ATP), albúmina de suero bovino (BSA), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (Hepes), Brij-35 y ditiotreitól (DTT) se adquirieron en Sigma-Aldrich, Munich, Alemania. El Tris(hidroximetil)-aminometano (Tris), cloruro de magnesio, NaOH, HCl 1 M y EDTA se obtuvieron en Merck Biosciences, Darmstadt, Alemania. El inhibidor de proteasa completo procedía de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.

Los compuestos de ensayo se diluyeron a las concentraciones apropiadas en el tampón 1 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% (p/v) y DMSO al 3%). La enzima ROCK II se diluyó a una concentración de 100 ng/ ml en el tampón 2 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 2 mM y BSA al 0,02% (p/v)). El sustrato peptídico y el ATP se diluyeron a concentraciones de 3 μ M y 120 μ M, respectivamente, en el tampón 2. Se mezclaron dos μ l de la solución del compuesto con 2 μ l de la enzima diluida en una placa de microtitulación de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Alemania) y la reacción de la cinasa se inició mediante la adición de 2 μ l de la solución que contenía sustrato peptídico y ATP. Después de 60 min de incubación a 32°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 μ l de una solución que contenía Hepes 100 mM-NaOH, pH 7,4, Brij-35 al 0,015% (v/v), EDTA 45 mM y reactivo 1 recubriendo virutas al 0,227% (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). Después se detectó la fosforilación del sustrato peptídico en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como se describe por Pommereau et al. (J. Biomol. Screening 9(5), 409-416, 2004). Las condiciones de separación fueron las siguientes: Presión -1,3 psi, voltaje corriente arriba -1562 V, voltaje corriente abajo -500 V, tiempo de captación de muestra 200 ms. En cada placa se procesaron en paralelo controles positivos (tampón 1 en lugar de compuesto) y negativos (tampón 1 en lugar de compuesto y tampón 2 en lugar de ROCK II).

Los siguientes productos/compuestos se ensayaron en dicho ensayo usando la forma respectiva (sal o base libre) obtenida como en los ejemplos descritos anteriormente y se midieron las siguientes actividades.

Compuesto No.	pCI50
21	++++
22	+++++
27	++++
31	+++++
41	++++
45	+++++
48	+++++
49	++++
50	+++++

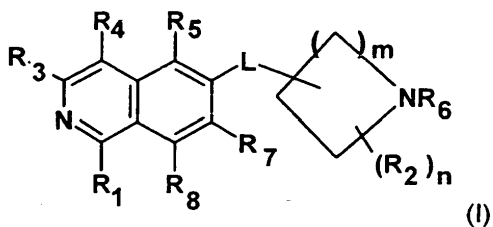
Compuesto No.	pCl ₅₀
69	++++
75	+++++
76	+++++

La actividad dada se indica como el logaritmo negativo en base diez de la Cl₅₀ (pCl₅₀) como sigue:

+:	pCl ₅₀ ≤ 3,0
++:	3,0 ≤ pCl ₅₀ < 4,0
+++	4,0 ≤ pCl ₅₀ < 5,0
++++:	5,0 ≤ pCl ₅₀ < 6,0
+++++ :	6-0 ≤ pCl ₅₀

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en el que

5 R_1 es H, OH o NH_2 .

R_2 es

R' ,

alquilo (C_7-C_8),

alquilenos (C_1-C_6)- R' ,

10 alquilenos (C_2-C_6),

alquilenos (C_2-C_6),

alquilenos (C_1-C_6)-O- R' ,

alquilenos (C_1-C_6)-CH[R']₂,

C(O)-alquilenos (C_1-C_6)- R' ,

15 alquilenos (C_1-C_6)-C(O)NH₂,

alquilenos (C_1-C_6)-C(O)NH- R' ,

alquilenos(C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo(C_1-C_6),

alquilenos (C_1-C_6)-C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]₂,

alquilenos (C_1-C_6)-C(O)N[R']₂,

20 alquilenos (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6),

C(O)O-alquilo(C_1-C_6),

C(O)OR',

C(O)-alquilo (C_1-C_6),

C(O)R',

25 C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),

	C(O)NHR',
	C(O)-NH-alqueno (C ₂ -C ₆),
	C(O)-NH-alquino (C ₂ -C ₆),
	alqueno (C ₁ -C ₆)-C(O)NH-R',
5	C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)]R',
	C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)] ₂ ,
	C(O)-alqueno (C ₁ -C ₆)-R',
	C(O)O-alqueno (C ₁ -C ₆)-R';
10	o R ₂ es alquilo (C ₁ -C ₆), con la condición de que en dicho resto alquilo al menos un hidrógeno esté sustituido con OH, OCH ₃ , COOH, COOCH ₃ , NH ₂ , NHCH ₃ , N(CH ₃) ₂ , CONH ₂ , CONHCH ₃ o CON(CH ₃) ₂ ;
	o R ₂ es un alqueno (C ₁ -C ₄) unido a la amina cíclica, donde el alqueno (C ₁ -C ₄) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.
	R ₃ es
15	H,
	halógeno,
	alquilo (C ₁ -C ₆);
	alqueno (C ₁ -C ₆)-R',
	OH,
20	O-R'',
	NH ₂ ,
	NHR'',
	NR''R'' o
	NH-C(O)-R'',
25	R ₄ es
	H,
	halógeno,
	hidroxi,
	CN,

	alquilo (C ₁ -C ₆);
	R',
	alquilen (C ₁ -C ₆)-R';
	R ₅ es
5	H,
	halógeno,
	CN,
	NO ₂ ,
	alquilo (C ₁ -C ₆);
10	alquenilo (C ₂ -C ₆),
	R',
	alquilen(C ₁ -C ₆)-arilo(C ₆ -C ₁₀),
	alquenileno (C ₂ -C ₆)-arilo (C ₆ -C ₁₀),
	alquilen(C ₁ -C ₆)-heterociclilo(C ₅ -C ₁₀),
15	CH(OH)-alquilo(C ₁ -C ₆),
	NH ₂ ,
	NH-R',
	NH-SO ₂ H,
	NH-SO ₂ -alquilo(C ₁ -C ₆),
20	NH-SO ₂ -R',
	NH-C(O)-alquilo (C ₁ -C ₆),
	NH-C(O)-R',
	C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)] ₂ ,
	C(O)OH, o
25	C(O)O-alquilo(C ₁ -C ₆);
	R ₆ es
	H,
	R',

	alquilo (C ₁ -C ₈),
	alquilen (C ₁ -C ₆)-R',
	alquilen (C ₁ -C ₆)-O-alquilo (C ₁ -C ₆),
	alquilen (C ₁ -C ₆)-O-R',
5	alquilen (C ₁ -C ₆)-CH[R'] ₂ ,
	C(O)-alquilen (C ₁ -C ₆)-R',
	alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH ₂ ,
	alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)NH-R',
	alquilen(C ₁ -C ₆)-C(O)NH-alquilo(C ₁ -C ₆),
10	alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)] ₂ ,
	alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)N[R'] ₂ ,
	alquilen (C ₁ -C ₆)-C(O)O-alquilo (C ₁ -C ₆),
	C(O)O-alquilo(C ₁ -C ₆),
	C(O)OR',
15	C(O)-alquilo (C ₁ -C ₆),
	C(O)R',
	C(O)NH-alquilo (C ₁ -C ₆),
	C(O)NHR',
	C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)]R',
20	C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)] ₂ ,
	C(O)-alquilen (C ₁ -C ₆)-R',
	C(O)O-alquilen (C ₁ -C ₆)-R';
	R ₇ es
	H,
25	halógeno,
	CN,
	N02,
	alquilo (C ₁ -C ₆);

	O-alquilo (C ₁ -C ₆),
	alquenilo (C ₂ -C ₆),
	R',
	alquenileno (C ₂ -C ₆)-arilo (C ₆ -C ₁₀),
5	alquilenos (C ₁ -C ₆)-R',
	CH(OH)-alquilo (C ₁ -C ₆),
	NH ₂ ,
	NH-R',
	NH-SO ₂ H,
10	NH-SO ₂ -alquilo (C ₁ -C ₆),
	NH-SO ₂ -R'.
	SO ₂ -NH ₂ ,
	SO ₂ -NHR',
	NH-C(O)-alquilo (C ₁ -C ₆),
15	NH-C(O)-R',
	C(O)N[alquilo (C ₁ -C ₆)] ₂ ,
	C(O)OH, o C(O)O-alquilo (C ₁ -C ₆);
	R ₈ es H, halógeno o alquilo (C ₁ -C ₆);
	n es 1, 2, 3 ó 4;
20	m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y
	L es O(CH ₂) _p , S(CH ₂) _p , S(O)(CH ₂) _p , SO ₂ (CH ₂) _p , NH(CH ₂) _p , N-alquil (C ₁ -C ₆)-(CH ₂) _p , N-cicloalquil (C ₃ -C ₆)-(CH ₂) _p , N[CO-alquil (C ₁ -C ₆)]-(CH ₂) _p o N[alquilenos (C ₁ -C ₃)-R']-(CH ₂) _p ;
	p es 0, 1, 2, 3 ó 4;
	en el que
25	R' es
	cicloalquilo (C ₃ -C ₈),
	heterociclilo (C ₅ -C ₁₀),
	arilo (C ₆ -C ₁₀);

R" es

cicloalquilo (C₃-C₈),

heterociclilo (C₅-C₁₀),

arilo (C₆-C₁₀),

5 alquilo (C₁-C₆);

alquilen (C₁-C₆)-R',

alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),

alquilen (C₁-C₆)-O-R', o

alquilen(C₁-C₆)-NR_xR_y; y

10 en el que R_x y R_y son independientemente entre sí

alquilo (C₁-C₆);

heterociclilo (C₅-C₁₀),

arilo (C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

15 alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-NH-alquilo(C₁-C₆),

alquilen(C₁-C₄)-NH[alquilo(C₁-C₆)]₂,

alquilen(C₁-C₄)-N[arilo(C₆-C₁₀)]₂, o

alquilen (C₁-C₄)-N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]₂;

20 donde en los restos R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈, el grupo alquilo, alquilen o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;

donde en los restos R₂ a R₈, los grupos alquilo o alquilen pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno;

25 en donde en los restos R₂ a R₈, arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) están sin sustituir o sustituidos una o más veces con grupos adecuados seleccionados independientemente de halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-arilo (C₆-C₁₀), COOH, COO- alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-OH, alquilen (C₁-C₆)-NH₂, alquilen (C₁-C₆)-NH- alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilen (C₂-C₆), alquilen (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-C(O)- alquilo (C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH- alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆); SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

30 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-arilo (C₆-C₁₀), NH-SO₂-heterociclilo (C₅-C₁₀), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₆),

35 arilo (C₆-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), O-arilo (C₆-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o O-alquilen (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), en donde el arilo (C₆-C₁₀) o heterociclilo (C₅-C₁₀) puede estar sustituido una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, COOH, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀), o O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀);

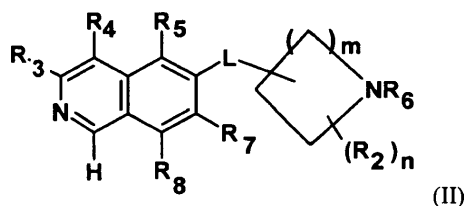
40

o en los que el grupo arilo (C_6-C_{10}) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C_1-C_4)-O, por lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno, un anillo de 5-8 miembros;

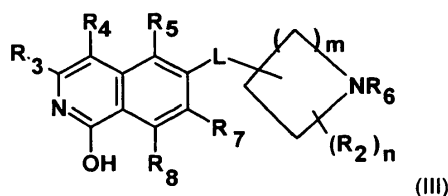
y en los que los sustituyentes arilo o heterociclilo de los grupos arilo (C_6-C_{10}) y heterociclilo (C_5-C_{10}) no pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo que contenga arilo o heterociclilo;

5 o sus formas estereoisómeras y/o tautómeras y/o sus sales, polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

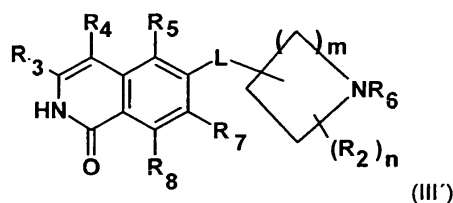
2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es H y se caracteriza por la fórmula (II)



10 3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es OH y se caracteriza por la fórmula (III)



4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que R_1 es OH y se caracteriza por la fórmula (III')



15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es NH_2 .

6. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_3 es H, halógeno, alquilen(C_1-C_4)- R' , O- R'' o NHR'' .

7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_3 es H o NHR'' .

8. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_3 es H; NH-heterociclilo (C_5-C_6) o NH-fenilo.

20 9. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R_3 es H;

10. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_8 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_4).

11. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R_8 es H, Cl, F, metilo o etilo.

12. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R_8 es H;

13. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R_4 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_6).

25 14. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R_4 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_4).

15. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R_4 es H.

16. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R_5 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), R' , NH-arilo (C_6-C_{10}), alquilen (C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) o alquilen (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10}).
17. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), R' , NH-arilo (C_6-C_{10}), alquilen (C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}) o alquilen (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10}).
- 5 18. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 17, en el que R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}), NH-arilo (C_6-C_{10}), alquil(C_1-C_2)-arilo(C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_{10}).
19. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_{10}).
- 10 20. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 19, en el que R_5 es H, halógeno, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo.
21. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 20, en el que R_5 es H, halógeno, metilo o etilo.
22. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 21, en el que R_5 es H;
23. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R_7 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), R' o alquilen(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_8).
- 15 24. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 23, en el que R_7 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_1-C_4), fenilo, ciclopropilo o heteroarilo (C_5-C_6).
25. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 24, en el que R_7 es H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, fenilo, nitrilo, ciclopropilo, tienilo o vinilo.
26. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 25, en el que R_7 es H, flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.
- 20 27. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 26, en el que R_7 es H;
28. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 27, en el que m es 2, 3 ó 4.
29. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 28, en el que m es 3.
30. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 29, en el que R_2 es
- 25 R' , alquilo (C_7-C_8), alquilenlo (C_1-C_6)- R' , alquenilo (C_2-C_6), alquilenlo (C_1-C_6)- $C(O)NH_2$, alquilenlo (C_1-C_6)- $C(O)NH-R'$, alquilenlo (C_1-C_6)- $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6), alquilenlo (C_1-C_6)- $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂, alquilenlo (C_1-C_6)- $C(O)N$ [R']₂; alquilen (C_1-C_6)- $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6), $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6), $C(O)NHR'$, $C(O)-NH$ -alquenilo (C_2-C_6), $C(O)-NH$ -alquilenlo (C_2-C_6), $C(O)-NH$ -alquilenlo (C_1-C_6)- R' , $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)] R' , $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂, $C(O)$ -alquilenlo (C_1-C_6)- R' , $C(O)O$ -alquilenlo (C_1-C_6)- R' ;
- 30 o R_2 es alquilo (C_1-C_6), con la condición de que en dicho resto alquilo al menos un hidrógeno esté sustituido con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;
- o R_2 es un alquilenlo (C_1-C_4) unido a la amina cíclica, donde el alquilenlo (C_1-C_4) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.
31. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 30, en el que R_2 es
- 35 R' ,
- alquilenlo (C_1-C_6)- R' ,
- alquenilo (C_2-C_6),
- alquilen (C_1-C_6)- $C(O)NH_2$,
- alquilen (C_1-C_6)- $C(O)NH-R'$,
- 40 alquilenlo (C_1-C_6)- $C(O)NH$ -alquilo(C_1-C_6),
- $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6),
- $C(O)NHR'$,

- C(O)-NH-alqueno (C₂-C₆),
 C(O)-NH-alquino (C₂-C₆),
 alqueno (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 o R₂ es alquilo (C₁-C₃), con la condición de que en dicho resto alquilo al menos un hidrógeno esté sustituido con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;
 o R₂ es un alqueno (C₁-C₄) unido a la amina cíclica, donde el alqueno (C₁-C₄) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.
- 5 **32.** Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 31, en el que R₂ es
- 10 R',
 alqueno (C₁-C₆)-R',
 alqueno (C₂-C₆),
 alqueno (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 alqueno(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 15 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)NHR',
 C(O)-NH-alquino (C₂-C₆),
 alqueno (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 20 o R₂ es un alqueno (C₁-C₂) unido a la amina cíclica, donde el alqueno (C₁-C₂) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.
- 33.** Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 32, en el que n es 1, 2 ó 3.
34. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 33, en el que n es 1, ó 2.
35. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 34, en el que n es 1.
- 25 **36.** Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 35, en el que
- R₆ es
 H,
 alquilo (C₁-C₆);
 R',
 30 alqueno (C₁-C₄)-arilo (C₅-C₁₀),
 alqueno (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 alqueno(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 alqueno (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
 alqueno(C₁-C₄)-C(O)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 35 alqueno(C₁-C₄)-C(O)-arilo(C₆-C₁₀),
 alqueno (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 alqueno(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 alqueno (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),

C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)R',
 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, o
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-R'.

37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en el que R₆ es

H,
 alquilo (C₁-C₆);
 heterociclilo (C₅-C₁₀),
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀),
 C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), o
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀):

38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en el que

R₆ es

H,
 alquilo (C₁-C₆);
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 heterociclilo (C₅-C₁₀),
 arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 5 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀),
 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 10 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), o
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀).

39. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en el que

15 R₆ es
 H,
 alquilo (C₁-C₆);
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 arilo (C₆-C₁₀),
 20 alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄),
 C(O)-alquilo (C₁-C₆),
 25 C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀),
 C(O)-alquilen (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), o
 C(O)-alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀).

40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en el que

30 R₆ es
 H;
 alquilo (C₁-C₆),
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈);
 35 alquilen (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido una o más veces
 con alquilo (C₁-C₄);

alquilenio (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀) donde el arilo está sin sustituir o sustituido una o más veces con halógeno, alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄), SO₂-alquilo (C₁-C₄) o SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂.

41. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en el que R₆ es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈).

5 42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en el que R₆ es H, alquilo (C₁-C₆) sin sustituir o cicloalquilo (C₃-C₈) sin sustituir.

43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en el que R₆ es H.

44. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 43, en el que m es 3 y L está unido en la posición 3 o en la posición 4 del anillo de piperidina.

10 45. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44, en el que m es 3 y L está unido en la posición 4 del anillo de piperidina.

46. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45, en el que L es S(CH₂)_p, S(O)(CH₂)_p o SO₂(CH₂)_p.

15 47. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45, en el que L es NH(CH₂)_p o N-alquil (C₁-C₆)-(CH₂)_p.

48. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45, en el que L es O(CH₂)_p.

49. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 48, en el que p es 0.

50. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R₁ es H u OH;

20 R₂ es R', alquilo (C₇-C₈), alquilenio (C₁-C₆)-R', alquilenilo (C₂-C₆), alquilenio (C₁-C₆)-C(O)NH₂, alquilenio (C₁-C₆)-C(O)NH-R', alquilenio (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), alquilenio (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilenio (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂; alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)NHR', C(O)-NH-alquilenilo (C₁-C₆), C(O)-NH-alquilenilo (C₂-C₆), C(O)-NH-alquilenio (C₁-C₆)-R', C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]R', C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilenio (C₁-C₆)-R',

25 C(O)O-alquilenio (C₁-C₆)-R';

o R₂ es alquilo (C₁-C₆), con la condición de que en dicho resto alquilo al menos un hidrógeno esté sustituido con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;

30 o R₂ es un alquilenio (C₁-C₄) unido a la amina cíclica, donde el alquilenio (C₁-C₄) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.

R₃ es H, halógeno, alquilen(C₁-C₄)-R', O-R'' o NHR'';

R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

R₅ es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, CN, alquilenilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀), NH-arilo (C₆-C₁₀), alquilenio (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heterociclilo (C₅-C₁₀) o alquilenio (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀);

35 R₆ es H, R', alquilo (C₁-C₈), alquilenio (C₁-C₆)-R', alquilenio (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilenio (C₁-C₆)-O-R', alquilenio (C₁-C₆)-CH[R']₂, alquilenio (C₁-C₆)-C(O)NH₂, alquilenio (C₁-C₆)-C(O)NH-R', alquilenio (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₄)]₂, alquilenio (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂; C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilenio (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)-alquilenio (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o C(O)-alquilenio (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀);

40 R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆) o R';

R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

m es 2, 3 ó 4;

n es 1, 2 ó 3,

L es $O(CH_2)_p$, $S(CH_2)_p$, $NH(CH_2)_p$ o N-alquil $(C_1-C_6)-(CH_2)_p$, y

p es 0, 1 ó 2.

5 51. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R_1 es H u OH;

R_2 es R' , alquileo $(C_1-C_6)-R'$, alqueno (C_2-C_6) , alquileo $(C_1-C_6)-C(O)NH_2$, alquileo $(C_1-C_6)-C(O)NH-R'$, $C(O)-NH$ -alqueno (C_2-C_6) , alquileo $(C_1-C_6)-C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6) , $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6) , $C(O)NHR'$, $C(O)-NH$ -alquileo $(C_1-C_6)-R'$,

10 o R_2 es alquilo (C_1-C_3) , con la condición de que en dicho resto alquilo al menos un hidrógeno esté sustituido con OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ o $CON(CH_3)_2$;

o R_2 es un alquileo (C_1-C_4) unido a la amina cíclica, donde el alquileo (C_1-C_4) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.

15 R_3 es H, halógeno o NHR'' , en el que R'' se define como más arriba;

R_4 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_4) ;

R_5 es H, alquilo (C_1-C_6) , halógeno, alqueno (C_2-C_4) , arilo (C_6-C_{10}) , alquileo (C_1-C_6) -arilo (C_6-C_{10}) o heterociclilo (C_5-C_{10}) ;

20 R_6 es H, cicloalquilo (C_3-C_8) , alquilo (C_1-C_8) , alquilen $(C_1-C_3)-R'$, $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6) , $C(O)$ -alquilo (C_1-C_6) , $C(O)$ -cicloalquilo (C_3-C_8) , $C(O)$ -heterociclilo (C_5-C_{10}) , $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6) , $C(O)N$ [alquilo $(C_1-C_6)]_2$, $C(O)$ -alquilen (C_1-C_6) -cicloalquilo (C_3-C_8) , $C(O)$ -alquilen (C_1-C_6) -heterociclilo (C_5-C_{10}) , o

$C(O)$ -alquileo (C_1-C_6) -arilo (C_6-C_{10}) ;

R_7 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6) , O-alquilo (C_1-C_6) , alqueno (C_2-C_6) o R' ;

R_8 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_6) ;

25 m es 2, 3 ó 4;

n es 1, 2 ó 3;

L es $O(CH_2)_p$, $S(CH_2)_p$ o $NH(CH_2)_p$, y

p es 0 ó 1.

52. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

30 R_1 es H u OH;

R_2 es

R' ,

alquileo $(C_1-C_6)-R'$,

- alquenilo (C₂-C₆),
- alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
- alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
- C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
- 5 C(O)NHR',
- C(O)-NH-alquilenilo (C₂-C₆),
- alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
- 10 o R₂ es un alquilen (C₁-C₂) unido a la amina cíclica, donde el alquilen (C₁-C₂) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente de la amina cíclica y forma, junto con átomos de carbono de la amina cíclica, un segundo anillo de 4-8 miembros.
- R₃ es H, NH-heteroarilo (C₅-C₆) o NH-fenilo;
- R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);
- R₅ es H, alquilo (C₁-C₄), halógeno, alquenilo (C₂-C₄), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₂)-arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₆);
- 15 R₆ es H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₈), alquilen (C₁-C₃)-R'; C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀), C(O)-alquilen (C₁-C₃)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o C(O)-alquilen (C₁-C₃)-arilo (C₆-C₁₀);
- R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), fenilo, ciclopropilo o heteroarilo (C₅-C₆);
- 20 R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);
- m es 3;
- n es 1; y
- L es O, NH o S.
53. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo de
- 25 2-Metil-éster de 1-terc-butil éster del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-1,2-dicarboxílico,
- Éster terc-butílico del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-2-o-tolilcarbamoil-piperidina-1-carboxílico,
- o-Tolilamida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
- Isobutil-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
- 3-Metoxi-bencilamida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico (11),
- 30 2-Cloro-bencilamida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico (12),
- Fenetil-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
- (3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
- (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,

- (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2R,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidina-2-carboxílico,
 (furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-2-carboxílico,
 (3-metoxi-propil)-amida del ácido 2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-2-carboxílico,
 (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-2-carboxílico,
 5 prop-2-inilamida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-2-carboxílico,
 fenetil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-2-carboxílico,
 2-cloro-bencilamida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-2-carboxílico,
 isobutil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-2-carboxílico,
 (4-etil-fenil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico ,
 10 ((R)-1-fenil-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico ,
 (furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico,
 (2-metoxi-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico,
 (3-metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico,
 15 (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico,
 (prop-2-inilamida) del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico,
 2-metil éster de terc-butil éster del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ,
 éster terc-butílico del ácido (2S,4R)-2-(4-etil-fenilcarbamoil)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico,
 (4-etil-fenil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidin-2-carboxílico,
 20 (furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidin-2-carboxílico,
 (2-Metoxi-etil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (3-Metoxi-propil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 25 (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (4-Etil-fenil)-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 Fenetil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 2-Cloro-bencilamida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 Isobutil-amida del ácido (2S,4S)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-2-carboxílico,
 30 3-Metoxi-bencilamida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-3-carboxílico,
 (2-Metoxi-etil)-amida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-3-carboxílico,
 o-Tolilamida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-3-carboxílico,
 Isobutil-amida del ácido (3S,4R)-4-(isoquinolin-6-ilamino)-pirrolidina-3-carboxílico,
 6-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-isoquinolina, o
 35 6-(1-bencil-4-fenil-piperidin-4-iloxi)-7-cloro-isoquinolina,
 o sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

54. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo de

6-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

5 7-Cloro-6-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

7-Metil-6-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, o

N6-(4-Amino-4-fenil-ciclohexil)-isoquinolina-1,6-diamina,

o sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 **55.** El uso de al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según una de las reivindicaciones 1 a 54, para producir un medicamento.

15 **56.** Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según una de las reivindicaciones 1 a 54 para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos tromboticos, accidente cerebrovascular, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis o desarrollo y progresión de cánceres.

20 **57.** Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, excipientes y vehículos tolerados fisiológicamente y, cuando sea apropiado, aditivos adicionales y/u otros ingredientes activos.

25