

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 067**

51 Int. Cl.:  
**C07D 217/24** (2006.01)  
**A61K 31/472** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06776307 .8**  
96 Fecha de presentación: **20.07.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1912949**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE CICLOHEXILAMINA ISOQUINOLONA COMO INHIBIDORES DE LA RHO-QUINASA.**

30 Prioridad:  
**26.07.2005 EP 05016153**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.01.2012**

73 Titular/es:  
**SANOFI**  
**174, Avenue de France**  
**75013 Paris, FR**

72 Inventor/es:  
**PLETTENBURG, Oliver;**  
**HOFMEISTER, Armin;**  
**KADEREIT, Dieter;**  
**BRENDEL, Joachim y**  
**LOEHN, Matthias**

74 Agente: **de 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).

ES 2 372 067 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclohexilamina isoquinolona como inhibidores de la Rho-quinasa

La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoquinolona e isoquinolina como se describe en las reivindicaciones, a su preparación y a su uso en el tratamiento y/o 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 la 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 quinasa Rho. Se conocen dos isoformas, la quinasa Rho 1 y la quinasa 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 quinasa Rho 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 (EPOC, 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 arterial periférica oclusiva (EAPO) (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), vasoespasmo 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 (Chellaiiah, 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 inhibidor sobre la quinasa Rho y/o sobre la fosforilación mediada por la quinasa 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 quinasa 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

obstruktiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos tromboticos, accidente cerebrovascular, vasoespasma 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.

El documento WO 01/64238 describe derivados de isoquinolina-5-sulfonamida opcionalmente sustituidos con un grupo heterocíclico unido a  $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$ , a  $-(CH_2)_{0-6}-S-(CH_2)_{0-6}-$  o a  $-(CH_2)_{0-6}$  útiles como agentes neuroprotectores.

El documento WO 2004/106325 (Schering AG) describe profármacos del inhibidor de la quinasa Rho fasudil que lleva un grupo éter o éster en la posición 1 del anillo de isoquinolina.

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 producidas por *Helicobacter pylori* tales como por ejemplo gastritis, cáncer o úlceras; 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.

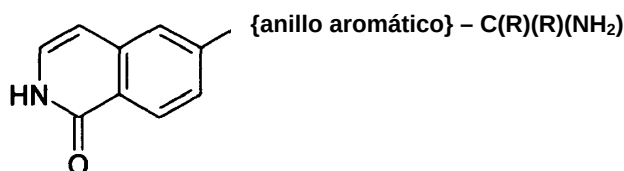
Yoshida et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) describen la 6-benciloxi-isoquinolina para el tratamiento de infecciones causadas por *Helicobacter pylori*.

El documento US 5.480.883 describe genéricamente como inhibidores del receptor de EGF y/o PDGF 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  $Z-CH_2$ , donde Z puede ser O,  $R_1$  es hidrógeno o alquilo, Ar I puede ser, entre otros, una isoquinolona opcionalmente sustituida y Ar II puede ser, entre otros, ciclohexilo opcionalmente sustituido.

El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardiacas, apoplejía, insuficiencia cardiaca congestiva, etc., derivados de isoquinolona que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo  $(CR^eR^f)_pOR^{43}$  en donde p puede ser cero y  $R^{43}$  es, por ejemplo, un resto cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ) opcionalmente sustituido con  $NR^{51}R^{52}$ , donde  $R^{51}$  y  $R^{52}$  pueden ser hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ) etc.; o  $R^{43}$  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.

El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardiacas, apoplejía, insuficiencia cardiaca congestiva etc., derivados de isoquinolina que pueden estar sustituidos con hidroxilo en la posición 1 y que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo  $(CR^eR^f)_pOR^{43}$  en donde p puede ser cero y  $R^{43}$  es, por ejemplo, un resto cicloalquilo( $C_3-C_{10}$ ) opcionalmente sustituido con  $NR^{51}R^{52}$ , en donde  $R^{51}$  y  $R^{52}$  pueden ser hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), etc.; o  $R^{43}$  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.

El documento WO 03/053330 (Ube) describe derivados de isoquinolona de la fórmula

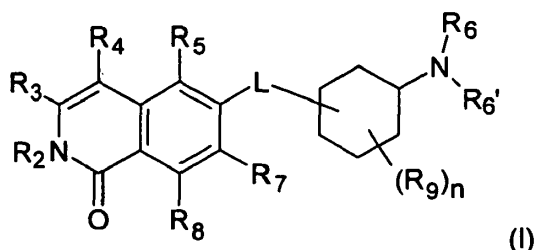


como inhibidores de la Rho quinasa.

El documento EP 1 541 559 A1 (Asahi Kasei) describe derivados de isoquinolina sustituidos en 5 útiles para inhibir la fosforilación de la cadena ligera reguladora de la miosina.

El documento EP 1 403 255 A1 (Sumitomo) describe derivados de indazol como inhibidores de la Rho-quinasa.

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



en donde  $R_2$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ), [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-R', [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-O-alquilo( $C_1-C_6$ ), [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-O-R', [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-NH<sub>2</sub>, [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-CH[R']<sub>2</sub>, [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-C(O)-R', [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-C(O)NH-R', o [alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-C(O)N[R']<sub>2</sub>;

$R_3$  es H, halógeno, CN, alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilenos( $C_1-C_6$ )-R', OH, O-R'', NH<sub>2</sub>, NHR'', NR''R'' o NH-C(O)-R'',

$R_4$  es H, halógeno, hidróxido, CN, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), alquilenos( $C_1-C_6$ )-R';  $R_5$  es H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilenos( $C_1-C_6$ ), alquilenos( $C_2-C_6$ ), R', alquilenos( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), alquilenos( $C_2-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), alquilenos( $C_1-C_6$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), NH<sub>2</sub>, NH-R', NH-SO<sub>2</sub>H, NH-SO<sub>2</sub>-alquilo( $C_1-C_6$ ), NH-SO<sub>2</sub>-R', NH-C(O)-alquilo( $C_1-C_6$ ), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)O-alquilo( $C_1-C_6$ );

$R_6$  y  $R_6'$  son independientemente entre sí H, R', alquilo( $C_1-C_8$ ), alquilenos( $C_1-C_6$ )-R', alquilenos( $C_1-C_6$ )-O-alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilenos( $C_1-C_6$ )-O-R', alquilenos( $C_1-C_6$ )-CH[R']<sub>2</sub>, alquilenos( $C_1-C_6$ )-C(O)-R', alquilenos( $C_1-C_6$ )-C(O)NH<sub>2</sub>, alquilenos( $C_1-C_6$ )-C(O)NH-R' o alquilenos( $C_1-C_6$ )-C(O)N[R']<sub>2</sub>;

$R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo( $C_1-C_6$ ), O-alquilo( $C_1-C_6$ ), O-[alquilenos( $C_1-C_6$ )]<sub>0-1</sub>-R', alquilenos( $C_2-C_6$ ), R', alquilenos( $C_2-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), alquilenos( $C_1-C_6$ )-R', NH<sub>2</sub>, NH-R', NH-SO<sub>2</sub>H, NH-SO<sub>2</sub>-alquilo( $C_1-C_6$ ), NH-SO<sub>2</sub>-R', SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NHR', NH-C(O)-alquilo( $C_1-C_6$ ), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)O-alquilo( $C_1-C_6$ );

$R_9$  es halógeno o alquilo( $C_1-C_6$ );

$n$  es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

$L$  es O u O-alquilenos( $C_1-C_6$ );

donde R' es cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ) o arilo( $C_6-C_{10}$ ); y

R'' es cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilenos( $C_1-C_6$ )-R', alquilenos( $C_1-C_6$ )-O-alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilenos( $C_1-C_6$ )-O-R' o alquilenos( $C_1-C_6$ )-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>; y

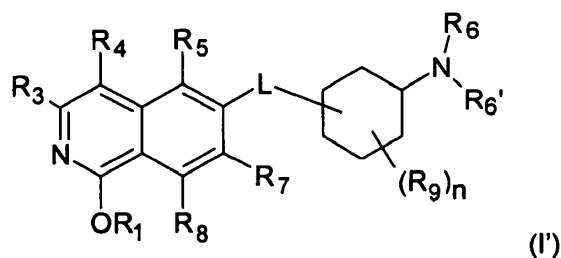
donde  $R_x$  y  $R_y$  son independientemente entre sí alquilo( $C_1-C_6$ ), heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ), alquilenos( $C_1-C_4$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), alquilenos( $C_1-C_4$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), alquilenos( $C_1-C_4$ )-NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilenos( $C_1-C_4$ )-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, alquilenos( $C_1-C_4$ )-N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]<sub>2</sub>, o alquilenos( $C_1-C_4$ )-N[heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]<sub>2</sub>; y

donde en los restos  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  y  $R_8$  un átomo de hidrógeno del grupo alquilo o alquilenos puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub> o CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o un grupo alquilo o alquilenos puede estar halogenado una o más veces;

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

En otra realización de un compuesto de fórmula (I) en los restos  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  y  $R_8$  un átomo de hidrógeno del grupo alquilo o alquilenos puede estar opcionalmente sustituido con OH, F, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub> o CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Las formas estereoisoméricas de los derivados de isoquinolona de fórmula (I) incluyen los derivados de isoquinolina tautomérica 1-hidróxido-sustituida correspondientes de fórmula (I')



donde R<sub>1</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

[alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>),

C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)-alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

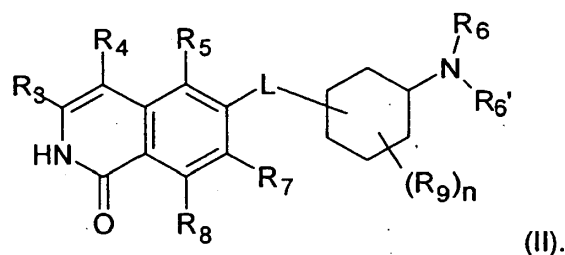
5 C(O)-[alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),

C(O)-[alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), o

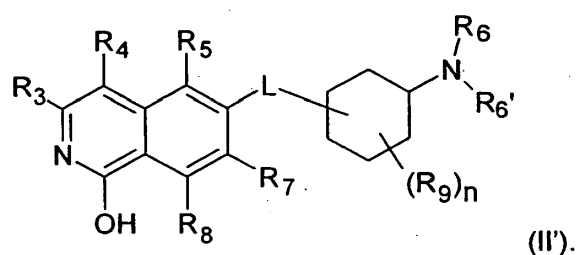
C(O)-[alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), y

donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, n y L son como se han definido anteriormente.

10 En una realización preferida, R<sub>2</sub> en el compuesto de fórmula (I) es H, y de esta manera, el compuesto se caracteriza por un compuesto de fórmula (II)

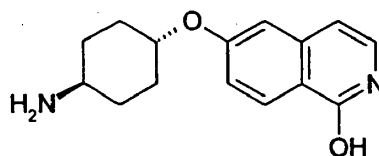


En una realización adicional preferida, R<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula (I') es H, y de esta manera, el compuesto se caracteriza por un compuesto de fórmula (II')

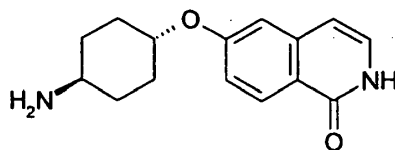


15 Los compuestos (II) y (II') son formas tautoméricas entre sí.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula



es una forma tautómera del compuesto de la fórmula



Las siguientes realizaciones preferidas se refieren a los compuestos de fórmulas (I), (I'), (II) y (II'):

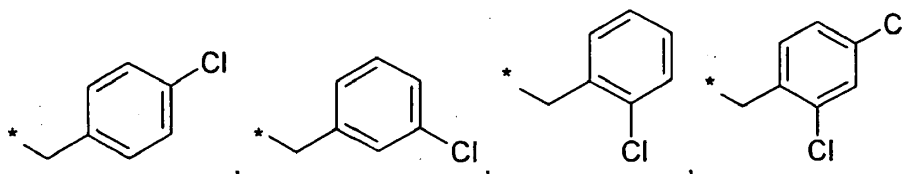
R<sub>3</sub> es preferiblemente H, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-R', O-R'' o NHR''. Más preferiblemente, R<sub>3</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o NHR''. Aún más preferiblemente, R<sub>3</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) o NH-fenilo, especialmente preferiblemente R<sub>3</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH-heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) que contiene uno o más átomos de N o NH-fenilo. Más especial y preferiblemente, R<sub>3</sub> es H.

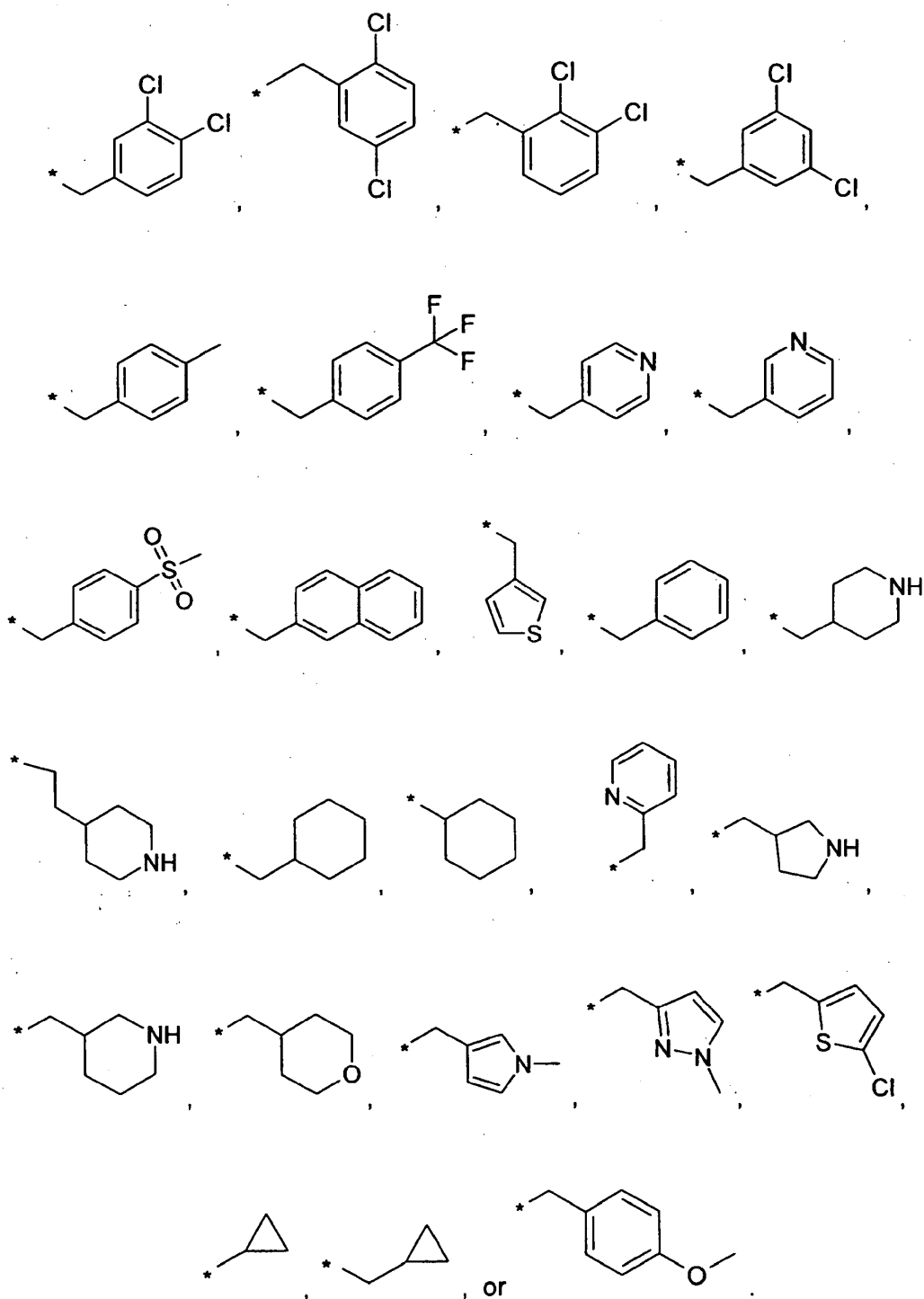
Preferiblemente, R<sub>4</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R'. Más preferiblemente, R<sub>4</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R'. En una realización adicional preferida, R<sub>4</sub> es H, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>). Aún más preferiblemente, R<sub>4</sub> es H, halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Especial y preferiblemente, R<sub>4</sub> es H, halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Más especialmente preferido, R<sub>4</sub> es H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Más especial y preferiblemente, R<sub>4</sub> es H.

Preferentemente, R<sub>5</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R', NH-aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R'. Más preferiblemente, R<sub>5</sub> es H, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R', NH-aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R'. En una realización adicional preferida, R<sub>5</sub> es H, halógeno, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), NH-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>). Aún más preferiblemente, R<sub>5</sub> es H, halógeno, fenilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroarilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>). Especialmente preferido, R<sub>5</sub> es H, halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Más especialmente preferido, R<sub>5</sub> es H o halógeno. Aún más especial y preferiblemente, R<sub>5</sub> es H.

Preferiblemente, R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> son independientemente entre sí H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>). En una realización más preferida, R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> son independientemente entre sí H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>). En una realización más preferida, R<sub>6</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), y R<sub>6'</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>). En una realización aún más preferida, R<sub>6</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sub>6'</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>). En una realización incluso aún más preferida, R<sub>6</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sub>6'</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) en el que heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno, o es alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) en el que arilo está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) especialmente CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>, O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) especialmente O-CH<sub>3</sub>, o SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) especialmente SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> o SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>. En una realización aún más preferida, R<sub>6</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sub>6'</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>). En una realización aún más preferida, R<sub>6</sub> es H y R<sub>6'</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>). Especialmente preferido, R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> son H.

Como ejemplos para estas realizaciones, R<sub>6</sub> o R<sub>6'</sub> son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-metil-butilo, 2-metil-propilo, butilo, pentilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en





5

10

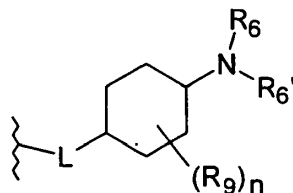
Preferiblemente,  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo( $C_1-C_6$ ), O-alquilo( $C_1-C_6$ ), alqueno( $C_2-C_6$ ),  $R'$  o alqueno( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo( $C_3-C_8$ ). Más preferiblemente,  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo( $C_1-C_4$ ), O-alquilo( $C_1-C_4$ ), alqueno( $C_2-C_4$ ), fenilo, cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), alqueno( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) o heteroarilo( $C_5-C_6$ ). Incluso más preferiblemente,  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ), O-alquilo( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo( $C_3-C_6$ ). Lo más preferiblemente,  $R_7$  es H, halógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) y  $R_8$  es H. Especialmente preferido,  $R_7$  y  $R_8$  son H.

Preferiblemente,  $R_9$  es halógeno o alquilo( $C_1-C_4$ ). Más preferiblemente,  $R_9$  es Cl, F, metilo o etilo.

15 Preferiblemente,  $n$  es 0, 1, 2 ó 3. Más preferiblemente,  $n$  es 0 ó 1. Aún más preferiblemente,  $n$  es 0.

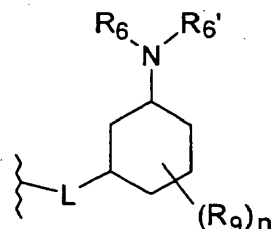
El grupo enlazador L puede unirse al anillo ciclohexilo en cualquier posición mediante un átomo de carbono del anillo ciclohexilo y por lo tanto puede formar el estereoisómero cis o el estereoisómero trans de un compuesto de acuerdo con la invención.

En una realización preferida, L se une a la posición 4 del anillo ciclohexilo



5

L se une a la posición 3 del anillo ciclohexilo



en todas sus formas estereoisoméricas.

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

- 10 Preferiblemente, L es O-metileno, O-etileno u O. Más preferiblemente, L es O-metileno, O-etileno o más preferiblemente O unido a la posición 4 del anillo ciclohexilo.

Más preferiblemente, L es O.

- 15 En las realizaciones preferidas de la presente invención, uno o más o todos los grupos contenidos en los compuestos de fórmula (I) o (I') pueden tener independientemente entre sí cualquiera de las definiciones preferidas, más preferidas o aún más preferidas de los grupos especificados anteriormente o una cualquiera o algunas de las denotaciones que se incluyen por las definiciones de los grupos y que se han especificado anteriormente, todas las combinaciones de definiciones preferidas, más preferidas o aún más preferidas y/o las denotaciones específicas que son un objeto de la presente invención. Además, con respecto a todas las realizaciones preferidas, la invención incluye los compuestos de fórmula (I) o (I') en todas las formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las relaciones, y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

Una realización preferida de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), (I'), (II) o (II') donde

R<sub>3</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R, OH, O-R", NH<sub>2</sub>, o NHR";

R<sub>4</sub> es H, halógeno, hidrox, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R';

- 25 R<sub>5</sub> es H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-R', NH-SO<sub>2</sub>H, NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-SO<sub>2</sub>-R', NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub>' son independientemente entre sí H, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-R', alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CH[R']<sub>2</sub>, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NH<sub>2</sub>, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NH-R' o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)N[R']<sub>2</sub>;

- 30 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R', NH<sub>2</sub>, NH-R', NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-SO<sub>2</sub>-R', SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NHR', NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>9</sub> es halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 0, 1 ó 2; y



L es O u O-alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R', R'', Rx y Ry son como se han definido anteriormente;

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

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), (I'), (II) o (II') donde

5 R<sub>3</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-R' o NHR'';

R<sub>4</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-R';

R<sub>5</sub> es H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquileo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-R', NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(O)N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub>' son independientemente entre sí H, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R';

10 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquileo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquileo(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R', NH-R', NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sub>9</sub> es halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 0 ó 1; y

L es O u O-metileo;

15 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R', R'', Rx y Ry son como se han definido anteriormente;

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

Una realización más preferida de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), (I'), (II) o (II') donde

R<sub>3</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-R' o NHR'';

R<sub>4</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-R';

20 R<sub>5</sub> es H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R, alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquileo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), NH-R';

R<sub>6</sub> es H, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>6</sub>' es H, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R';

25 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquileo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquileo(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R', NH-R', NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sub>9</sub> es halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

n es 0; y

L es O;

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R', R'', Rx y Ry son como se han definido anteriormente;

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

En otra realización más preferida de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), (I'), (II) o (II') donde

R<sub>3</sub> es H, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>4</sub> es H, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>5</sub> es H, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 R<sub>6</sub> es H, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>),

R<sub>6</sub>' es H, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alquileo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R';

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sub>9</sub> es halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

n es 0; y

L es O;

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R', son como se han definido anteriormente;

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

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 las denotaciones específicas que se incluyen en sus definiciones y se han especificado anteriormente.

10 La expresión sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmulas (I) y (I') se refiere tanto a sus sales orgánicas como a sus sales inorgánicas como se describe 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 fisiológicamente aceptables a partir de compuestos de fórmulas (I) y (I') que son capaces de formar sales, incluyendo sus formas estereoisoméricas, se realiza de manera conocida per se. Los compuestos de la fórmula (I) formen 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) o (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.

20 Las sales con un anión fisiológicamente inaceptable tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato también están dentro del marco de la invención como intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para el uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo in vitro.

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I') en forma de sus racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros y a sus diastereómeros y mezclas de los mismos.

30 Si los radicales o sustituyentes pueden aparecer más de una vez en los compuestos de fórmula (I) o (I'), entonces todos ellos pueden, independientemente entre sí, tener el significado establecido y ser iguales o diferentes.

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 Todas las referencias a "compuesto(s) de fórmula (I)" o a "compuesto(s) de fórmula (I') que se muestran a continuación en este documento se refieren a compuesto(s) de fórmulas (I) o (I') como se ha descrito anteriormente, y a sus sales fisiológicamente aceptables, solvatos como se describe en este documento.

45 Se entiende que el término alquilo y los sustituyentes alquileo correspondientes son un resto hidrocarbonado que puede ser lineal, es decir de cadena lineal, o ramificado y que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, respectivamente, cuando sea aplicable. 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(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-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 pueden estar – si no se indica de otra forma – halogenados una o más veces, por ejemplo los grupos alquilo pueden estar fluorados, por ejemplo perfluorados. Ejemplos de grupos alquilo halogenados son CF<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub> o -O-(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-.

Son grupos alqueno, 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.

Son grupos alquínico, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo.

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

Los grupos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 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.

- 5 Un grupo arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 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<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) preferido es fenilo.

- 10 Un grupo heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) significa un sistema anular mono- o bicíclico que comprende, aparte de carbono, uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, 1, 2 o 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<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) pueden ser (1) aromáticos [= grupos heteroarilo] o (2) saturados o (3) mixtos aromáticos/saturados.

- 15 Los grupos heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) adecuados incluyen acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofurilo, benzomorfolinilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, furanilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cromen-2-onilo, cinnolinilo, 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 (benzoimidazolilo), 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, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, prolinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridonilo, piridooxazoles, piridoimidazoles, piridotiazoles, 25 piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 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.

- 30 Pueden darse sustituciones en restos heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) en átomos de carbono libres o en átomos de nitrógeno.

Son ejemplos preferidos de restos heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, tienilo, benzofurilo, quinolinilo, tetrazolilo y triazolilo.

- 35 Los grupos arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) están sin sustituir o, a menos que se indique otra cosa, sustituidos una o más veces con grupos adecuados seleccionados independientemente entre halógeno, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), COOH, COO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CON[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OH, alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, alquilenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-C(O)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), O-C(O)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), SO<sub>2</sub>N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); S-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), S-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), SO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), SO-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), SO-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), SO<sub>2</sub>-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), SO<sub>2</sub>-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), SO<sub>2</sub>-NH-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), SO<sub>2</sub>-NH-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), SO<sub>2</sub>-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)] [alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)], SO<sub>2</sub>-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)] [alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)], SO<sub>2</sub>-N[alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-N[alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)]<sub>2</sub>, C(NH)(NH<sub>2</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-C(O)-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-C(O)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), NH-C(O)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), NH-C(O)-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-C(O)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), NH-C(O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-C(O)-NH-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), NH-C(O)-NH-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-SO<sub>2</sub>-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), NH-SO<sub>2</sub>-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-C(O)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), N[alquilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)]-

arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) pueden estar sustituido hasta 3 veces con halógeno OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOH, C(O)O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CONH<sub>2</sub>, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), O-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); o en los que el arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) está sustituido vicinalmente por un grupo O-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-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(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) no pueden estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo o heterociclilo.

Si están sustituidos, los sustituyentes preferidos para grupos arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) son alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), O-fenilo, C(O)O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)OH, C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, C(O)N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), donde el grupo arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) puede estar sustituido adicionalmente con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o puede estar vicinalmente sustituido con un grupo O-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O mediante el cual se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno. Sustituyentes más preferidos para alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) sin halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) especialmente CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>, O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) especialmente O-CH<sub>3</sub>, o SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) especialmente SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> o SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>.

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 arilalquilenos. Son ejemplos de grupos arilalquilenos, que también pueden no estar sustituidos o estar sustituidos en el subgrupo arilo así como en el subgrupo alquilenos, bencilo, 1-feniletileno, 2-feniletileno, 3-fenilpropileno, 4-fenilbutileno, 1-metil-3-fenil-propileno.

Si están sustituidos, los sustituyentes preferidos para grupos heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) son alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-fenilo, halógeno, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub> o arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), donde el grupo arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) puede estar sustituido adicionalmente con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o puede estar vicinalmente sustituido con un grupo O-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O mediante el cual se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno. Sustituyentes más preferidos para grupos heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) son alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno.

Los sustituyentes generales y preferidos de grupos arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) pueden combinarse con las definiciones generales y preferidas de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, n y L como se ha descrito anteriormente.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus formas estereoisoméricas para uso como agentes farmacéuticos (o medicamentos), al uso de los compuestos de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus formas estereoisoméricas para la producción de agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la Rho-quinasa y/o la fosforilación mediada por la Rho-quinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, es decir para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), 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 (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, ictus, 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.

El tratamiento y/o prevención de enfermedades en el ser humano es una realización preferida pero también se pueden tratar con los compuestos de la presente invención animales de sangre caliente tales como gatos, perros, ratas, caballos etc.

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

- 5 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.

- 15 Las preparaciones farmacéuticas según la invención se preparan de una manera conocida per se y con la que estará familiarizado el especialista en la técnica, usándose vehículos inorgánicos y/u orgánicos y/o aditivos inertes farmacéuticamente aceptables además del (de los) compuesto(s) de la fórmula (I) o (I') y/o su(s) sales fisiológicamente aceptables y/o su(s) formas estereoisoméricas así como su(s) profármacos. 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, políoles 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, políoles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Son vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Las preparaciones farmacéuticas normalmente contienen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de fórmula (I) o (I') y/o de sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus formas estereoisoméricas. La cantidad de ingrediente activo de fórmulas (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus formas estereoisoméricas en las preparaciones farmacéuticas es normalmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg.

- 30 Además de los principios activos de fórmulas (I) o (I') y/o de sus sales fisiológicamente aceptables y/o de sus formas estereoisoméricas y de las sustancias vehículo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener uno o más aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, agentes potenciadores de sabor, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto retardante, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de fórmula (I) y/o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus profármacos.
- 35 En el caso de que una preparación farmacéutica contenga dos o más compuestos de las fórmulas I y/o (I'), la selección de los compuestos individuales se puede dirigir a 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 las fórmulas (I) o (I') permite un gran control sobre las propiedades biológicas y fisicoquímicas de los compuestos, y por lo tanto permite seleccionar dichos compuestos deseados.
- 40 Además, aparte de por lo menos un compuesto de las fórmulas (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus formas estereoisoméricas, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más de otros principios terapéutica o profilácticamente activos.

- 45 Cuando se usan los compuestos de las fórmulas (I) o (I'), la dosis puede variar dentro de unos límites amplios, y como es habitual y conocido por el médico, debe ajustarse a las condiciones individuales en cada caso individual. 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
- 50 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
- 55 puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

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

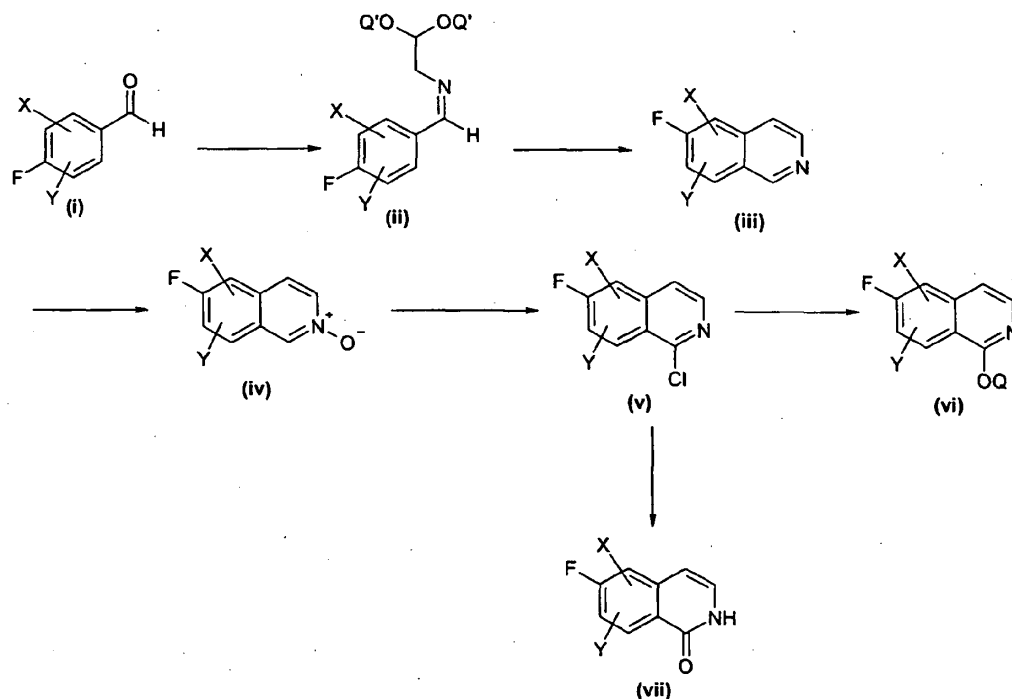
- 60 Se entiende que las modificaciones que no afectan sustancialmente a la actividad de las diferentes realizaciones de esta invención están incluidas dentro de la invención descrita en la presente memoria.

Los compuestos de la fórmula (I) o (I') se pueden preparar según los compuestos de ejemplo siguientes sin limitar el alcance de las reivindicaciones.

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, a continuación puede realizarse una conversión en una sal fisiológicamente aceptable o un profármaco de un compuesto de las fórmulas (I) o (I') por procesos conocidos.

En general, se prepara una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de la fórmula (I) o (I') o un producto intermedio y, si se desea, el producto se purifica a continuación por procesos habituales conocidos por los especialistas 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).

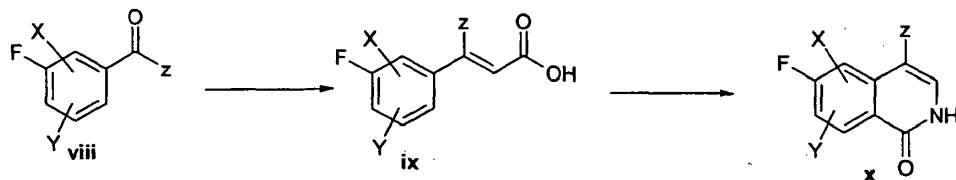
Pueden sintetizarse isoquinolinonas mediante una diversidad de métodos. Los siguientes esquemas generales ilustran algunas rutas posibles para obtener isoquinolinonas, pero sin limitar la presente invención.



Esquema 1

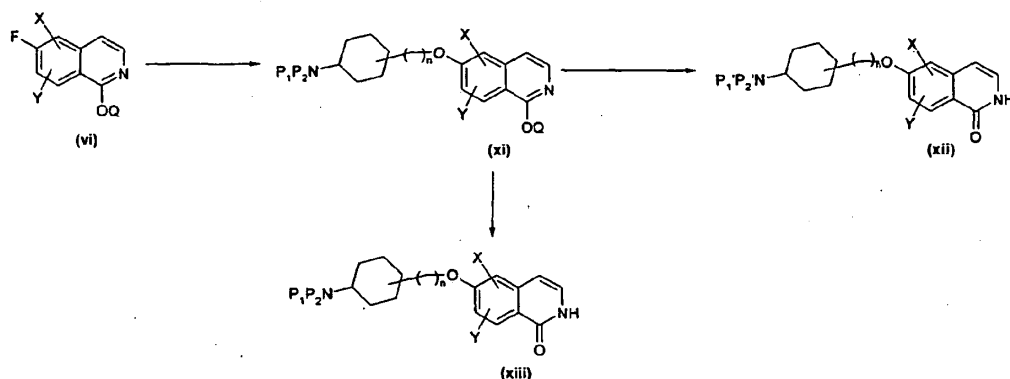
Un aldehído adecuadamente sustituido, por ejemplo sustituido con X o Y que son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxi o haluro unido en una posición adecuada, puede hacerse reaccionar con un compuesto adecuado tal como, por ejemplo, un acetal de aminoacetaldehído en un disolvente tal como THF, cloroformo o tolueno mediante catálisis ácida con ácido toluenosulfónico u otro ácido apropiado para dar la imina (ii) donde Q' puede ser, por ejemplo, metilo o etilo, que a su vez puede ciclarse mediante distintos métodos para dar la isoquinolina (iii). Por ejemplo, esto puede realizarse con catálisis con ácido de Lewis mediante ácidos de Lewis adecuados tales como tetracloruro de titanio, haluros ferrosos, haluros de aluminio, etc., a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a 100°C o reduciendo la imina a la amina correspondiente por acción de un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico, convirtiendo la amina en una amida o sulfonamida por reacción con un cloruro de ácido adecuado y posteriormente por ciclación a la isoquinolina por acción de un ácido de Lewis apropiado. Después, la isoquinolina (iii) puede convertirse por sí misma en el N-óxido correspondiente (iv) por acción de un agente oxidante adecuado tal como peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico u otros a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada. Después, el N-óxido (iv) puede convertirse en el derivado de 1-cloro-isoquinolina (v) haciéndolo reaccionar con un reactivo tal como oxiclورو de fósforo en presencia o no de pentacloruro de fósforo. Después, el derivado (v) puede convertirse a su vez en derivados de 1-alcóxido adecuados

haciéndolo reaccionar con diversos alcoholes Q-OH tales como metanol, etanol o alcohol bencílico en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico y en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, dimetilacetamida u otros. Como alternativa, (v) puede convertirse directamente en el derivado de isoquinolinona (vii) por reacción con un reactivo tal como acetato amónico.



Esquema 2

Como alternativa, pueden obtenerse isoquinolinas por reacción de fluorobencenos 3-formilados o acilados (viii), donde z es, por ejemplo, H o alquilo tal como metilo o etilo, con un reactivo tal como trietilfosono acetato en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico para dar el éster de ácido cinnámico correspondiente, que posteriormente se escinde por acción de una base adecuada tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio en un disolvente adecuado para liberar el ácido (ix). Después, (ix) puede convertirse en el cloruro de ácido correspondiente por métodos bien conocidos, que puede transferirse en la azida de ácido por reacción con azida sódica en un disolvente adecuado tal como éter, cloroformo o acetona en presencia o no de agua. Después, la azida correspondiente puede convertirse en la isoquinolinona (x) haciéndola reaccionar en un disolvente adecuado tal como difenilmetano o difenil éter a la temperatura adecuada.



Esquema 3

Las 6-fluoro-isoquinolonas obtenidas anteriormente, por ejemplo (vi), pueden hacerse reaccionar con aminoalcoholes sustituidos P<sub>1</sub> / P<sub>2</sub> adecuados en los que P<sub>1</sub> / P<sub>2</sub> son, independientemente entre sí, por ejemplo, hidrógeno, alquilo o un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc o ftaloílo, en presencia de una base tal como DBU, carbonato de cesio o hidruro sódico para dar los derivados sustituidos con los alcoxi correspondientes (xi). Finalmente, esta conversión puede realizarse en etapas anteriores de la síntesis (por ejemplo, haciendo reaccionar un intermedio adecuado). Se entiende que esto puede requerir en algunos casos protección de isoquinolonas no protegidas sobre el nitrógeno u oxígeno del resto isoquinolona por métodos adecuados, tal como reacción con haluros de alquilo o bencilo adecuadamente sustituidos en presencia de una base.

Los productos tales como (xi) obtenidos por este método pueden liberarse después o, si está presente una funcionalidad amino adecuada, hacerse reaccionar con aldehídos o cetonas adecuadas en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado y en presencia de un agente de eliminación de agua, tal como tamices moleculares o un ortoéster adecuado. Este grupo amino puede tener que liberarse en una etapa inicial, por ejemplo mediante la retirada con ácido de grupos Boc.

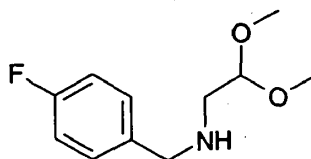
En caso de uso de isoquinolonas protegidas, se requiere la escisión de los grupos de protección usados para liberar la isoquinolona deseada (xii). Esta liberación, sin embargo, puede realizarse antes o después de la etapa de aminación reductora, dependiendo de la naturaleza del aldehído/cetona usado y del grupo de protección usado.

Los derivados de isoquinolona tales como (xii) pueden obtenerse como bases libres o como diversas sales tales como, por ejemplo, hidroclozuros, hidrobromuros, fosfatos, trifluoroacetatos, sulfatos o fumaratos. Las sales obtenidas pueden convertirse en la base libre correspondiente sometiénolas a cromatografía de intercambio iónico o por ejemplo por tratamiento acuoso alcalino y posterior extracción con disolventes orgánicos adecuados tales como por ejemplo metil-terc-butil-éter, cloroformo, acetato de etilo o mezclas de isopropanol/diclorometano y la posterior evaporación a sequedad.

Los métodos generales para la preparación de derivados de isoquinolona que se han descrito anteriormente pueden adaptarse fácilmente a la preparación de los compuestos de la fórmula (I) o (I'). En los siguientes ejemplos, la preparación de los compuestos de la presente invención se muestra con más detalle.

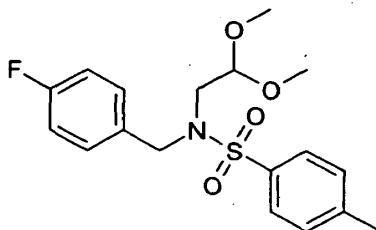
Por consiguiente, los siguientes ejemplos son parte de y pretenden ilustrar, pero sin limitación, la presente invención.

#### (2,2-Dimetoxi-etil)-(4-fluoro-bencil)-amina (1)



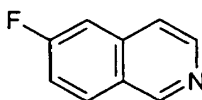
Se disolvieron 12,4 g de 4-fluorobenzaldehído en 100 ml de tolueno y la mezcla se hizo reaccionar con 10,5 g de 2-aminoacetaldehído dimetilacetal y 1,90 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato durante dos horas en un aparato Dean Stark. La solución se dejó enfriar, se extrajo con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se disolvió en 100 ml de etanol. Se añadieron en porciones 1,89 g de borohidruro sódico. La agitación se continuó durante una noche. Para el tratamiento, se añadió ácido acético hasta que no se pudo observar desprendimiento de gas alguno. Después, la disolución se evaporó a sequedad, se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se extrajo con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto en bruto obtenido (20 g) se utilizó para reacciones adicionales sin purificación.  $T_R = 0,86$  min (Método B). Masa detectada: 182,1 (M-OMe<sup>-</sup>), 214,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### N-(2,2-Dimetoxi-etil)-N-(4-fluoro-bencil)-4-metil-benceno-sulfonamida (2)



Se disolvieron 20 g de (2,2-dimetoxi-etil)-(4-fluoro-bencil)-amina (1) en 120 ml de diclorometano. Se añadieron 20 ml de piridina. Se añadió gota a gota a 0°C una solución de 23,8 g de cloruro del ácido p-toluenosulfónico en diclorometano. La reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se continuó agitando hasta que se completó la conversión. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 2 M, dos veces con bicarbonato sódico y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó a sequedad y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir 22,95 g del compuesto 2 en forma de un aceite naranja.  $T_R = 1,71$  min (Método C). Masa detectada: 336,1 (M-OMe<sup>-</sup>).

#### 6-Fluoro-isoquinolina (3)

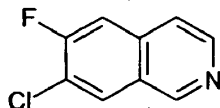


Se suspendieron 41,6 g de  $AlCl_3$  en 400 ml de diclorometano. Se añadió una solución de 22,95 g de N-(2,2-dimetoxi-etil)-N-(4-fluoro-bencil)-4-metil-bencenosulfonamida (2) en 150 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La agitación se continuó a la temperatura ambiente durante una noche, la solución se vertió sobre hielo, la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y después las capas orgánicas combinadas se extrajeron dos veces con bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio,



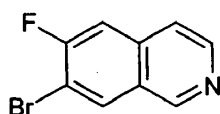
se evaporó a sequedad y el producto bruto obtenido (8,75 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 2,74 g del compuesto (**23**).  $T_R = 0,30$  min (Método C). Masa detectada: 148,1 ( $M+H^+$ ).

#### 7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina (**4**)



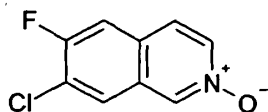
- 5 Partiendo de 3-cloro-4-fluoro-benzaldehído, el compuesto del título se preparó mediante la misma secuencia de reacción que se usó para la síntesis de 6-fluoro-isoquinolina (**3**).  $T_R = 0,77$  min (Método A). Masa detectada: 182,1/184,1 ( $M+H^+$ ).

#### 7-Bromo-6-fluoro-isoquinolina (**92**)



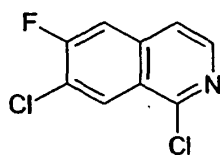
- 10 Partiendo de 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído, el compuesto del título se preparó mediante la misma secuencia de reacción que se usó para la síntesis de 6-fluoro-isoquinolina (**3**).  $T_R = 0,91$  min (Método B). Masa detectada: 226,0/228,0 ( $M+H^+$ ).

#### 2-Óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (**5**)



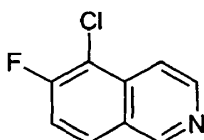
- 15 Se disolvieron 25 g (137,7 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (**4**) en 500 ml de diclorometano. A temperatura ambiente, se añadieron 50,9 g (206,5 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (al 70%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consiguió la conversión completa. Para el tratamiento, el precipitado se retiró por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó dos veces con una solución de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio 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 ( $M+H^+$ ).
- 20

#### 1,7-Dicloro-6-fluoro-isoquinolina (**6**)



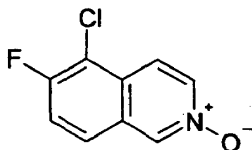
- 25 Se calentaron 2,6 g (12,0 mmol) de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (**5**) en 40 ml de  $POCl_3$  a la temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriar la mezcla a la temperatura ambiente, se vertió en hielo. La disolución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio 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 ( $M+H^+$ ).

#### 5-Cloro-6-fluoro-isoquinolina (**7**)



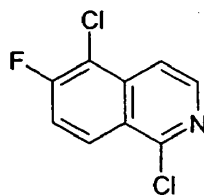
Se disolvieron 7,0 g (38,1 mmol) de 6-fluoroisoquinolina (**3**) en 60 ml de ácido sulfúrico concentrado. A 0 °C se añadieron 10,18 g de N-clorosuccinimida. Después de 1 h se añadieron otros 5,2 g de N-clorosuccinimida y la disolución se calentó a 50°C. Se añadieron sucesivamente dos porciones más de 5,2 g de N-clorosuccinimida y la agitación se continuó a 50°C hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se ajustó a pH 10 mediante la adición de hidróxido sódico. El precipitado se retiró por filtración, se disolvió en diclorometano y se lavó con hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 4,04 g de 5-cloro-6-fluoro-isoquinolina (**7**) en forma del trifluoroacetato.  $T_R = 0,97$  min (Método A). Masa detectada: 182,0/184,0 ( $M+H^+$ ).

10 **2-Óxido de 6-cloro-6-fluoro-isoquinolina (8)**



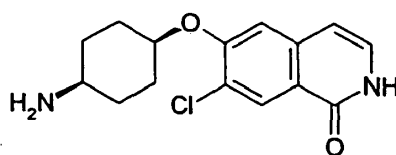
Partiendo de trifluoroacetato de 5-cloro-6-fluoro-isoquinolina (**7**), se obtuvo el compuesto del título siguiendo el método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (**5**).  $T_R = 0,90$  min (Método C). Masa detectada: 198,1/200,1 ( $M+H^+$ ).

15 **1,5-Dicloro-6-fluoro-isoquinolina (9)**

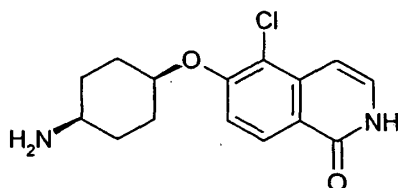


Se convirtió 2-óxido de 5-cloro-6-fluoro-isoquinolina (**8**) en el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para la síntesis de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (**6**). El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de heptano/acetato de etilo).  $T_R = 1,70$  min (Método C). Masa detectada: 216,0/218,0 ( $M+H^+$ ).

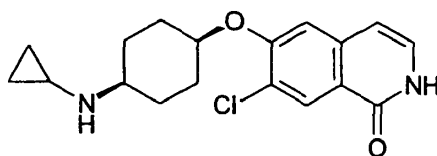
20 **6-(cis-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (10)**



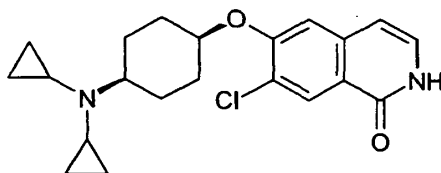
Se disolvieron 2,19 g (10,2 mmol) de éster terc-butílico del ácido *cis*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico en 20 ml de dimetil acetamida. Se añadieron 814 mg (20,4 mmol) de hidruro sódico (al 60%) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió una solución de 2,0 g (9,26 mmol) de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (**6**) en 5 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadieron 2,0 g (18,5 mmol) de alcohol bencílico y 740 mg (18,5 mmol) de hidruro sódico (al 60%). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y durante 30 minutos a 80°C para conseguir la conversión completa. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con agua. Después del secado sobre sulfato de magnesio, la capa orgánica se evaporó para formar 4,44 g del intermedio bruto éster terc-butílico del ácido *cis*-[4-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico. El intermedio se disolvió en metanol y se trató con HCl 2 N a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 d, la mezcla de reacción se ajustó a pH alcalino mediante la adición de hidróxido sódico. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se agitó en etanol. La filtración y la evaporación del filtrado produjeron un material sólido, que se purificó por HPLC preparativa. El trifluoroacetato obtenido se disolvió en HCl 2 N. La liofilización final dio 433 mg del compuesto del título en forma del hidrocloreto.  $T_R = 0,89$  min (Método B). Masa detectada: 293,2/295,2 ( $M+H^+$ ).

**6-(*cis*-4-Amino-ciclohexiloxi)-5-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (11)**

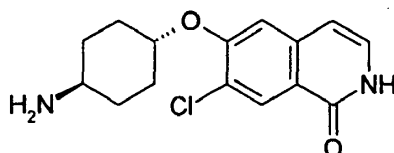
Partiendo de éster terc-butílico del ácido *cis*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico y 1,5-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (**9**), se preparó el compuesto del título como hidrocloreto siguiendo la ruta descrita para hidrocloreto de 6-(*cis*-4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-isoquinolin-1-ol (**10**).  $T_R = 1,04$  min (Método B). Masa detectada: 293,1/295,1 ( $M+H^+$ ).

**5 7-Cloro-6-(*cis*-4-ciclopropilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (12)**

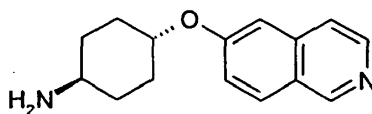
y

**7-Cloro-6-(*cis*-4-diciclopropilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (13)**

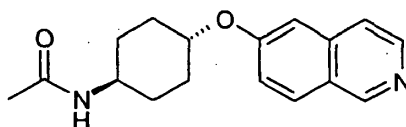
- 10 Se disolvieron 100 mg (0,3 mmol) de hidrocloreto de 6-(*cis*-4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (**10**) en 10 ml de metanol. Se añadieron 54,5 mg (0,54 mmol) de trietilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron tamices moleculares recién secados, 159,3 mg (2,66 mmol) de ácido acético, 104,6 mg (0,6 mmol) de (1-etoxi-ciclopropoxi)trimetilsilano y 56,5 mg (0,9 mmol) de cianoborohidruro sódico y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadieron 5 equivalentes de (1-etoxi-ciclopropoxi)-trimetilsilano, seguido de 2 equivalentes de cianoborohidruro sódico. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaOH 2N y agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente y la purificación por HPLC preparativa, se obtuvieron 4,5 mg de 7-cloro-6-(*cis*-4-ciclopropilamino-ciclohexiloxi)-isoquinolin-1-ol-trifluoroacetato (**12**) como trifluoroacetato y 16 mg de 7-cloro-6-(*cis*-4-diciclopropilamino-ciclohexiloxi)-isoquinolin-1-ol-trifluoroacetato (**13**) como trifluoroacetato.  $T_R$  (**12**) = 1,05 min (Método A). Masa detectada: 333,2/335,2 ( $M+H^+$ ).  $T_R$  (**13**) = 1,15 min (Método B). Masa detectada: 373,1/375,1 ( $M+H^+$ ).

**6-(*trans*-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-isoquinolin-1-ol (14)**

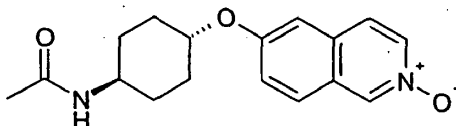
- 25 Partiendo de éster terc-butílico del ácido *trans*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico y 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (**6**), se preparó el compuesto del título como hidrocloreto siguiendo la ruta descrita para hidrocloreto de 6-(*cis*-4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-isoquinolin-1-ol (**10**).  $T_R = 1,08$  min (Método B). Masa detectada: 293,2/295,2 ( $M+H^+$ ).

**trans-4-(Isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (15)**

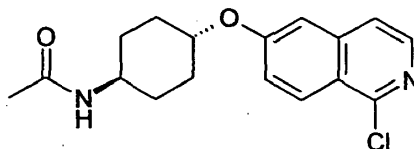
Se disolvieron 6,1 g (53 mmol) de 4-amino-ciclohexanol en 50 ml de dimetilacetamida y se añadieron 4,24 g (106 mmol) de hidruro sódico (al 60%) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos en una atmósfera de argón, se añadió una solución de 6,49 g (35,3 mmol) de hidrocloreto de 6-fluoro-isoquinolina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Para el tratamiento, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para producir 8,64 g del producto bruto, que se usó sin purificación adicional.  $T_R = 0,77$  min (Método B). Masa detectada: 243,1 ( $M+H^+$ ).

**trans-N-[4-(Isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (16)**

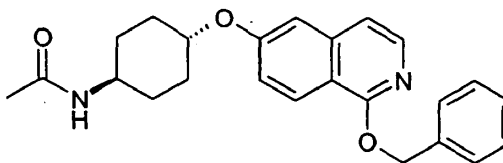
Se disolvieron 8,4 g (34,7 mmol) de 4-(isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (15) en 100 ml de diclorometano/piridina (4:1). Se añadió una solución de 3,27 g (41,6 mmol) de cloruro de acetilo en 10 ml de diclorometano a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la solución se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de lavar dos veces con HCl 2 N, el producto se transfirió a la fase acuosa. Las capas de HCl se ajustaron a pH alcalino mediante la adición de NaOH sólido y se extrajeron tres veces con diclorometano. El secado de las capas orgánicas con sulfato de magnesio y la evaporación del disolvente dieron 7,69 g del producto bruto. Después de la cromatografía sobre gel de sílice, se aislaron 4,48 g del compuesto del título.  $T_R = 0,87$  min (Método A). Masa detectada: 285,2 ( $M+H^+$ ).

**trans-N-[4-(2-Oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (17)**

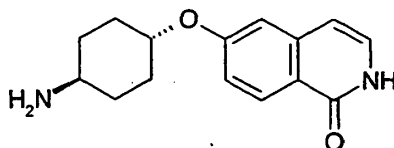
Partiendo de N-[4-(isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (16) se obtuvo el compuesto del título siguiendo el método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5).  $T_R = 1,01$  min (Método A). Masa detectada: 301,2 ( $M+H^+$ ).

**trans-N-[4-(1-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (18)**

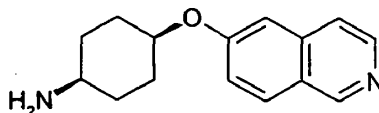
Se convirtió N-[4-(2-oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (17) en el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa.  $T_R = 1,49$  min (Método B). Masa detectada: 319,1/321,1 ( $M+H^+$ ).

**trans-N-[4-(1-Benciloxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (19)**

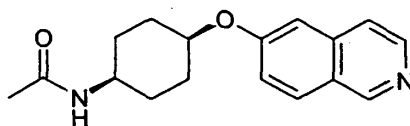
- 5 Se disolvieron 975 mg (3,06 mmol) de N-[4-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (**18**) en 20 ml de dimetilacetamida y se añadieron 992 mg (9,17 mmol) de alcohol bencilico. Después de la adición de 367 mg (9,17 mmol) de hidruro sódico (al 60%), la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y durante 1 h a 80°C. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó tres veces con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. La purificación final por HPLC preparativa produjo 680 mg del compuesto del título.  $T_R = 1,75$  min (Método B). Masa detectada: 391,2 ( $M+H^+$ ).

**trans-6-(4-Amino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (20)**

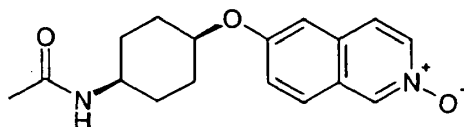
- 10 Se calentaron 680 mg (1,74 mmol) de N-[4-(1-benciloxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (**19**) en HCl 2 N en un autoclave a 120°C hasta que se consiguió la conversión completa. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa. Las fracciones del producto se evaporaron y se disolvieron en HCl 2 N. Después de la liofilización, podrían obtenerse 182 mg del compuesto del título en forma del hidrocloreuro.  $T_R = 0,97$  min (Método B). Masa detectada: 259,2 ( $M+H^+$ ).

**cis-4-(Isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (21)**

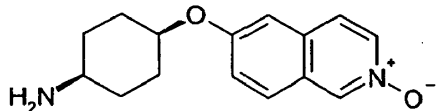
Partiendo de hidrocloreuro de 6-fluoro-isoquinolina y *cis*-4-amino-ciclohexanol se preparó el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para el compuesto (**15**).  $T_R = 0,64$  min (Método B). Masa detectada: 243,2 ( $M+H^+$ ).

**cis-N-[4-(Isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (22)**

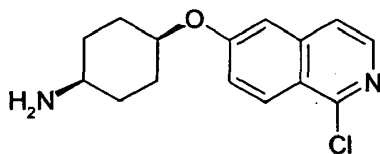
- 20 Partiendo de *cis*-4-(isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (**21**) se preparó el compuesto del título siguiendo en protocolo descrito para el compuesto (**16**).  $T_R = 0,90$  min (Método B). Masa detectada: 285,1 ( $M+H^+$ ).

**cis-N-[4-(2-Oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (23)**

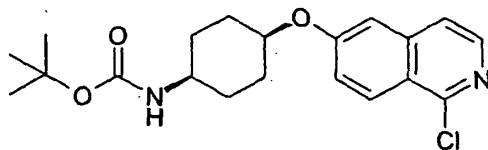
- 25 Partiendo de *cis*-N-[4-(isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (**22**) se obtuvo el compuesto del título siguiendo el método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5).  $T_R = 0,80$  min (Método C). Masa detectada: 301,2 ( $M+H^+$ ).

**cis- 4-(2-Oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (24)**

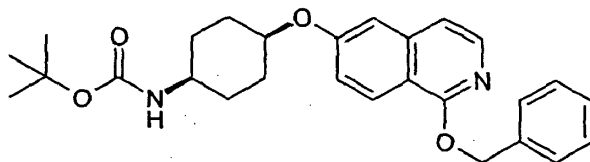
2,43 g (8,1 mmol) de cis-N-[4-(2-oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (**23**) se llevan a reflujo en 50 ml de 2-N HCl durante 16 h. La evaporación del disolvente proporcionó 2,46 g del compuesto del título (producto bruto) como una sal HCl.  $T_R = 0,59$  min (Método C). Masa detectada: 517.3; 259.2; 130,2 [(2M+H<sup>+</sup>), (M+H<sup>+</sup>), 1/2(M+H<sup>+</sup>)].

**cis-4-(1-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (25)**

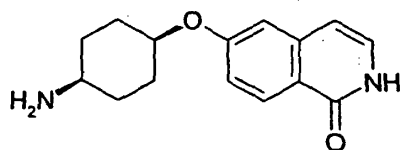
Se calentaron 2,46 g de cis- 4-(2-oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (**24**, producto bruto) a 100 °C en 20 ml de POCl<sub>3</sub>. Después de 1 h la mezclase enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. La disolución acuosa se lleva a un pH alcalino mediante adición de hidróxido de sodio y se extrae tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 1,14 g del compuesto del título como un producto bruto, que se usó sin purificación adicional.  $T_R = 0,90$  min (Método C). Masa detectada: 277.1/279.2 (M+H<sup>+</sup>).

**Éster terc-butílico del ácido cis-[4-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico (26)**

1,14 g de cis-4-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (**25**, producto bruto) se disolvieron en 20 ml de diclorometano. A una solución a 0°C, se le añadieron 1,17 g (5,35 mmol) de dicarbonato de dterc-butilo en 5 ml de diclorometano y la disolución se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la disolución se lavó con agua. se secó y evaporó, para proporcionar 1,65 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional.  $T_R = 1,77$  min (Método C). Masa detectada: 377.1/379.1 (M+H<sup>+</sup>).

**Éster terc-butílico del ácido cis-[4-(1-benciloxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico (27)**

Partiendo del éster terc-butílico del ácido cis- [4-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico (**26**, producto bruto) se preparó el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para *trans*-N-[4-(1-benciloxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (**19**). La cromatografía final en HPLC preparativa proporcionó una mezcla del producto deseado y el derivado parcialmente desprotegido que tiene un grupo amino libre.  $T_R = 2,01$  min (Método C). Masa detectada: 449,2 (M+H<sup>+</sup>).

**cis-6-(4-Amino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (28)**

5 El compuesto del título se preparó agitando el éster terc-butílico del ácido cis-[4-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico (**27**) a temperatura ambiente en metanol/HCl 2 N (1:1). Después de la conversión completa, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa. El trifluoroacetato obtenido se convirtió en el hidrocloreuro correspondiente por disolución del compuesto en HCl 2 N y evaporación del disolvente. Después de la disolución del residuo en agua y la liofilización, el producto deseado (HCl-sal) se aisló como un sólido sin color.  $T_R = 0,75$  min (Método B). Masa detectada: 259,2 ( $M+H^+$ ).

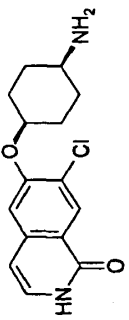
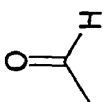
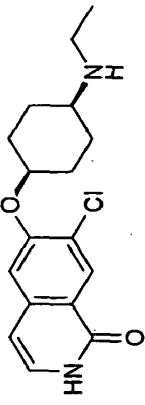
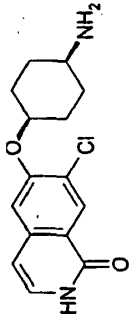
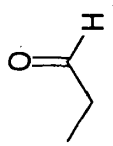
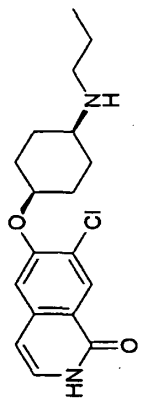
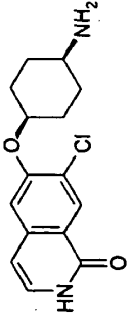
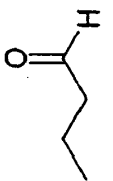
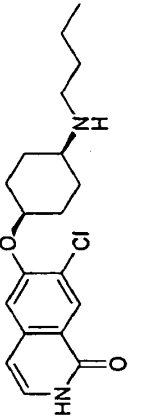
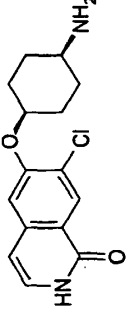
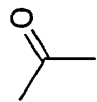
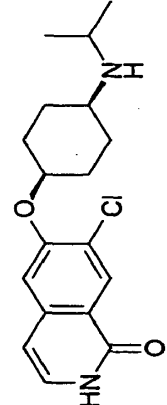
**Procedimiento general A para la reacción de aminación reductora:**

10 0,243 mmol de la unidad estructural de la amina (hidrocloreuro), 0,243 mmol del aldehído y 0,365 mmol de trietilamina se agitaron en 3 ml de  $HC(OMe)_3$  durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a  $-10^\circ C$  y se añaden 1,75 ml de una solución de DMF recién preparada que contenía 1,215 mmol de  $NaHB(OAc)_3$  y 1,215 mmol de HOAc. La agitación se continúa a  $-10^\circ C$  durante 30 min y después la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente y se deja a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 0,5 ml de agua y la mezcla se evaporó, se disolvió en DMF y los productos mono- y bis-alkilados, si se obtuvieron, se purificaron mediante HPLC preparativa.

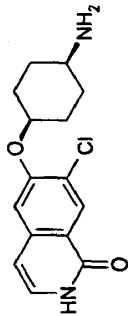
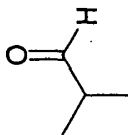
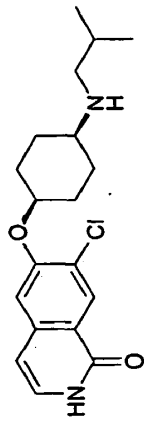
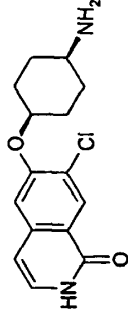
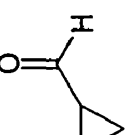
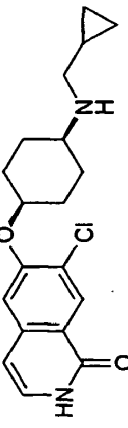
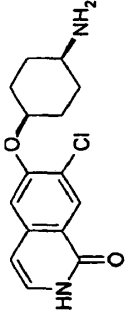
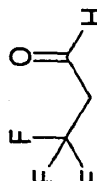
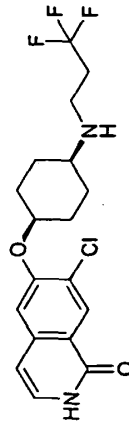
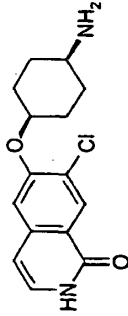
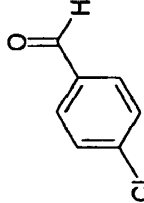
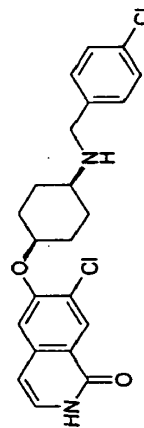
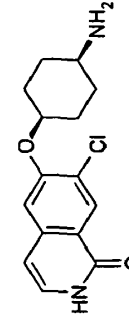
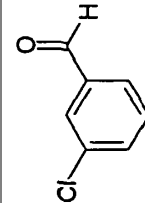
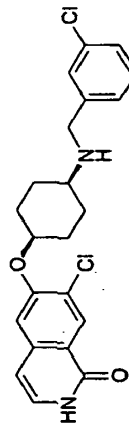
15 Los productos purificados se disolvieron en 1 ml de HCl en isopropanol (5-6 M) y se dejan durante una noche a TA (escisiones de los grupos éster BOC/tBu de algunos de los productos). Se añadieron 2 ml de agua y la solución se liofilizó para producir los hidrocloreuros de los productos.

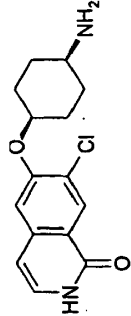
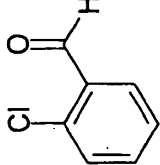
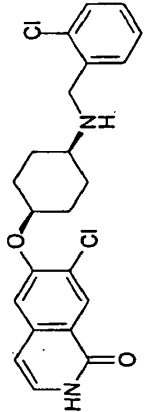
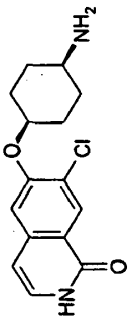
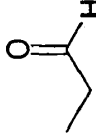
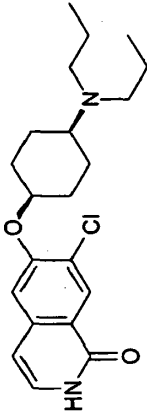
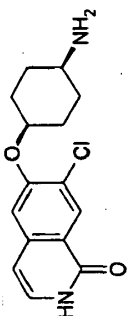
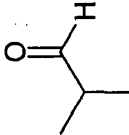
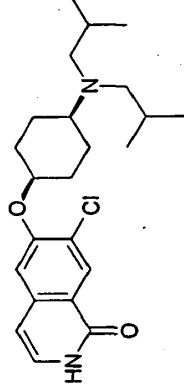
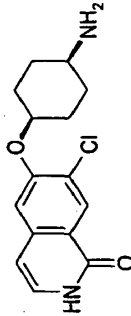
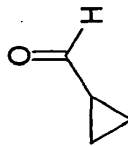
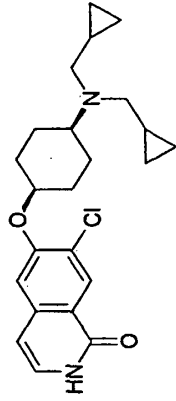
Según este procedimiento, se obtuvieron los siguientes productos como hidrocloreuros de la amina y el componente carbonilo mencionado (Tabla 1)

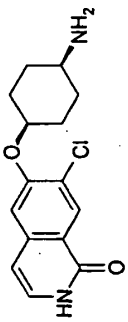
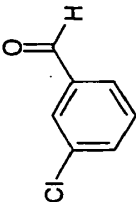
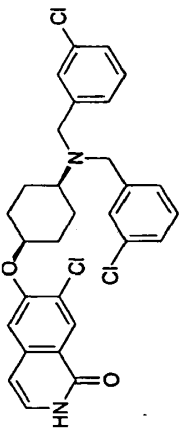
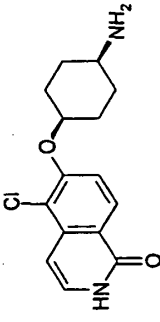
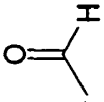
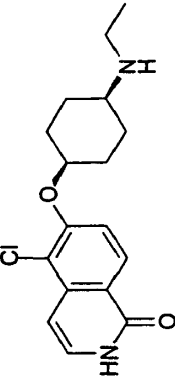
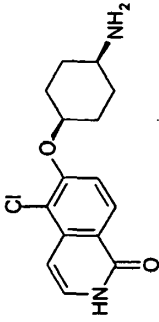
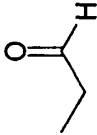
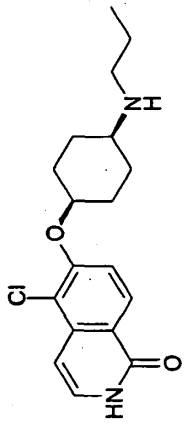
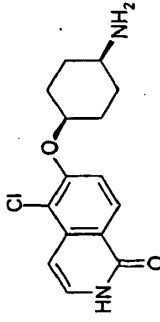
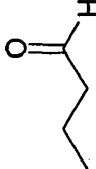
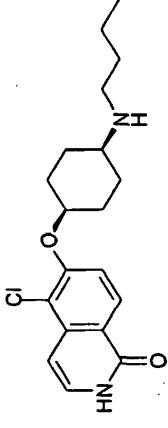
Tabla 1:

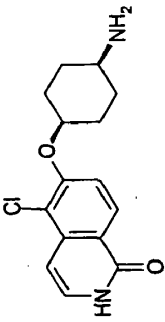
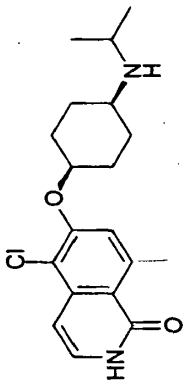
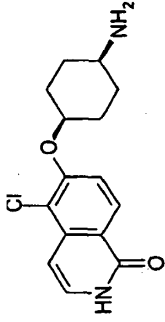
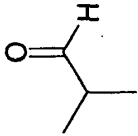
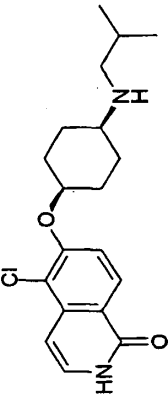
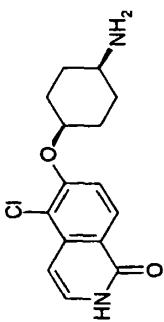
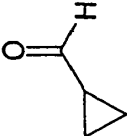
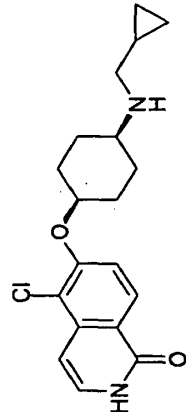
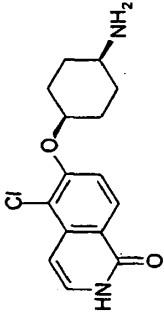
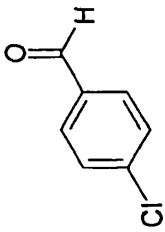
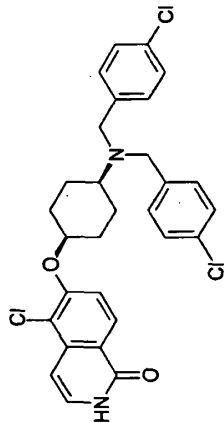
| Ejemplo | Amina                                                                                 | Aldehído / Cetona                                                                     | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 29      |    |    |    | 321,2               | 0,99                   | A      |
| 30      |    |    |    | 335,2               | 1,08                   | A      |
| 31      |    |    |    | 349,2               | 1,18                   | A      |
| 32      |  |  |  | 335,2               | 1,07                   | A      |

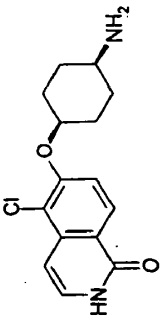
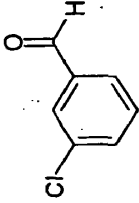
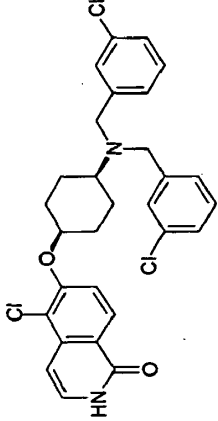
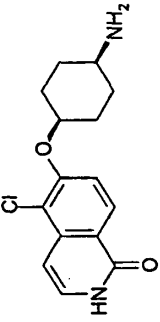
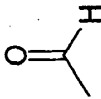
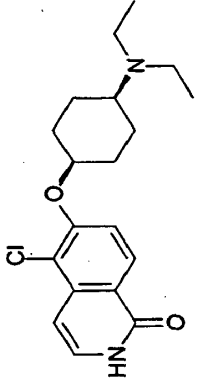
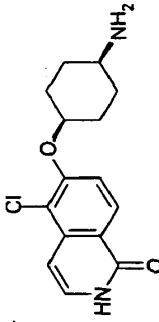
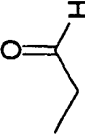
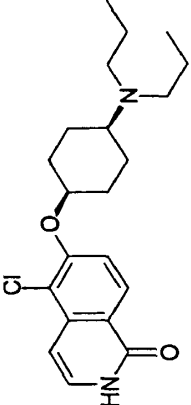
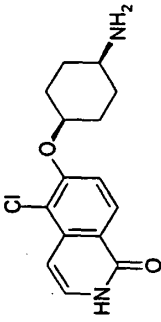
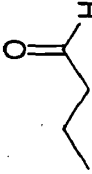
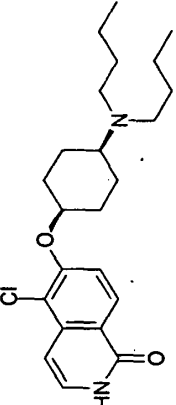


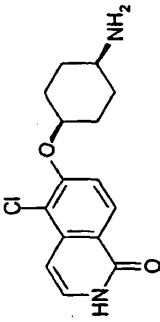
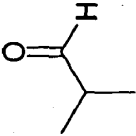
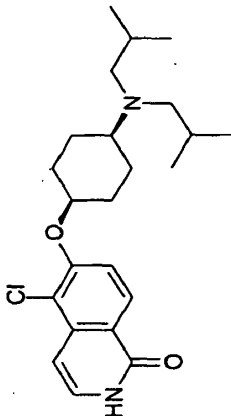
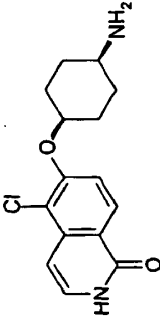
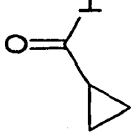
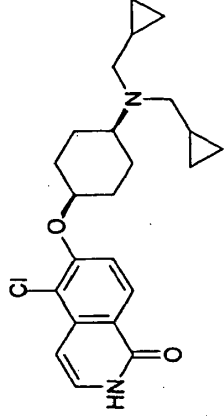
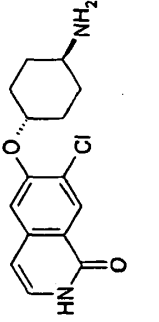
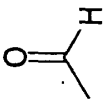
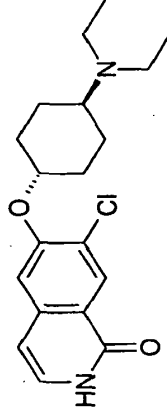
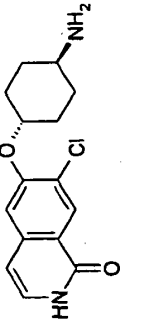
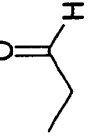
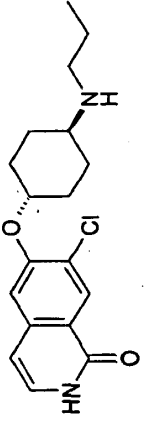
| Ejemplo | Amina                                                                                 | Aldehído / Cetona                                                                     | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 33      |    |    |    | 349,2               | 1,16                   | A      |
| 34      |    |    |    | 347,2               | 1,11                   | A      |
| 35      |    |    |    | 389,1               | 1,17                   | A      |
| 36      |  |  |  | 417,1               | 1,25                   | B      |
| 37      |  |  |  | 417,1               | 1,25                   | B      |

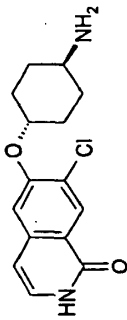
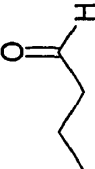
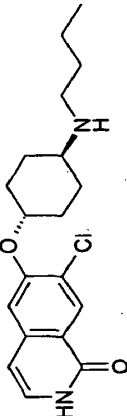
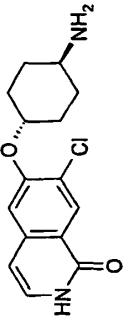
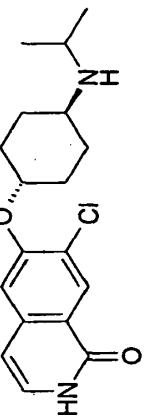
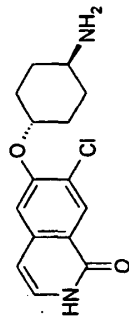
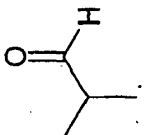
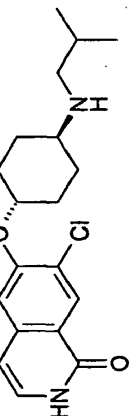
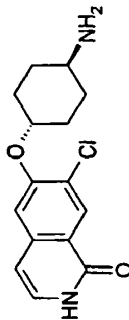
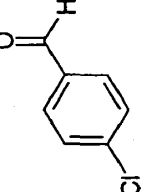
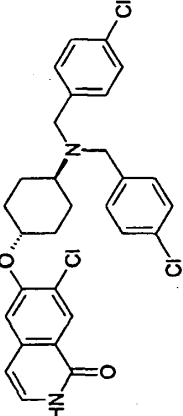
| Ejemplo | Amina                                                                                 | Aldehído / Cetona                                                                     | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 38      |    |    |    | 417,1               | 1,29                   | B      |
| 39      |    |    |    | 377,2               | 1,26                   | A      |
| 40      |    |    |   | 405,2               | 1,40                   | A      |
| 41      |  |  |  | 401,2               | 1,28                   | A      |

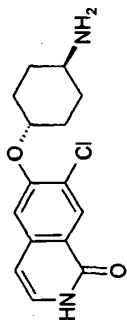
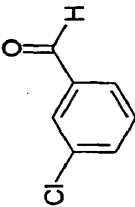
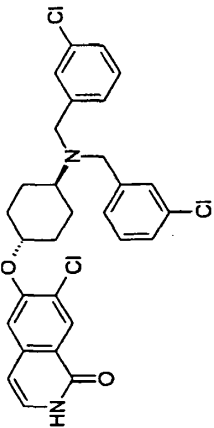
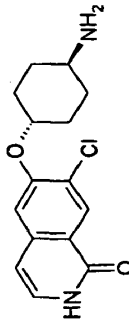
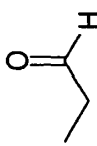
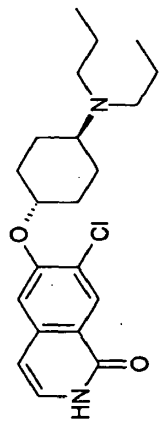
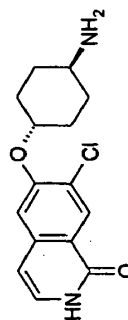
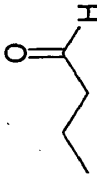
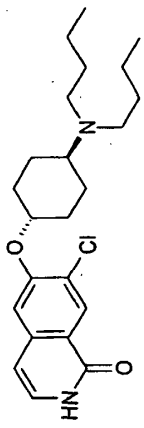
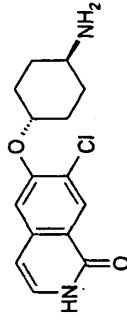
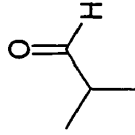
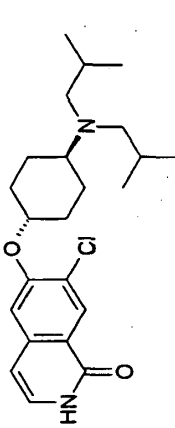
| Ejemplo | Amina                                                                                 | Aldehído / Cetona                                                                     | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 42      |    |    |    | 541,1               | 1,84                   | A      |
| 43      |    |    |    | 321,2               | 1,01                   | A      |
| 44      |   |    |   | 335,2               | 1,06                   | B      |
| 45      |  |  |  | 349,2               | 1,15                   | B      |

| Ejemplo | Amina                                                                                 | Aldehído / Cetona                                                                     | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 46      |    |    |    | 335,2               | 1,08                   | B      |
| 47      |    |    |    | 349,2               | 1,15                   | B      |
| 48      |   |   |   | 347,2               | 1,05                   | B      |
| 49      |  |  |  | 541,1               | 1,83                   | A      |

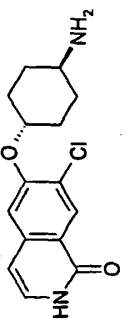
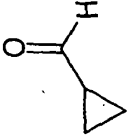
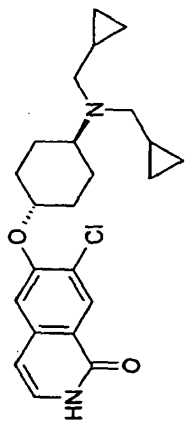
| Ejemplo | Amina                                                                                 | Aldehído / Cetona                                                                     | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 50      |    |    |    | 541,1               | 1,88                   | A      |
| 51      |    |    |    | 349,1               | 1,10                   | A      |
| 52      |   |   |   | 377,2               | 1,27                   | A      |
| 53      |  |  |  | 405,2               | 1,47                   | A      |

| Ejemplo | Amina                                                                                 | Aldehído / Cetona                                                                     | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 54      |    |    |    | 405,2               | 1,45                   | A      |
| 55      |    |    |    | 401,2               | 1,31                   | A      |
| 56      |   |   |   | 349,2               | 1,10                   | B      |
| 57      |  |  |  | 335,2               | 1,12                   | A      |

| Ejemplo | Amina                                                                                 | Aldehído / Cetona                                                                     | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 58      |    |    |    | 349,2               | 1,24                   | B      |
| 59      |    |    |    | 335,2               | 1,11                   | B      |
| 60      |    |    |    | 349,2               | 1,22                   | B      |
| 61      |  |  |  | 541,1               | 1,86                   | A      |

| Ejemplo | Amina                                                                                 | Aldehído / Cetona                                                                     | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 62      |    |    |    | 541,1               | 1,89                   | A      |
| 63      |    |    |    | 377,2               | 1,28                   | A      |
| 64      |   |    |   | 405,2               | 1,50                   | A      |
| 65      |  |  |  | 405,2               | 1,40                   | A      |



| Ejemplo | Amina                                                                               | Aldehído / Cetona                                                                   | Producto                                                                           | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 66      |  |  |  | 401,2               | 1,30                   | A      |

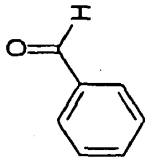
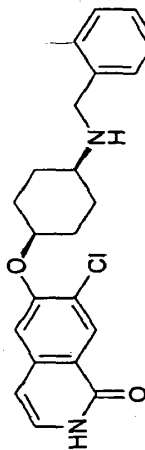
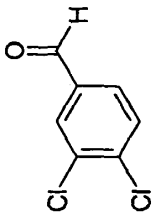
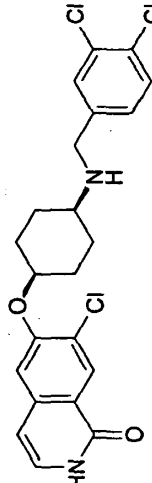
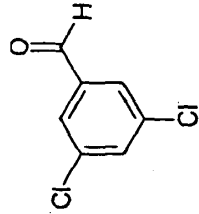
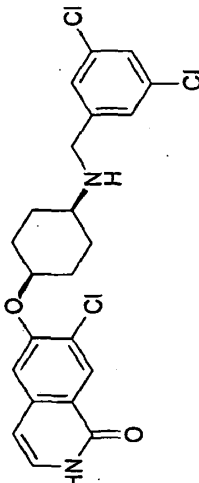
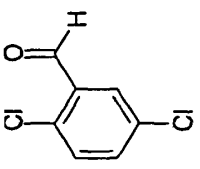
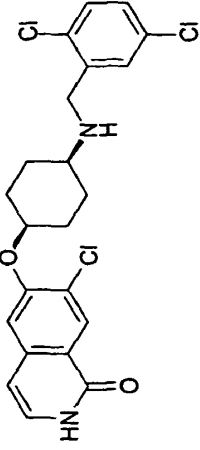
**Procedimiento general B para la reacción de aminación reductora:**

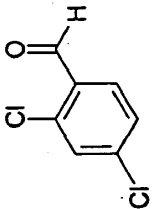
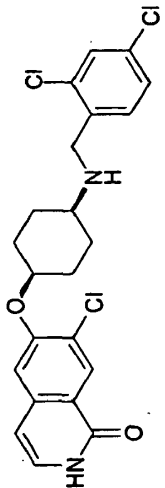
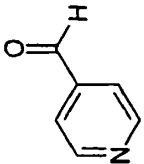
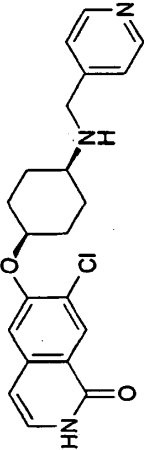
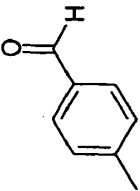
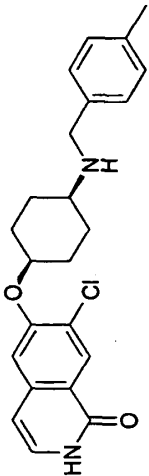
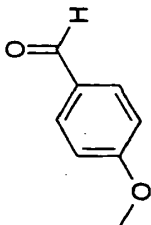
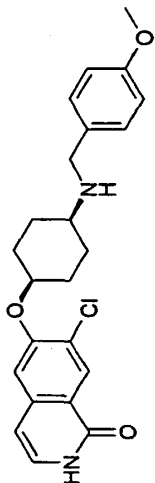
Se disolvieron 150 mg (0,46 mmol) de hidrocloreto de 6-cis-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (**10**) en 10 ml de metanol. Después de la adición de tamiz molecular 4 A, 92,3 mg (0,57 mmol) de trietilamina, 273,8 mg (4,56 mmol) de ácido acético y 0,57 mmol del aldehído correspondiente, se añade una disolución de 86,0 mg (1,37 mmol) de hidruro de cianoboro y sodio gota a gota y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se ha alcanzado la conversión completa. En algunos casos, fue necesario calentar la mezcla a 70°C para conseguir la conversión completa. Para el aislamiento de los productos, 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. Los productos mono- o bis-alquilados, si se obtuvieron, se purificaron por HPLC preparativa o se precipitaron en HCl metanólico.

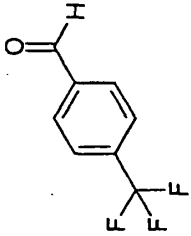
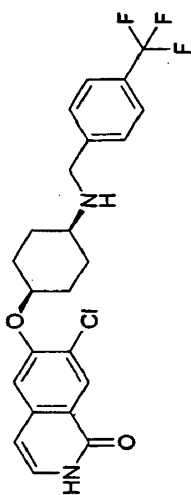
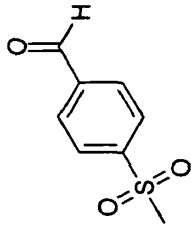
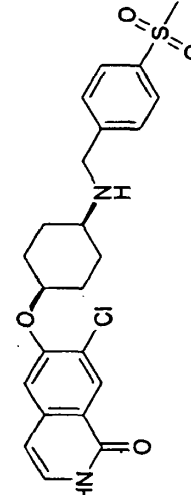
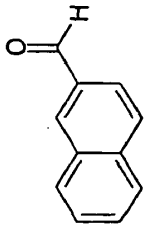
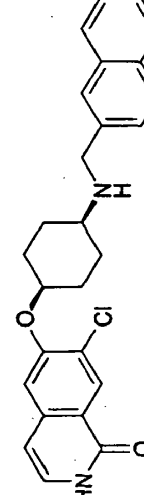
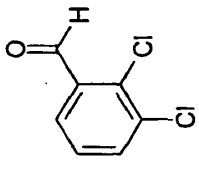
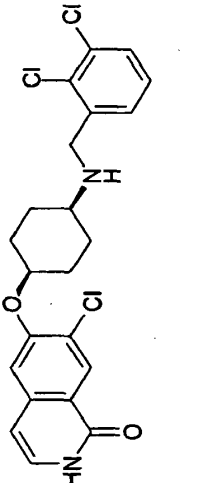
Los trifluoroacetatos obtenidos se agitaron en HCl 2 N/Metanol, se evaporaron, se disolvieron en agua y se liofilizaron para producir los productos deseados en forma de hidroclouros. Los productos protegidos con Boc se desprotegeron durante la evaporación de las fracciones del producto por HPLC, que contenían TFA al 0,1%, o durante la agitación posterior en HCl 2 N/metanol.

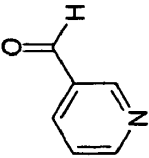
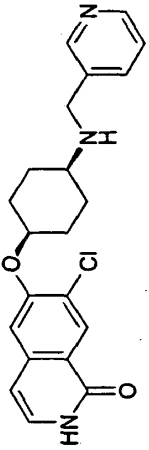
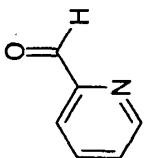
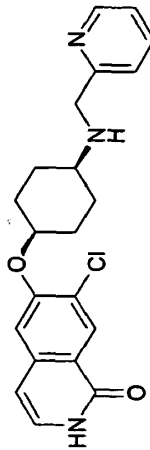
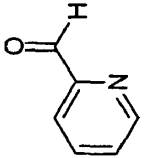
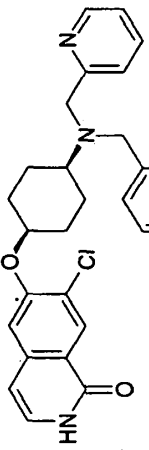
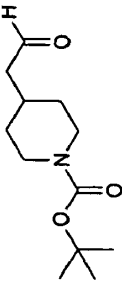
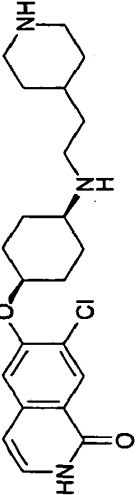
Según este procedimiento, se obtuvieron los siguientes productos como hidroclouros de la amina (**10**) y el aldehído mencionado (Tabla 2)

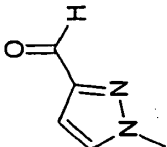
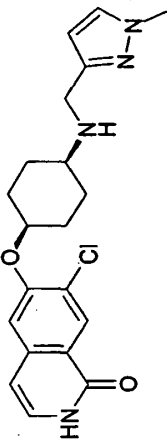
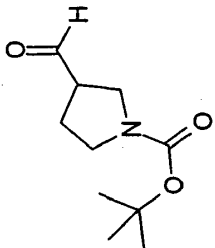
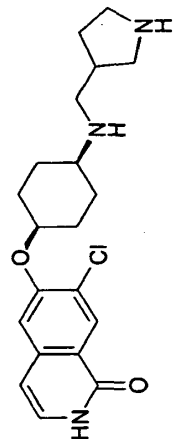
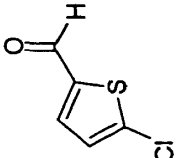
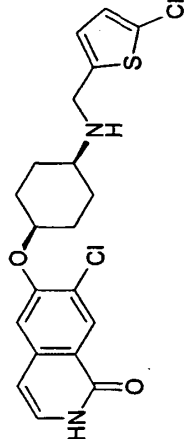
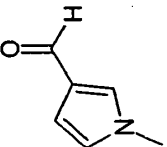
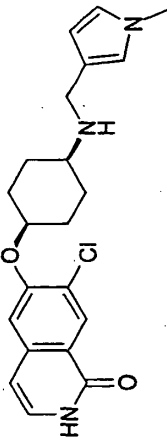
Tabla 2:

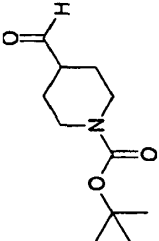
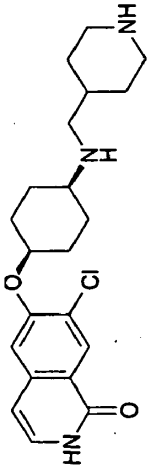
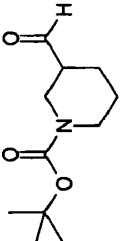
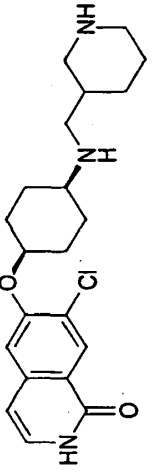
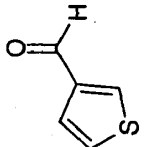
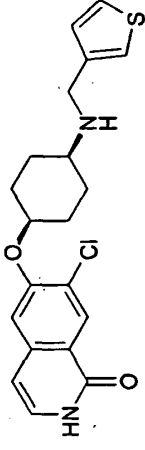
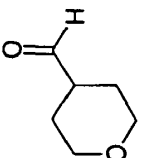
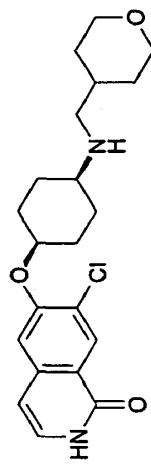
| Ejemplo | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 67      |    |    | 383,2               | 1,12                   | B      |
| 68      |    |    | 451,1               | 1,30                   | B      |
| 69      |   |   | 451,1               | 1,33                   | B      |
| 70      |  |  | 451,1               | 1,28                   | B      |

| Ejemplo | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 71      |    |    | 451,1               | 1,30                   | B      |
| 72      |    |    | 384,2               | 0,85                   | B      |
| 73      |    |    | 397,2               | 1,23                   | B      |
| 74      |  |  | 413,2               | 1,18                   | B      |

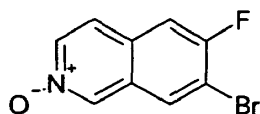
| Ejemplo | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 75      |    |    | 451,1               | 1,30                   | B      |
| 76      |    |    | 461,1               | 1,09                   | B      |
| 77      |   |   | 433,2               | 1,36                   | B      |
| 78      |  |  | 451,1               | 1,33                   | B      |

| Ejemplo | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 79      |    |    | 384,2               | 0,87                   | B      |
| 80      |    |    | 384,2               | 1,10                   | B      |
| 81      |    |    | 475,5               | 0,98                   | C      |
| 82      |  |  | 404,2               | 0,88                   | B      |

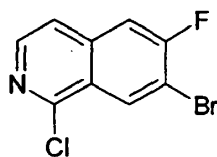
| Ejemplo | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 83      |    |    | 387,2               | 0,97                   | B      |
| 84      |    |    | 376,2               | 0,84                   | B      |
| 85      |   |   | 423,1               | 1,21                   | B      |
| 86      |  |  | 386,2               | 1,11                   | B      |

| Ejemplo | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 87      |    |    | 390,2               | 0,87                   | B      |
| 88      |    |    | 390,2               | 0,86                   | B      |
| 89      |    |    | 389,1               | 1,10                   | B      |
| 91      |  |  | 391,2               | 1,08                   | B      |

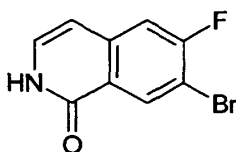


**2-óxido de 7-Bromo-6-fluoro-isoquinolina (93)**

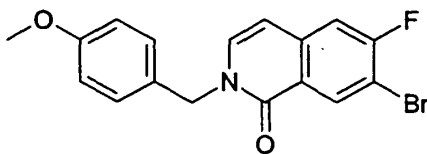
Partiendo de **(92)** se preparó el compuesto del título siguiendo el método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina **(5)**.  $T_R = 0,93$  min (Método C). Masa detectada: 242,2/244,2 ( $M+H^+$ ).

**7-Bromo-1-cloro-6-fluoro-isoquinolina (94)**

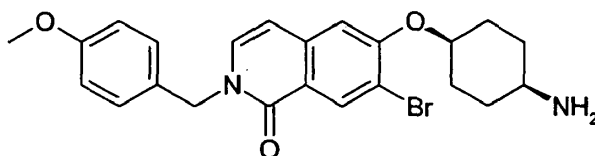
Partiendo de 2-óxido de 7-bromo-6-fluoro-isoquinolina **(93)**, el producto deseado se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina **(6)**.  $T_R = 1,70$  min (Método C). Masa detectada: 260,0/262,0 ( $M+H^+$ ).

**7-Bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (95)**

Se disolvieron 12,9 g (49,5 mmol) de 7-bromo-1-cloro-6-fluoro-isoquinolina **(94)** en 250 ml de ácido acético. Después de la adición de 38,7 g (0,5 mol) 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. El precipitado se filtró y se secó para producir 9,91 g (83%) del compuesto del título.  $T_R = 1,15$  min (Método C). Masa detectada: 242,2/244,1 ( $M+H^+$ ).

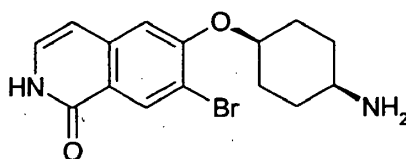
**7-Bromo-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (96)**

Se disolvieron 9,66 g (39,9 mmol) de 7-bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona **(95)** en 180 ml de dimetilacetamida y se añadieron 1,92 g (48,0 mmol) de hidruro sódico (al 60%). Después de 1 h a la temperatura ambiente, se añadió una solución de 7,50 g (48,0 mmol) de cloruro de 4-metoxibencilo en 25 ml de dimetilacetamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se alcanzó la conversión completa. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se sumergió en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para producir 16,8 g de un aceite oscuro en forma de producto bruto, que se agitó en metanol. La filtración del precipitado dio 6,56 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. Las aguas madre se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa, lo que dio 2,62 g adicionales del producto deseado.  $T_R = 1,71$  min (Método C). Masa detectada: 362,3/364,3 ( $M+H^+$ ).

**6-cis-(4-Amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (97)**

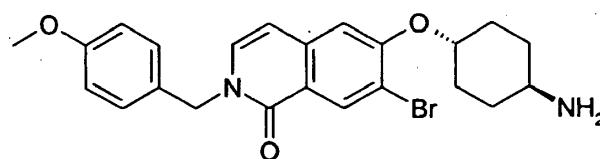
Se disolvieron 135 mg (0,625 mmol) de éster *terc-butilico* del ácido *cis*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico en 2,5 ml de dimetilacetamida y se añadieron 30 mg (0,75 mmol) de hidruro sódico (al 60%). Después de agitar durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se añadieron 181 mg (0,5 mmol) de 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**96**) y la agitación se continuó. Para alcanzar la conversión completa, se añadieron 30 mg adicionales de hidruro de sodio (al 60%) después de 3 h. Después de agitar toda la noche se añadieron 2 ml de ácido acético seguido de 2 ml de HCl 2 N y la mezcla se agitó a 50 °C hasta que fue completa la desprotección del grupo Boc. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación final mediante HPLC preparativa proporcionó 83 mg del producto como trifluoroacetato.  $T_R = 1,31$  min (Método B). Masa detectada: 457.2/459.2 ( $M+H^+$ ).

#### 6-*cis*-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (**98**)



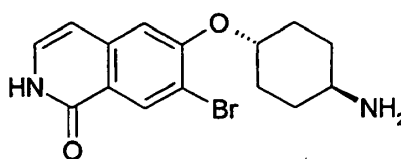
Se disolvieron 62 mg (0,11 mmol) de trifluoroacetato de 6-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**97**) en 2 ml de TFA y la mezcla se calentó en un horno microondas a 140°C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en HCl 2 N y se lavó dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 2 N y las disoluciones acuosas combinadas se evaporaron. Los residuos se disolvieron en agua y se liofilizaron. La purificación final mediante HPLC preparativa proporcionó 8 mg del producto deseado como trifluoroacetato.  $T_R = 0,86$  min (Método B). Masa detectada: 337.1/339.1 ( $M+H^+$ ).

#### 6-*trans*-(4-Amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**99**)



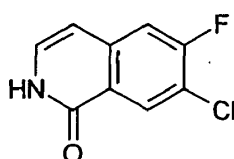
Partiendo de éster *terc-butilico* del ácido *trans*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico y 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**96**) se sintetizó el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para 6-*cis*-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**97**).  $T_R = 1,34$  min (Método B). Masa detectada: 457.2/459.2 ( $M+H^+$ ).

#### 6-*trans*-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (**100**)

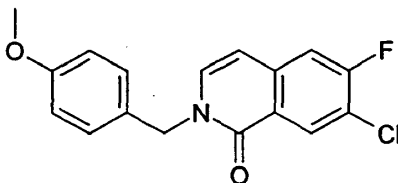


Partiendo de 6-*trans*-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**99**) se preparó el producto deseado por el método descrito para 6-*cis*-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (**98**). El compuesto se aisló como trifluoroacetato.  $T_R = 0,88$  min (Método B). Masa detectada: 337.1/339.1 ( $M+H^+$ ).

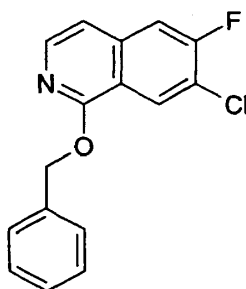
#### 7-Cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (**101**)



Partiendo de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (**6**) se preparó el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para 7-bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (**95**).  $T_R = 1,11$  min (Método C). Masa detectada: 198,2 ( $M+H^+$ ).

**7-Cloro-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (102)**

Partiendo de 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (**101**), el compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo descrito para 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**96**).  $T_R = 1,66$  min (Método C). Masa detectada: 318,3 ( $M+H^+$ ).

**1-Benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (103)**

Se disolvieron 14,74 g (74,6 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (**101**) 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 HPLC preparativa dio 11,63 g del compuesto del título.  $T_R = 2,51$  min (Método B). Masa detectada: 288,1/290,1 ( $M+H^+$ ).

**Procedimiento General para la reacción de los arilcloruros 7-cloro-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (102) y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (103) con reactivos de grignard con catálisis de Fe(acac)3.**

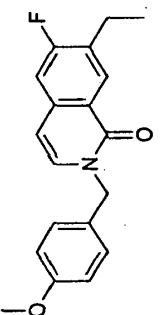
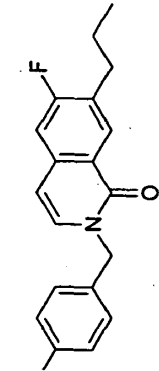
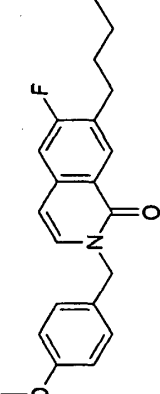
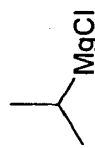
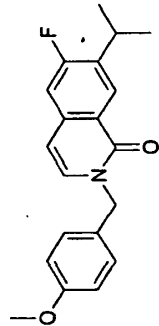
Se disolvieron 2 mmol del cloruro de arilo respectivo y se disolvieron 35,3 mg (0,1 mmol) de acetilacetato de hierro(III) en 24 ml de THF y se añadieron 2 ml de NMP. A 0 °C se añadieron 2,4 mmol del reactivo de grignard con una jeringa bajo argón y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Para alcanzar la conversión completa, en algunos casos se añadieron otros 0,6 mmol del reactivo de grignard y se continuo la agitación durante 10 minutos.

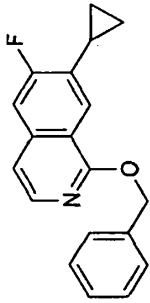
En el caso de los compuestos protegidos con N-PMB, la reacción se enfrió vertiéndola en HCl 1 M. Los análogos protegidos O-bencilo se enfriaron vertiéndolos en una disolución saturada de  $NH_4Cl$ .

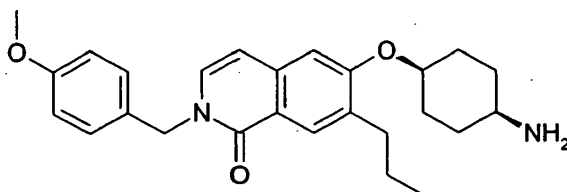
La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  y el disolvente se separó a presión reducida. La purificación final por HPLC preparativa proporcionó los derivados 7-alkilados deseados.

Según este procedimiento se obtuvieron los productos siguientes a partir del cloruro de arilo mencionado y el reactivo de Grignard (Tabla 3)

Tabla 3

| Ejemplo | Cloruro de arilo | Reactivo de Grignard                                                                  | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 104     | 102              |    |    | 312,4               | 1,68                   | C      |
| 105     | 102              |    |    | 326,4               | 1,81                   | C      |
| 106     | 102              |    |   | 340,4               | 1,92                   | C      |
| 107     | 102              |  |  | 326,4               | 1,80                   | C      |

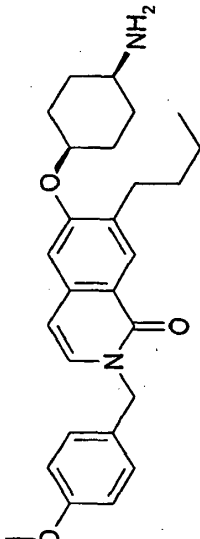
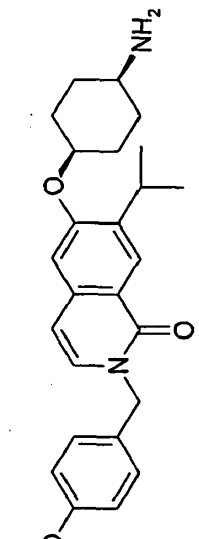
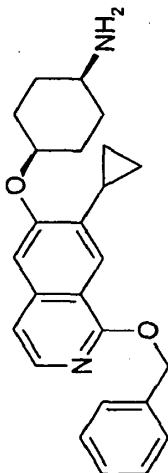
| Ejemplo | Cloruro de arilo | Reactivo de Grignard                                                                | Producto                                                                           | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 108     | 103              |  |  | 294,4               | 2,09                   | C      |

**6-cis-(4-Amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-propil-2H-isoquinolin-1-ona (109)**

Se disolvieron 58 mg (0,38 mmol) de hidrocloreto de cis 4-aminociclohexanol en 10 ml de dimetilacetamida. Bajo argón, se añadieron 38 mg (0,96 mmol) de hidruro sódico (al 60%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir una disolución de 100 mg (0,31 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-propil-2H-isoquinolin-1-ona (**105**) la disolución se agitó a 80 °C. Para obtener la conversión completa se añadieron dos veces las mismas cantidades del hidrocloreto de 4-aminociclohexanol e hidruro de sodio y se aumentó la temperatura a 110 °C. Después de la completa conversión, el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Después de purificación por HPLC preparativa se aisló el producto deseado como trifluoroacetato.  $T_R = 1,14$  min (Método C). Masa detectada: 421,6 ( $M+H^+$ ).

Los siguientes compuestos se prepararon como trifluoroacetatos por el protocolo descrito para 6-cis-(4-aminociclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-propil-2H-isoquinolin-1-ona (**109**) (Tabla 4):

Tabla 4

| Ejemplo | Fluoruro de arilo | Producto                                                                            | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 110     | 106               |   | 435,6               | 1,18                   | C      |
| 111     | 107               |   | 421,6               | 1,13                   | C      |
| 112     | 108               |  | 389,5               | 1,22                   | C      |

**Desprotección de isoquinolinonas protegidas con N-PMB, 109, 110 y 111**

Los compuestos de partida protegidos se calentó en TFA en un horno microondas a 140°C hasta que se observó la conversión completa. La evaporación del disolvente y la purificación por HPLC preparativa proporcionó los productos desprotegidos deseados como trifluoroacetatos, que se disolvieron en HCl 2 N y se evaporaron. Después de disolución del residuo en agua y liofilización, los compuestos se aislaron como sales de HCl.

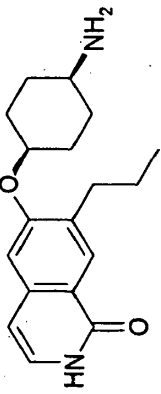
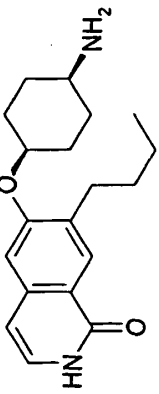
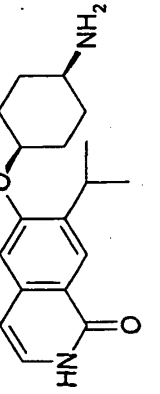
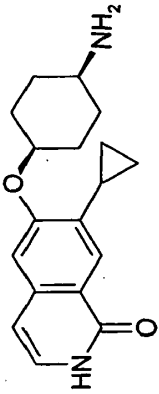
**Desprotección de Isoquinolinona 112 protegida con O-bencilo**

Se agitó 4-(1benciloxi-7-ciclopropil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (**112**) en HCl 2 N a temperatura ambiente hasta que la conversión fue completa. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, lo que proporcionó el producto deseado como trifluoroacetato. El producto se disolvió en HCl 2 N y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después de disolución del residuo en agua y liofilización, el producto se aisló como sal de HCl.

Después de desproteger los compuestos **109** a **112**, los compuestos siguientes se aislaron como sales de HCl (Tabla 5):



Tabla 5

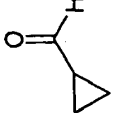
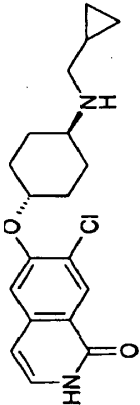
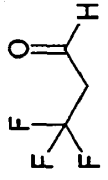
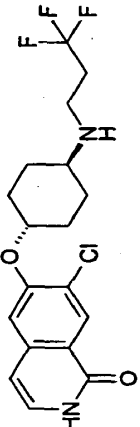
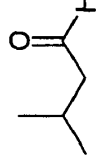
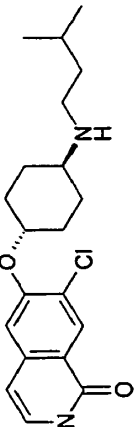
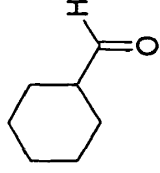
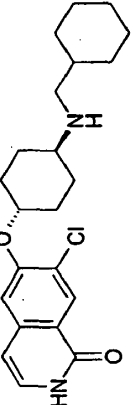
| Ejemplo | Compuesto de partida | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 113     | 109                  |    | 301,4               | 0,89                   | C      |
| 114     | 110                  |    | 315,4               | 0,93                   | C      |
| 115     | 111                  |   | 301,4               | 0,86                   | C      |
| 116     | 112                  |  | 299,4               | 0,82                   | C      |

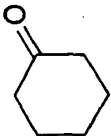
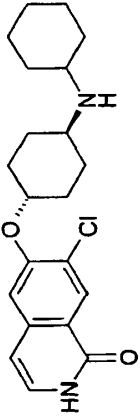
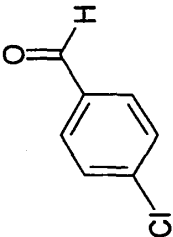
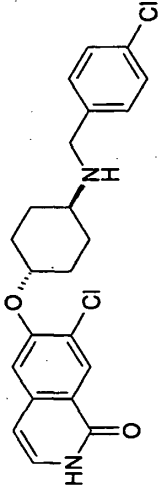
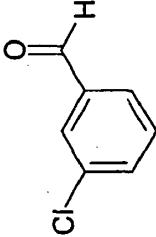
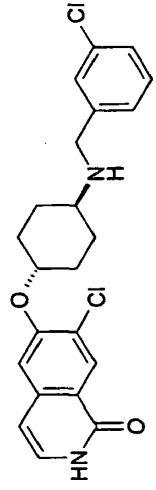
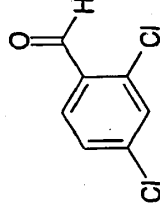
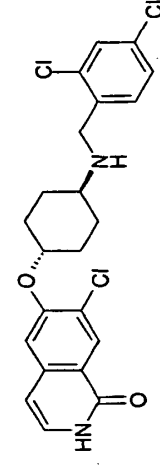
**Procedimiento general C para la reacción de aminación reductora:**

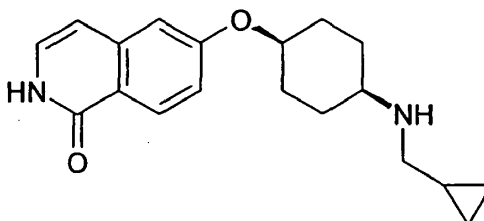
Se disolvieron 82 mg (0,25 mmol) de hidrocloreuro de 6-trans-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (**14**) en 3 ml de trimetoximetano. Se añadieron 0,25 mmol del aldehído o cetona correspondiente (disueltos en 0,2 ml de THF o como un sólido) seguido de 48 mg (0,375 mmol) de trietilamina. Después de 1 h a temperatura ambiente la disolución se enfrió a -10 °C y se añadió una disolución de 265 mg (1,25 mmol) de triacetoxi borohidruro de sodio en 1,5 ml de DMF, seguido de 73,5 mg (1,225 mmol) de ácido acético. Después de 30 min a 0 °C, se dejó la disolución toda la noche a temperatura ambiente. Para el tratamiento se añadieron 0,5 ml de agua y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Los trifluoroacetatos obtenidos se disolvieron en 1,0 ml de una disolución de HCl 5-6 M en isopropanol y se dejó toda la noche a temperatura ambiente. Después de añadir 2,0 ml de agua las disoluciones se liofilizaron proporcionando los productos deseados como sales de HCl.

Los compuestos listados en la tabla 6 a continuación se sintetizaron de acuerdo con este método y se obtuvieron como sal de HCl:

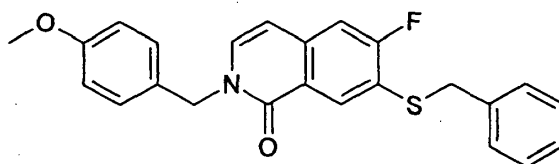
Tabla 6

| Ejemplo | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 117     |    |    | 347,1               | 1,11                   | A      |
| 118     |    |    | 389,1               | 1,13                   | A      |
| 119     |    |    | 363,1               | 1,26                   | A      |
| 120     |  |  | 389,1               | 1,34                   | A      |

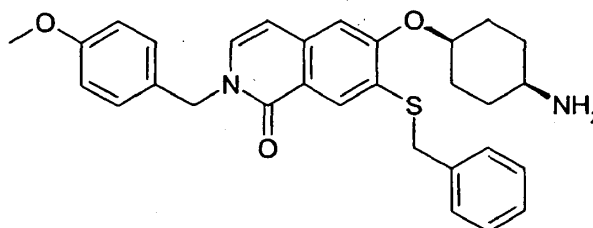
| Ejemplo | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 121     |    |    | 375,5               | 1,34                   | D      |
| 122     |    |    | 417,4               | 1,41                   | D      |
| 123     |   |   | 417,4               | 1,43                   | D      |
| 124     |  |  | 451,3               | 1,46                   | D      |

**6-[cis-4-(ciclopropilmetil-amino)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona (125)**

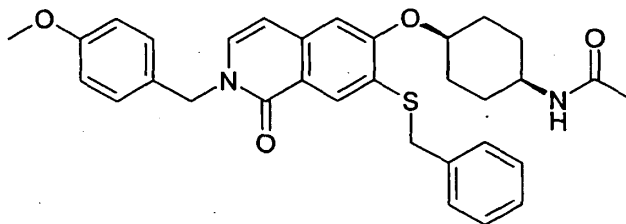
**125** se obtuvo como hidrocloreto usando el método general previamente descrito empleando ciclopropano carbaldehído y cis-6-(4-amino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (**28**) como materiales de partida.  $T_R = 1,04$  min (Método B). Masa detectada: 313,2 ( $M+H^+$ ).

**7-Bencilsulfanil-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (126)**

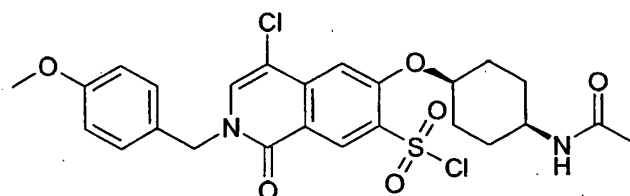
500 mg (1,38 mmol) de 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**96**), 627,3 mg (1,52 mmol) de benciltiolato de tributilestaño, 96,2 mg (1,66 mmol) de fluoruro de potasio recién secado y 24,0 mg (0,041 mmol) de XANTPHOS se disolvieron en 5 ml de NMP y se agitaron durante 15 min a temperatura ambiente. Después de añadir 19,0 mg (0,021 mmol) de  $Pd_2dba_3$ , la mezcla de reacción se agitó a 100 °C. Para alcanzar la conversión completa, se añadieron otros 0,01 mmol de  $Pd_2dba_3$  y se continuó la agitación a 100 °C. Después de 5 h la disolución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se trató con una disolución de KF al 5%. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con una disolución saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio, la capa orgánica se evaporó y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa.  $T_R = 1,83$  min (Método C). Masa detectada: 406,5 ( $M+H^+$ ).

**6-(4-Amino-*cis*-ciclohexiloxi)-7-bencilsulfanil-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (127)**

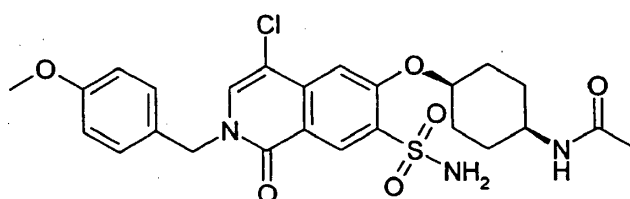
Se disolvieron 90 mg (0,59 mmol) de hidrocloreto de cis-4-amino-ciclohexanol en 10 ml de dimetilacetamida y se añadieron 59,3 g (1,48 mmol) de hidruro sódico (al 60%) a temperatura ambiente. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente, se añade una disolución de 200 mg (0,49 mmol) de 7-bencilsulfanil-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**126**) en 20 ml de dimetilacetamida y la mezcla se agita a 80 °C durante 1h, a continuación a 130 °C durante 3 h. Se añaden otros 1,2 equivalentes de hidrocloreto de cis 4-amino-ciclohexanol y 2,5 equivalentes de hidruro de sodio y la temperatura se aumenta a 160 °C. Después de 8h la disolución se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente y purificación por HPLC preparativa, se aisló el compuesto como trifluoroacetato.  $T_R = 1,18$  min (Método C). Masa detectada: 501,6 ( $M+H^+$ ).

**N-{4-[7-Bencilsulfanil-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6iloxi]-*cis*-ciclohexil}-acetamida (128)**

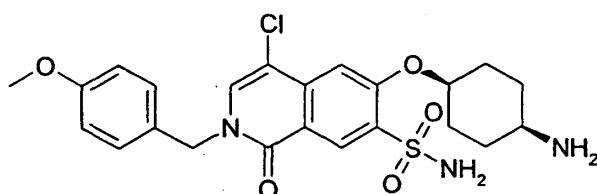
45 mg (0,073 mmol) de 6-(4-amino-*cis*-ciclohexiloxi)-7-bencilsulfanil-2-(4-metoxibencil)-2H-iso-quinolin-1-ona (**127**) se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se añadieron 14,8 mg (0,146 mmol) de trietilamina. A 0 °C, se añadieron 6,9 mg (0,088 mmol) de cloruro de acetilo y se agitó la disolución a temperatura ambiente. Después de 2h, se añadió diclorometano y la disolución se lavó con HCl 2 N y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después de secar con sulfato de magnesio y evaporar el disolvente, se aisló el compuesto del título como un producto bruto, que se usó sin purificación adicional.  $T_R = 1,53$  min (Método C). Masa detectada: 543,6 ( $M+H^+$ ).

**Cloruro de 6-(4-acetilamino-*cis*-ciclohexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-7-sulfonilo (129)**

Se disolvieron 37 mg de N-{4-[7-bencilsulfanil-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi]-ciclohexil}-acetamida (**128**, producto bruto) en 5 ml de diclorometano. A 0 °C, se añadieron 16,4 mg (0,273 mmol) de ácido acético, 4,9 mg (0,273 mmol) de agua y 273  $\mu$ l (0,273 mmol) de cloruro de sulfurilo (1 M en diclorometano). Después de 30 minutos se añadió acetato de etilo y la disolución se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio (al 2%), agua y una disolución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  y se evaporó. El producto bruto así obtenido se usó sin purificación adicional.  $T_R = 1,55$  min (Método C). Masa detectada: 553,5 ( $M+H^+$ ).

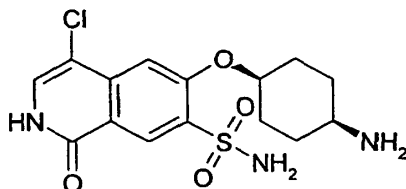
**N-{4-[4-Cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-7-sulfamoil-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi]-*cis*-ciclohexil}-acetamida (130)**

A una disolución de 29 mg de cloruro de 6-(4-acetilamino-*cis*-ciclohexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-7-sulfonilo (**129**, producto bruto) en 2 ml de THF se añadieron 2 ml de disolución acuosa de amonio al 33%. Después de 1 h a temperatura ambiente el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se usó sin purificación adicional.  $T_R = 1,22$  min (Método C). Masa detectada: 534,5 ( $M+H^+$ ).

**Amida del ácido 6-(4-Amino-*cis*-ciclohexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-sulfónico (131)**

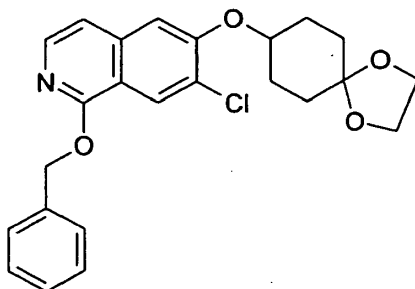
32 mg de N-{4-[4-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-7-sulfamoil-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi]-*cis*-ciclohexil}-acetamida (**130**, producto bruto) se disolvieron en 5 ml de etanol y 15 ml de HCl 2 N y se calentó durante 2 h a 90 °C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en HCl 6 N y se continuó el calentamiento a 90 °C durante 20h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó la disolución acuosa y se aisló el compuesto del título como una sal de HCl (producto bruto).  $T_R = 1,00$  min (Método C). Masa detectada: 492,5 ( $M+H^+$ ).

**Amida del ácido 6-(4-Amino-*cis*-ciclohexiloxi)-4-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-7-sulfónico (132)**



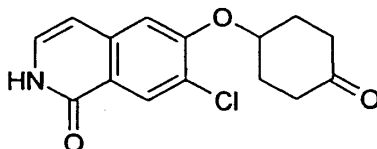
El producto bruto **131** se disolvió en 15 ml de ácido trifluoroacético y se calentó durante 3 h a 140 °C en condiciones de microondas. Después de evaporar el disolvente, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, que proporciona el compuesto del título como trifluoroacetato.  $T_R = 0,90$  min (Método B). Masa detectada: 372,3 ( $M+H^+$ ).

**1-Benciloxi-7-cloro-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-isoquinolina (133)**



Se disolvieron 1,26 g (8,34 mmol) de dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol en 50 ml de dimetilacetamida y se añadieron 695,2 mg (17,4 mmol) de hidruro sódico (al 60%). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de 2,0 g (6,95 mmol) de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (**103**) en 50 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó a temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, lo que dio 3,30 g del producto bruto, que se usó sin purificación adicional.  $T_R = 2,05$  min (Método C). Masa detectada: 426,5 ( $M+H^+$ ).

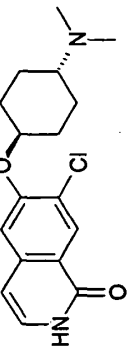
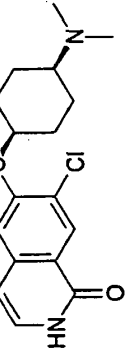
**7-Cloro-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (134)**



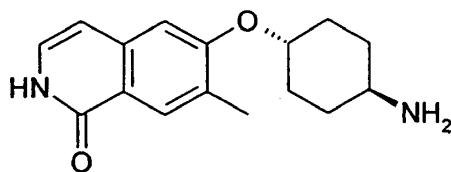
Se agitaron 3,30 g de 1-benciloxi-7-cloro-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-isoquinolina (**133**, producto bruto) en 30 ml de HCl 6 N/acetona (1:2) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa.  $T_R = 1,34$  min (Método B). Masa detectada: 292,0 ( $M+H^+$ ).

Partiendo de 7-cloro-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (**134**), se sintetizaron los compuestos siguientes como hidrocloruros en analogía al procedimiento general B para las reacciones de aminación reductora (Tabla 7):

Tabla 7

| Ejemplo | Amina                                                                               | Producto                                                                            | Observación                                                                                                                     | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 135     |  |  | Los isómeros <i>cis</i> - y <i>trans</i> se separaron por HPLC prep.; isómero <i>cis</i> obtenido con una pureza de aprox. 80%. | 321,1               | 0,99                   | B      |
| 136     |  |  | Los isómeros <i>cis</i> - y <i>trans</i> se separaron por HPLC prep.; isómero <i>cis</i> obtenido con una pureza de aprox. 85%. | 321,1               | 0,92                   | B      |



**6-(trans-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (137)****a) 6-Fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona**

A una solución de 10,0 g (55,5 mmol) de ácido 3-fluoro-4-metil-cinámico en 80 ml de acetona se le añadieron sucesivamente a 0°C 6,74 g (66,6 mmol) de trietilamina en 10 ml de acetona seguido de 7,83 g (72,2 mmol) de cloroformiato de etilo. Después de agitar durante 2 h de 0 a 5°C, se añadió una solución de 4,0 g (61,1 mmol) de azida sódica en 9,5 ml de agua. Después de agitar durante 1 h más, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua enfriada con hielo y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se añadieron 40 ml de éter difenílico y el cloroformo se retiró cuidadosamente al vacío. Después, el residuo se añadió gota a gota en 50 ml de difenil éter, que se había precalentado a 245°C. Después de que se completara la adición, se agitó durante 1 h más a 230 - 250°C. Después de enfriar a 150°C, la mezcla de reacción se vertió en 270 ml de heptano y después de otra refrigeración en un baño de hielo el producto precipitado se filtró por succión y se obtuvieron 4,1 g de 6-fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

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

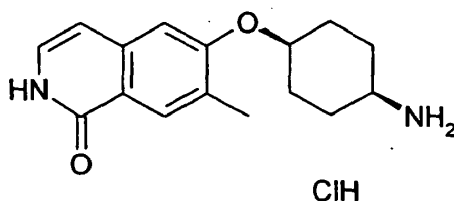
A una solución de 9,17 g (51,8 mmol) de 6-fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona en 80 ml de DMF se le añadieron 20,2 g (62,1 mmol) de carbonato de cesio y después 8,92 g (56,9 mmol) de cloruro 4-metoxibencilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos, la mezcla de reacción se vertió en 600 ml de agua, se agitó durante 1 h y después el producto precipitado se aisló por succión. A partir de las aguas madre, se aisló más producto por cromatografía con heptano/acetato de etilo (80:20). Los productos combinados se recrystalizaron en acetato de etilo y se obtuvieron 8,39 g de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

**c) 6-(trans-4-Amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona**

A una solución de 1,48 g (9,75 mmol) de hidrocloreuro de trans-4-aminociclohexanol en 20 ml de dimetilacetamida se le añadieron 1,95 g (48,77 mmol) de hidruro sódico (al 60%) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Posteriormente, se añadieron 2,90 g (9,75 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona en 30 ml de dimetilacetamida y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 días. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en 300 ml de agua enfriada con hielo y el producto bruto precipitado se purificó por cromatografía. Primero el material de partida restante se eluyó con acetato de etilo / heptano (2: 1) y finalmente el producto deseado se eluyó con metanol puro proporcionando 1,98 g de 6-(trans-4-amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

**d) Hidrocloreuro de 6-(trans-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona**

Se calentaron 2,64 g (6,7 mmol) de 6-(trans-4-amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona y 15,3 g (134,5 mmol) de ácido trifluoroacético durante 2 h en un horno microondas a 150°C. Después, el exceso de ácido trifluoroacético se retiró por destilación al vacío y el residuo se diluyó con 130 ml de ácido clorhídrico 1 M. La fase acuosa se lavó 3 veces con cloruro de metileno y después se liofilizó para dar un hidrocloreuro, que se recrystalizó en isopropanol. Esto formó 1,1 g de 6-(trans-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**137**) en forma del hidrocloreuro.  $T_R = 0,92$  min (Método B). Masa detectada: 273,22 ( $M+H^+$ ).

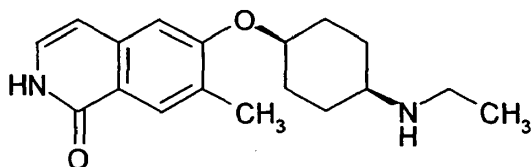
**6-(cis-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (138)**

**a) Hidrocloruro de cis-4-aminociclohexanol**

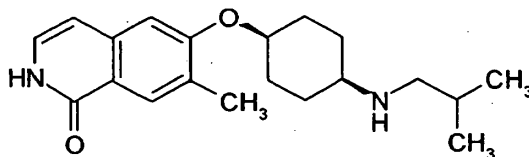
A una solución de 30,0 g (0,265 mol) de ciclohexanona oxima en 300 ml de cloruro de metileno y 38 ml de etanol se le añadieron lentamente a 0°C 34,5 g (0,318 mol) de hipoclorito de terc-butilo. La solución azul oscura resultante se enfrió a -20°C, después se añadieron 31,9 g (0,398 mol) de 1,3-ciclohexadieno y la mezcla se almacenó en un congelador a 5°C durante 2 días hasta que desapareció el color azul. La mezcla de reacción se concentró hasta 50% de su volumen y después se añadieron lentamente 600 ml de éter dietílico. Después de agitar durante una noche, el precipitado resultante se aisló por succión para producir 29,0 g de hidrocloruro de 2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-eno. Se hidrogenaron 5,0 g (0,045 mol) de este material con 3,0 g (0,013 mol) de óxido de platino a una presión de hidrógeno de 2 bar. Después de 7 h, el catalizador se retiró por filtración y se añadió una solución de 20 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Después de la evaporación, el residuo se recrystalizó en 30 ml de isopropanol, dando 3,1 g de hidrocloruro de cis-4-aminociclohexanol.

**b) Hidrocloruro de 6-(cis-4-aminociclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona**

A partir de 2,55 g (16,8 mmol) de hidrocloruro de cis-4-aminociclohexanol y 5,0 g (16,8 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**137**, etapa b), se prepararon 0,98 g de hidrocloruro de 6-(cis-4-aminociclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona como se ha descrito en el ejemplo **137** (etapas c y d).  $T_R = 0,99$  min (Método B). Masa detectada: 273,18 ( $M+H^+$ ).

**6-(cis-4-etilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**139**)**

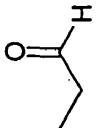
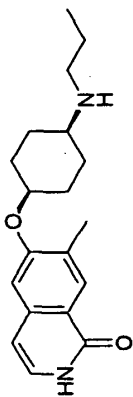
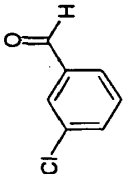
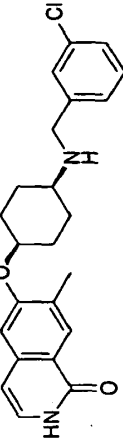
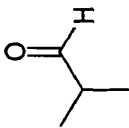
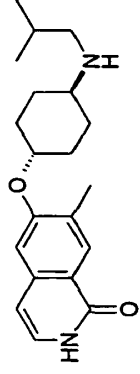
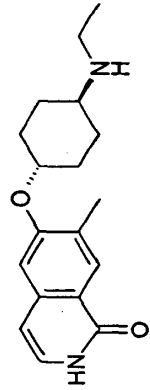
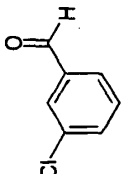
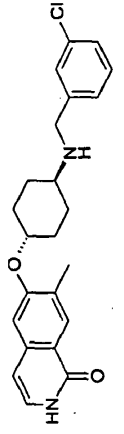
0,2 g (0,65 mmol) de hidrocloruro de 6-(cis-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**138**), 69 mg (0,68 mmol) de trietilamina y 35 mg (0,78 mmol) de acetaldehído se agitaron en 13 ml de metanol seco durante 4 h a 5°C. Después de añadir 37 mg (0,97 mol) de borohidruro de sodio la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Debido a que se observó la conversión incompleta de la amina de partida, se añadieron de nuevo secuencialmente las mismas cantidades de acetaldehído y borohidruro de sodio durante 2 h. Después de agitar adicionalmente 2 h se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico concentrado y se evaporó el metanol. El residuo acuoso se lavó con acetato de etilo y después se saturó con carbonato de potasio y se extrajo con cloruro de metileno para proporcionar 145 mg de 6-(cis-4-etilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**139**).  $T_R = 0,89$  min (Método A). Masa detectada: 301,20 ( $M+H^+$ ).

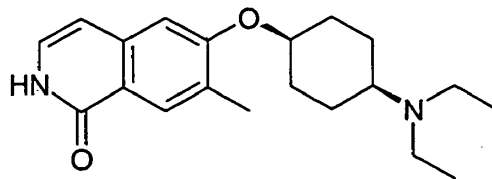
**6-(cis-4-Isobutilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**140**)**

A partir de 0,2 (0,65 mmol) de hidrocloruro de 6-(cis-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**138**) e isobutiraldehído se obtuvieron análogamente al ejemplo **139** 151 mg de 6-(4-isobutilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.  $T_R = 1,10$  min (Método A). Masa detectada: 329,20 ( $M+H^+$ ).

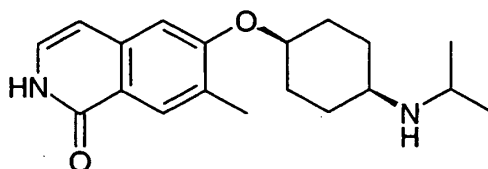
De manera análoga a los ejemplos **139** y **140** se prepararon los compuestos siguientes a partir de las aminas y aldehído respectivos (Tabla 8).

Tabla 8

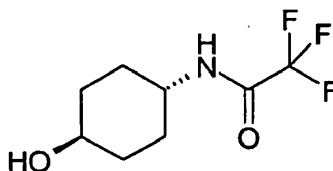
| Ejemplo | Amina | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 141     | 138   |    |    | 315,22              | 0,96                   | A      |
| 142     | 138   |    |    | 397,12 / 399,15     | 1,22                   | B      |
| 143     | 137   |    |    | 329,16              | 1,14                   | B      |
| 144     | 137   |  |  | 301,15              | 1,00                   | B      |
| 145     | 137   |  |  | 397,12 / 399,15     | 1,26                   | B      |

**6-(cis-4-Dietilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (146)**

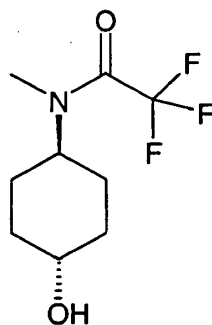
Se agita toda la noche una mezcla de reacción que consiste en 150 mg (0,49 mmol) de hidrocloreto de 6-(cis-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 138), 38 mg (0,63 mmol) de ácido acético, 43 mg (0,97 mmol) de acetaldehído, tamices moleculares y 515 mg (2,4 mmol) de triacetoxi borohidruro de sodio en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se añadió a 10 ml de una disolución de hidróxido de sodio 1 M y se extrajo dos veces con una mezcla de cloruro de metileno e isopropanol. Después de secar y evaporar se obtuvieron 122 mg de 6-(cis-4-dietilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (146).  $T_R = 0,99$  min (Método B). Masa detectada: 329,17 ( $M+H^+$ ).

**6-(cis-4-Isopropilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (147)**

De manera análoga al ejemplo 146 se obtuvieron 121 mg de 6-(cis-4-isopropilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (147) a partir de 150 mg (0,49 mmol) de hidrocloreto de 6-(cis-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (138) mediante reacción con acetona.  $T_R = 1,07$  min (Método B). Masa detectada: 315,13 ( $M+H^+$ ).

**2,2,2-Trifluoro-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida (148)**

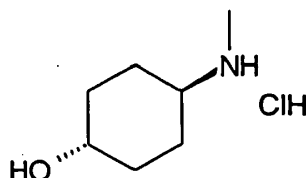
25 g de hidrocloreto de trans-4-aminociclohexanol se suspendieron en 250 mL de dioxano seco y se añadieron 30 mL de disolución de metilato de sodio (30% en metanol, 1 equivalente). Se añadieron 39,3 mL de trifluoroacetato de etilo y la mezcla de reacción se dejó agitando hasta que la reacción fue completa. La mezcla de reacción se evaporó, se recogió en 50 mL de HCl 0,1 N y se extrajo varias veces con diclorometano:isopropanol 3:1. La capa orgánica combinada se extrajo una vez con HCl 0,1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar 29,0 g de 148.  $T_R = 0,69$  min (Método C). Masa detectada: 212,2 ( $M+H^+$ ).

**2,2,2-Trifluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-acetamida (149)**

5 g de 2,2,2-trifluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida (148) se disolvieron en 25 mL de dimetil acetamida, se añadieron 625 mg de hidruro de sodio al 95% y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadieron lentamente 1,64 mL de yodometano y la mezcla de reacción se dejó que se enfriase a temperatura ambiente. Después de

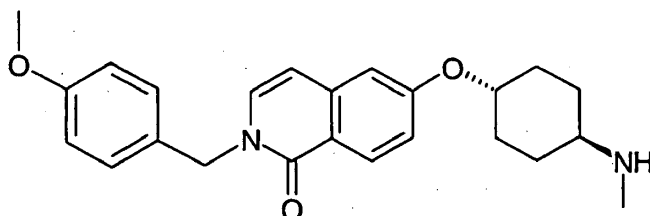
completarse, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo tres veces con metil terc-butil éter y la capa orgánica combinada se extrajo con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió y se liofilizó para eliminar restos de dimetilacetamida para proporcionar 4,0 g de producto.  $T_R = 0,95$  min (Método C). Masa detectada: 226,2 ( $M+H^+$ ).

**trans-4-Metilamino-ciclohexanol (150)**



2g de 2,2,2-trifluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-acetamida (**149**) se suspendieron en 10 mL de HCl 1 N y se calentaron en un microondas a 150° hasta que se completó la conversión. La disolución resultante se liofilizó y el residuo se recogió en agua y se liofilizó de nuevo, dos veces, para proporcionar 1,45 g de 4-metilamino-ciclohexanol (**150**).  $T_R = 0,13$  min (Método C). Masa detectada: 130,3 ( $M+H^+$ ).

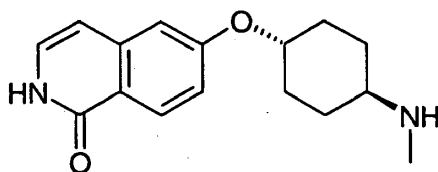
**2-(trans-4-Metoxi-bencil)-6-(4-metilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (151)**



630 mg de hidruro de sodio (95%) se suspendieron en 40 mL de dimetil acetamida. Se añadieron gota a gota 1,45 g de 4-metilamino-ciclohexanol (**150**), disueltos en 40 mL de dimetil acetamida, y 15 minutos después se añadieron 2,48 g de 6-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**177**), disueltos en otros 40 mL de dimetil acetamida. La mezcla de reacción se agitó a 80°C hasta que la reacción se completó. La mezcla se vertió en una mezcla de agua-hielo, se extrajo tres veces con metil terc-butiléter y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se añadió agua y el producto en bruto se sometió a liofilización para retirar los restos de dimetilacetamida.

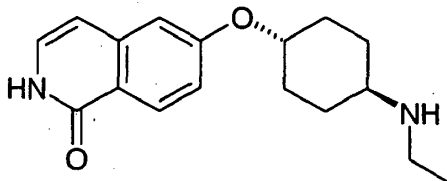
El producto obtenido es suficientemente puro para la conversión adicional.  $T_R = 1,24$  min (Método B), Masa detectada: 393,2 ( $M+H^+$ ).

**6-(trans-4-metilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (152)**

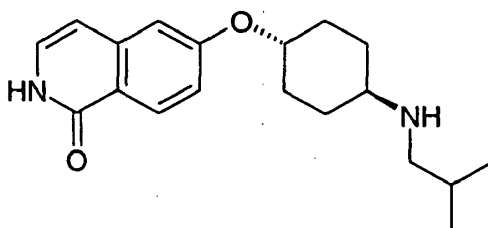


Se disolvieron 2,46 g de 2-(4-metoxi-bencil)-6-(4-metilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (**151**) en 15 mL de TFA y se calentaron en un horno microondas a 150°C durante 2 h. Se añadió metanol y la mezcla de reacción se evaporó. La solución se recogió en HCl 1 N y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se extrajeron con HCl 1N y las capas de HCl combinadas se liofilizaron, se recogió el residuo en agua y se liofilizó de nuevo para proporcionar 1,31 g de 6-(4-metilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (**152**) como hidrocloreuro.  $T_R = 0,81$  min (Método B). Masa detectada: 273,2 ( $M+H^+$ ).

Se obtuvieron los dos productos siguientes como hidrocloreuros mediante el mismo esquema de reacción descrito para la síntesis de **152**, usando haluros de alquilo apropiados para la alquilación de **148**.

**6-(trans-4-etilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (153)**

$T_R = 0,85$  min (Método B). Masa detectada: 287,1 ( $M+H^+$ ).

**6-(trans-4-Isopropilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (154)**

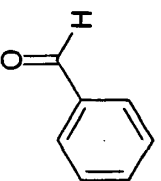
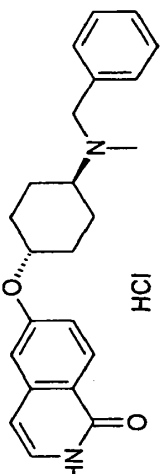
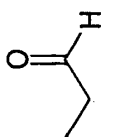
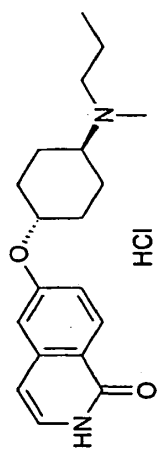
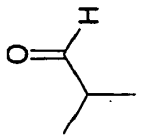
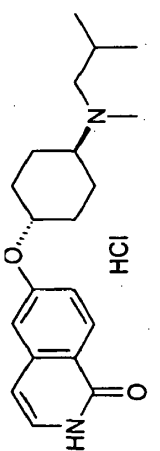
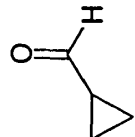
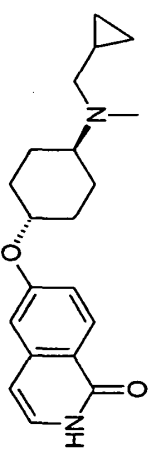
$T_R = 1,16$  min (Método B). Masa detectada: 315,2 ( $M+H^+$ ).

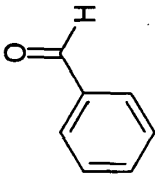
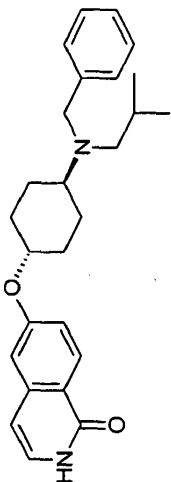
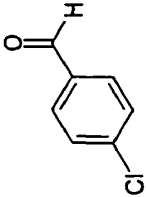
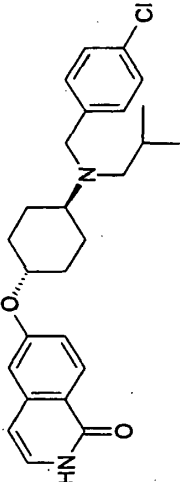
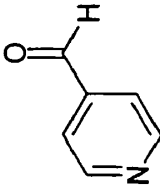
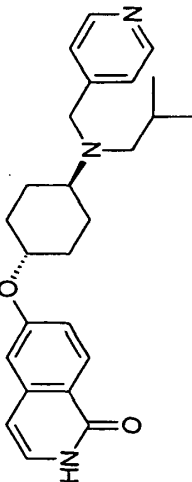
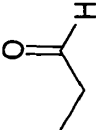
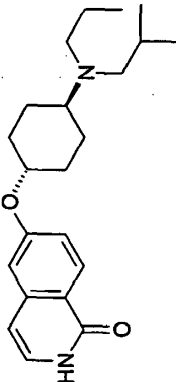
**Procedimiento general D para la reacción de aminación reductora:**

250 mg de **153** (o de otra isoquinolonona-amina monosustituida) se disuelven en 8 mL de diclorometano y 6 mL de DMF. Se añaden 3 eq de aldehído, 1,3 eq de ácido acético, 300 mg de tamiz molecular y 3 eq de triacetoxi borohidruro de sodio. Se agita la mezcla de reacción a 55°C durante 16 horas. La mezcla se vierte en 5 mL de NaOH 1 N y se añaden 25 mL de diclorometano y 10 mL de isopropanol. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae tres veces con isopropanol:diclorometano 1:3. La capa orgánica combinada se evapora a sequedad y el residuo se purifica por HPLC y se convierte eventualmente en las sales de HCl correspondientes mediante adición de HCl 2 N y subsiguiente liofilización.

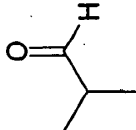
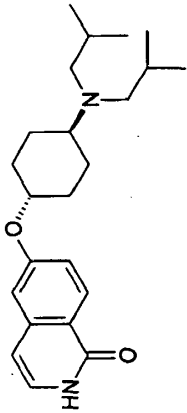
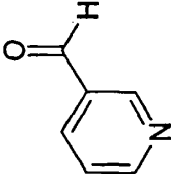
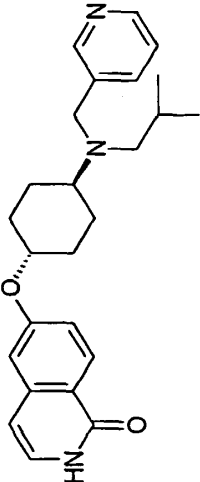
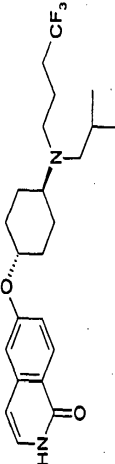
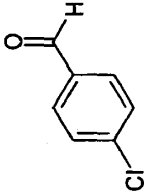
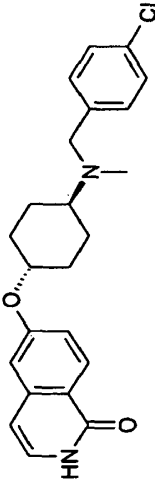
Se prepararon los compuestos siguientes según este procedimiento y se obtuvieron como base libre o hidrocloruros (Tabla 9)

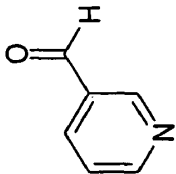
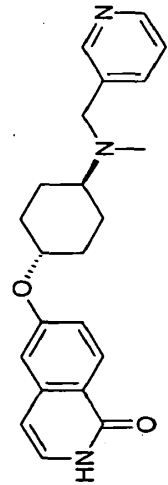
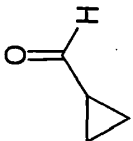
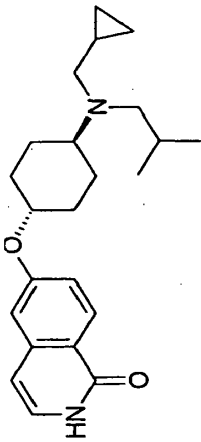
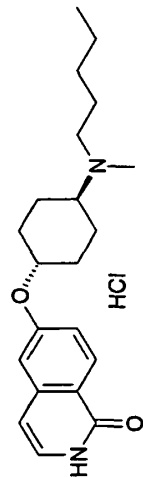
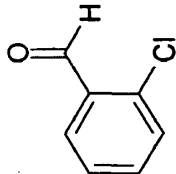
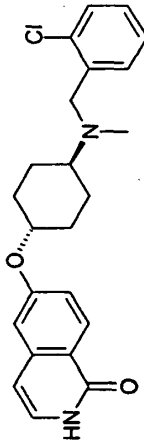
Tabla 9

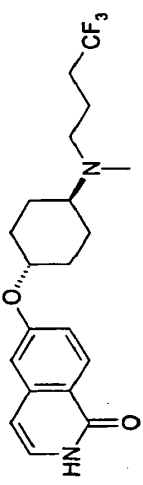
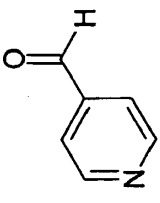
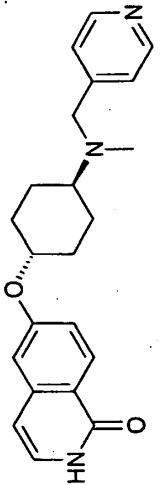
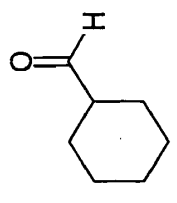
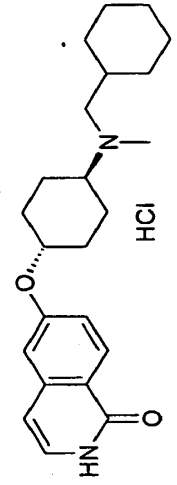
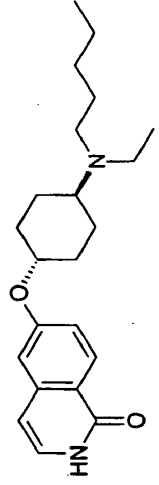
| Ejemplo | Isoquinolinona | Aldehído                                                                              | Producto                                                                                    | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> [min] | Método |
|---------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------|
| 155     | 152            |    | <br>HCl   | 363,2               | 1,14                 | A      |
| 156     | 152            |    | <br>HCl   | 315,2               | 1,02                 | D      |
| 157     | 152            |   | <br>HCl  | 329,2               | 1,05                 | D      |
| 158     | 152            |  | <br>HCl | 327,2               | 1,00                 | D      |

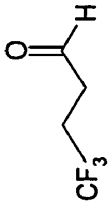
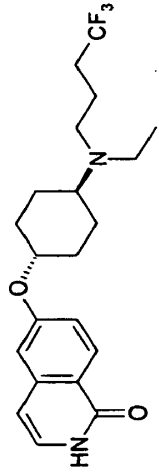
| Ejemplo | Isoquinolinona | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> [min] | Método |
|---------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------|
| 159     | 154            |    |    | 405,1               | 1,25                 | A      |
| 160     | 154            |    |    | 439,3               | 1,51                 | A      |
| 161     | 154            |   |   | 406,2               | 1,08                 | A      |
| 162     | 154            |  |  | 357,2               | 1,10                 | B      |

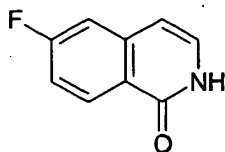


| Ejemplo | Isoquinolinona | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> [min] | Método |
|---------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------|
| 163     | 154            |    |    | 371,2               | 1,15                 | B      |
| 164     | 154            |    |    | 406,3               | 0,94                 | A      |
| 165     | 154            |   |   | 425,2               | 1,26                 | B      |
| 166     | 152            |  |  | 397,1               | 1,21                 | E      |

| Ejemplo | Isoquinolinona | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> [min] | Método |
|---------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------|
| 167     | 152            |    |    | 364,2               | 0,77                 | E      |
| 168     | 154            |    |    | 369,1               | 1,10                 | B      |
| 169     | 152            |    |   | 343,2               | 1,20                 | B      |
| 170     | 152            |  |  | 397,2               | 1,16                 | B      |

| Ejemplo | Isoquinolinona | Aldehído                                                                              | Producto                                                                             | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 171     | 152            |    |    | 383,1               | 1,09                   | B      |
| 172     | 152            |    |    | 364,1               | 0,73                   | B      |
| 173     | 152            |    |    | 369,2               | 1,21                   | B      |
| 174     | 153            |  |  | 357,2               | 1,18                   | B      |

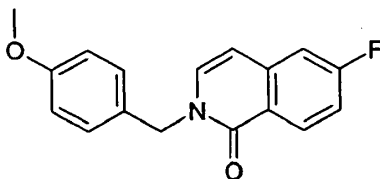
| Ejemplo | Isoquinolinona | Aldehído                                                                            | Producto                                                                           | [M+H <sup>+</sup> ] | T <sub>R</sub> / [min] | Método |
|---------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 175     | 153            |  |  | 397,1               | 1,14                   | B      |

**6-Fluoro-isoquinolinona (176)**

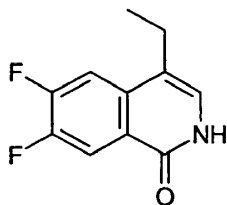
Se añadieron en porciones 4,8 ml (90,3 mmol, 1,5 equiv.) de cloruro de tionilo a una solución de 10 g (60,2 mmol) de ácido 3-fluorocinámico en 44 ml de cloroformo y 1 ml de DMF. La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después, los disolventes se destilaron para producir 11,4 g del cloruro de ácido bruto, que se usó sin ninguna purificación adicional.

El cloruro de ácido se disolvió en 45 ml de acetona. A 0°C, se añadieron en porciones 8,03 g de NaN<sub>3</sub> (123,5 mmol, 2 equiv.). Después, se añadieron 41 ml de agua mientras la temperatura se mantenía por debajo de 5°C. La reacción se agitó durante 1,5 h más. Después, se añadieron 55 ml de cloroformo. La mezcla se extrajo con 80 ml de agua seguido de 40 ml de salmuera. Después del secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y de la filtración, se añadieron 14 ml de éter difenílico y la mayor parte del cloroformo se retiró al vacío (sin calentamiento). Debería evitarse una retirada total del cloroformo.

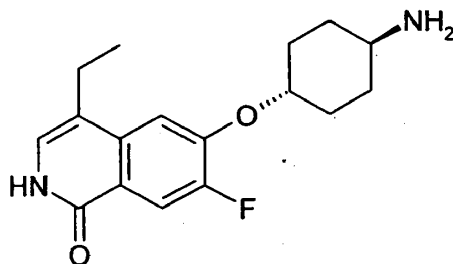
La solución que contenía la azida, éter difenílico y el cloroformo restante se añadió gota a gota a 260°C durante 15 minutos a una solución de 10 ml de tributilamina en 97 ml de éter difenílico. Puede observarse una reacción vigorosa durante la adición. La reacción se agitó durante 20 minutos más a 260°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 270 ml de n-heptano. El producto precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter para producir 5,65 g del compuesto del título. MS (DCI) Masa detectada: 164,0 (M+H<sup>+</sup>).

**6-Fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (177)**

Se añadieron 169 µl de cloruro de p-metoxibencilo (1,24 mmol, 1,1 equiv.) a una suspensión de 200 mg de 6-fluoro-isoquinolinona (**176**) (1,13 mmol) y 368 mg de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,36 mmol, 1,2 equiv.) en 3 ml de DMF. La mezcla se agitó durante 2 h y después se vertió sobre hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 300 mg del compuesto del título. Método B de LCMS, tiempo de retención 1,76 min, masa detectada 284,14 [M+H]<sup>+</sup>

**4-etil-6,7-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona (178)**

4-etil-6,7-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona (**178**) se obtuvo por el mismo método descrito para la síntesis de **176**, usando ácido (3,4-difluoro-fenil)-pent-2-enoico como material de partida. T<sub>R</sub> = 1,46 min (Método B). Masa detectada: 210,1 (M+H<sup>+</sup>). El ácido acrílico usado se sintetiza del aldehído correspondiente de manera similar a la descrita en la bibliografía (véase por ejemplo: J. Med. Chem. 2005, 48, 71-90).

**6-(trans-4-Amino-ciclohexiloxi)-4-etil-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (179)**

6-(4-Amino-ciclohexiloxi)-4-etil-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (**179**) se sintetizó como hidrocloreuro mediante una reacción similar a la secuencia de reacción descrita para la conversión **137** (etapas b, c y d), usando **178** como el material de partida.  $T_R = 0,97$  min (Método B). Masa detectada: 305,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Métodos de LC/MS:**

|                    |                                                                                                     |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método A:          |                                                                                                     |
| Fase estacionaria: | Col YMC Jsphere 33 x 2                                                                              |
| Gradiente:         | ACN + TFA al 0,05%: H <sub>2</sub> O + 0,05% TFA 5:95(0 min) a 95:5(3,4 min) a 95:5(4,4 min)        |
| Flujo              | 1 ml/min                                                                                            |
|                    |                                                                                                     |
| <b>Método B:</b>   |                                                                                                     |
| Fase estacionaria: | Col YMC Jsphere 33 x 2                                                                              |
| Gradiente:         | ACN + TFA al 0,05%: H <sub>2</sub> O + 0,05% TFA 5:95(0 min) a 95:5(2,5 min) a 95:5(3,0 min)        |
| Flujo              | 1 ml/min                                                                                            |
|                    |                                                                                                     |
| <b>Método C:</b>   |                                                                                                     |
| Fase estacionaria: | Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2                                                                      |
| Gradiente:         | ACN: H <sub>2</sub> O + 0,05% TFA 4:96(0 min) a 95:5(2,0 min) a 95:5(2,4 min)                       |
| Flujo              | 1 ml/min                                                                                            |
|                    |                                                                                                     |
| <b>Método D:</b>   |                                                                                                     |
| Fase estacionaria: | Col YMC Jsphere 33 x 2,1                                                                            |
| Gradiente:         | Grad ACN+0,08% FA:H <sub>2</sub> O+0,1%FA (Ácido Fórmico) 5:95 (0min) a 95:5 (2,5min) a 95:5 (3min) |
| Flujo              | 1,3 ml/min                                                                                          |

**Determinación de la inhibición de la Rho quinasa**

Para medir la inhibición de la Rho-quinasa, se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> de acuerdo con el siguiente protocolo:

Tampón: Tris 25 mM pH 7,5; BSA al 0,02%; Glicerol al 5%; Triton X100 al 0,008%; DMSO al 2%

1mM DTT; MgCl<sub>2</sub> 1 mM;  $\gamma$ <sup>33</sup>P ATP 0:5μCi/pocillo

Enzima: ROCKII o ROKα (Upstate, # Catálogo: 14-451) 0,1 ng/μl

Concentración final de ATP en la mezcla de reacción 40 μM

Sustrato biotinilado, diluido a 0,25 μM con tampón descrito más arriba (sin ATP)

1. 10 μl de tampón de Tris (± Inhibidor)
2. Añadir 30 μl de solución de enzima
3. Comenzar la reacción con 30 μl de mezcla sustrato/ATP/ATP33
4. Incubar durante 20 min a la temperatura ambiente
5. Parar la reacción con 30 μl de EDTA 50 mM
6. Transferir 50 μl de la disolución parada a la Streptavidin Flash Plate plus (placa con estreptavidina), Perkin Elmer, SMP 103A
7. Incubar durante 30 min a temperatura ambiente
8. Lavar 4 veces con 300 μl de PBS/Tween 20 al 0,1%
9. Se determinó la radiactividad en el pocillo

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 N° | pCI50 |
|--------------|-------|
| 10           | +++++ |
| 11           | +++++ |
| 12           | +++++ |
| 13           | +++++ |
| 14           | +++++ |
| 20           | +++++ |
| 29           | +++++ |
| 37           | +++++ |
| 41           | +++++ |
| 44           | +++++ |
| 45           | +++++ |

| Compuesto N° | pCl <sub>50</sub> |
|--------------|-------------------|
| 46           | +++++             |
| 48           | +++++             |
| 53           | ++++              |
| 56           | +++++             |
| 58           | +++++             |
| 65           | +++++             |
| 66           | ++++              |
| 67           | +++++             |
| 69           | +++++             |
| 70           | +++++             |
| 71           | +++++             |
| 77           | +++++             |
| 125          | +++++             |
| 137          | +++++             |
| 138          | +++++             |

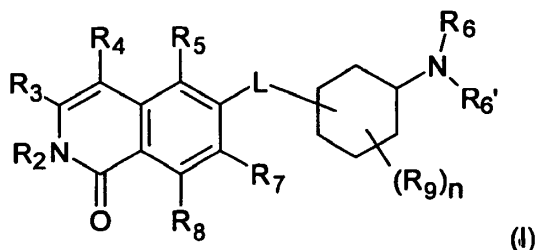
La actividad dada se indica como el logaritmo negativo en base diez de la Cl<sub>50</sub> (pCl<sub>50</sub>) como sigue:

|         |                               |
|---------|-------------------------------|
| +:      | pCl <sub>50</sub> ≤ 3,0       |
| ++:     | 3,0 ≤ pCl <sub>50</sub> < 4,0 |
| +++     | 4,0 ≤ pCl <sub>50</sub> < 5,0 |
| ++++:   | 5,0 ≤ pCl <sub>50</sub> < 6,0 |
| +++++ : | 6,0 ≤ pCl <sub>50</sub>       |

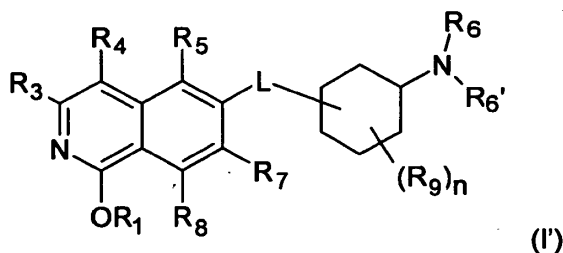


## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



o de fórmula (I')



en el que

R<sub>1</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)-alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)-alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)-[alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), C(O)-[alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), o C(O)-[alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>),

R<sub>2</sub> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-R', [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-O-R', [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-NH<sub>2</sub>, [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-CH[R']<sub>2</sub>, [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-C(O)-R', [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-C(O)NH-R', o [alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-C(O)N[R']<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R', OH, O-R'', NH<sub>2</sub>, NHR'', NR''R'' o NH-C(O)-R'',

R<sub>4</sub> es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R';

R<sub>5</sub> es H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-R', NH-SO<sub>2</sub>H, NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-SO<sub>2</sub>-R', NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> son independientemente entre sí H, R', alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R', alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-R', alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CH[R']<sub>2</sub>, alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-R', alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NH<sub>2</sub>, alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NH-R' o alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)N[R']<sub>2</sub>;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-[alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>0-1</sub>-R', alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R', NH<sub>2</sub>, NH-R', NH-SO<sub>2</sub>H, NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-SO<sub>2</sub>-R', SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NHR', NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>9</sub> es halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

L es O u O-alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

donde R' es cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) o arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); y

R'' es cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R', alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-R' o alqueno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>; y

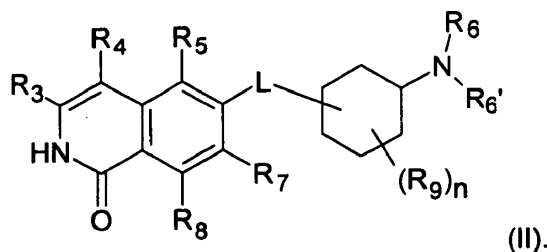
donde  $R_x$  y  $R_y$  son independientemente entre sí alquilo( $C_1-C_6$ ), heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, alquilen( $C_1-C_4$ )-N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]<sub>2</sub>, o alquilen( $C_1-C_4$ )-N[heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]<sub>2</sub>; y

donde en los restos  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  y  $R_8$  un átomo de hidrógeno del grupo alquilo o alquilen puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub> o CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o un grupo alquilo o alquilen puede estar halogenado una o más veces; y

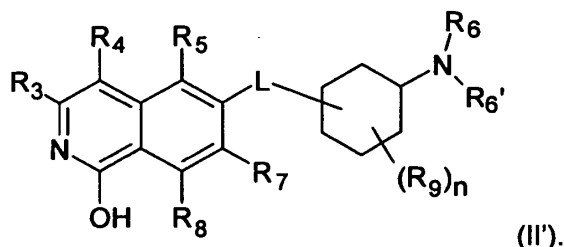
en donde un grupo cicloalquilo( $C_3-C_8$ ) puede contener 1 ó 2 dobles enlaces y los grupos arilo( $C_6-C_{10}$ ) y heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ) están sin sustituir o sustituidos una o más veces con grupos adecuados seleccionados independientemente entre halógeno, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, C(O)-alquilo( $C_1-C_6$ ), C(O)-arilo( $C_6-C_{10}$ ), COOH, COO-alquilo( $C_1-C_6$ ), CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo( $C_1-C_6$ ), CON[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilen( $C_1-C_6$ )-OH, alquilen( $C_1-C_6$ )-NH<sub>2</sub>, alquilen( $C_1-C_6$ )-NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilen( $C_1-C_6$ )-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, alquilen( $C_1-C_6$ )-O-alquilo( $C_1-C_6$ ), O-C(O)-alquilo( $C_1-C_6$ ), O-C(O)-arilo( $C_6-C_{10}$ ), O-C(O)-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), SO<sub>2</sub>N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, S-alquilo( $C_1-C_6$ ); S-alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), S-alquilen( $C_1-C_6$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), SO-alquilo( $C_1-C_6$ ), SO-alquilen( $C_1-C_6$ )-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo, SO-alquilen( $C_1-C_6$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), SO<sub>2</sub>-alquilo( $C_1-C_6$ ), SO<sub>2</sub>-alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), SO<sub>2</sub>-alquilen( $C_1-C_6$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), SO<sub>2</sub>-NH-alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_1-C_{10}$ ), SO<sub>2</sub>-NH-alquilen( $C_1-C_6$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), SO<sub>2</sub>-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-arilo( $C_6-C_{10}$ ), SO<sub>2</sub>-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), SO<sub>2</sub>-N[alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ )]<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-N[alquilen( $C_1-C_6$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]<sub>2</sub>, C(NH)(NH<sub>2</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, NH-C(O)-alquilo( $C_1-C_6$ ), NH-C(O)-O-alquilo( $C_1-C_6$ ), NH-C(O)-arilo( $C_6-C_{10}$ ), NH-C(O)-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), NH-C(O)-O-arilo( $C_6-C_{10}$ ), NH-C(O)-O-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), NH-C(O)-NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), NH-C(O)-NH-arilo( $C_6-C_{10}$ ), NH-C(O)-NH-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), NH-SO<sub>2</sub>-alquilo( $C_1-C_6$ ), NH-SO<sub>2</sub>-arilo( $C_6-C_{10}$ ), NH-SO<sub>2</sub>-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)-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N-alquil( $C_1-C_6$ )-heterociclilo-C(O), N-alquil( $C_1-C_6$ )-C(O)-O-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N-alquil( $C_1-C_6$ )-C(O)-O-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), N-alquil( $C_1-C_6$ )-C(O)-NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), N-alquil( $C_1-C_6$ )-C(O)-NH-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N-alquil( $C_1-C_6$ )-C(O)-NH-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-C(O)-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-C(O)-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-C(O)-N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]<sub>2</sub>, N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-C(O)-N[heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]<sub>2</sub>, N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]-C(O)-alquilo( $C_1-C_6$ ), N[heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]-C(O)-alquilo( $C_1-C_6$ ), N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]-C(O)-O-alquilo( $C_1-C_6$ ), N[heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]-C(O)-O-alquilo( $C_1-C_6$ ), N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]-C(O)-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N[heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]-C(O)-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]-C(O)-O-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N[heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]-C(O)-O-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]-C(O)-NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), N[heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]-C(O)-NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]-C(O)-NH-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]-C(O)-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, N[heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]-C(O)-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N[heterociclilo( $C_5-C_{10}$ )]-C(O)-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]-C(O)-N[alquilo( $C_1-C_6$ )]-arilo( $C_6-C_{10}$ ), N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]-C(O)-N[arilo( $C_6-C_{10}$ )]<sub>2</sub>, arilo( $C_6-C_{10}$ ), alquilen( $C_1-C_6$ )-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 el heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ) pueden estar sustituidos de una a 3 veces con halógeno, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), NH<sub>2</sub>, NH-alquilo( $C_1-C_6$ ), N[alquilo( $C_1-C_6$ )]<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOH, C(O)-O-alquilo( $C_1-C_6$ ), CONH<sub>2</sub>, alquilen( $C_1-C_6$ )-O-alquilo( $C_1-C_6$ ), alquilen( $C_1-C_6$ )-O-arilo( $C_6-C_{10}$ ), O-alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ); o en donde arilo( $C_6-C_{10}$ ) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen( $C_1-C_4$ )-O por el que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno y en donde los sustituyentes arilo o heterociclilo de los grupos arilo( $C_6-C_{10}$ ) y heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ) pueden no estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo o heterociclilo;

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

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por un compuesto de fórmula (II)

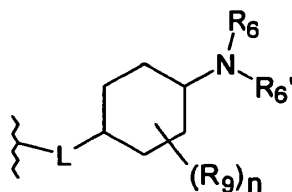


3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por un compuesto de fórmula (II')



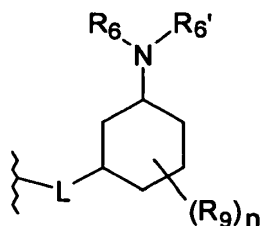
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R_6$  y  $R_6'$  son independientemente entre sí H, alquilo( $C_1-C_6$ ),  $R'$ , alquilen( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-C(O)-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-C(O)-arilo( $C_6-C_{10}$ ) o alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ).
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R_6$  y  $R_6'$  son independientemente entre sí H, alquilo( $C_1-C_6$ ), heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ) o alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ).
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $R_6$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_8$ ) o alquilen( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), y  $R_6'$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), ( $C_5-C_{10}$ )heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ) o alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ).
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $R_6$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ) y  $R_6'$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ) o alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ).
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que  $R_6$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ) y  $R_6'$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), alquilen( $C_1-C_4$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ) en el que heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alquilo( $C_1-C_4$ ) o halógeno o es alquilen( $C_1-C_6$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ) en el que arilo está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ), O-alquilo( $C_1-C_4$ ) o  $SO_2$ -alquilo( $C_1-C_4$ ).
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  $R_6$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ) y  $R_6'$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ) o cicloalquilo( $C_3-C_8$ ).
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R_6$  es H y  $R_6'$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ) o cicloalquilo( $C_3-C_8$ ).
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que  $R_6$  y  $R_6'$  son H.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que  $R_5$  es H, halógeno, CN, alquilo( $C_1-C_6$ ),  $R'$ , NH-aril( $C_6-C_{10}$ ), alquilen( $C_1-C_6$ )-aril( $C_6-C_{10}$ ) o alquilen( $C_1-C_6$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ),
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que  $R_5$  es H, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ),  $R'$ , NH-aril( $C_6-C_{10}$ ), alquilen( $C_1-C_6$ )-aril( $C_6-C_{10}$ ) o alquilen( $C_1-C_6$ )-heterociclilo( $C_5-C_{10}$ ),
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que  $R_5$  es H, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo( $C_5-C_{10}$ ), NH-arilo( $C_6-C_{10}$ ) o alquilen( $C_1-C_2$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ).
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que  $R_5$  es H, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), fenilo o heteroarilo( $C_5-C_6$ ).
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que  $R_5$  es H, halógeno o alquilo( $C_1-C_6$ ).
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que  $R_5$  es H o halógeno.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que  $R_5$  es H.
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde  $R_4$  es H, halógeno, CN, alquilo( $C_1-C_6$ ) o alquilen( $C_1-C_6$ )- $R'$ .

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde  $R_4$  es H, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ) o alquilen( $C_1-C_6$ )- $R'$ .
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde  $R_4$  es H, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ) o alquilen( $C_1-C_2$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ).
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que  $R_4$  es H, halógeno o alquilo( $C_1-C_6$ ).
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que  $R_4$  es H o alquilo( $C_1-C_6$ ).
24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que  $R_4$  es H.
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo( $C_1-C_6$ ), O-alquilo( $C_1-C_6$ ), alqueno( $C_2-C_6$ ),  $R'$  o alqueno( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo( $C_3-C_8$ ).
26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo( $C_1-C_4$ ), O-alquilo( $C_1-C_4$ ), alqueno( $C_2-C_4$ ), fenilo, heteroarilo( $C_5-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) o alqueno( $C_1-C_4$ )-cicloalquilo( $C_3-C_6$ ).
27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ), O-alquilo( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo( $C_3-C_6$ ).
28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde  $R_7$  es H, halógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) y  $R_8$  es H.
29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que  $R_7$  y  $R_8$  son H.
30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en el que  $R_9$  es halógeno o alquilo( $C_1-C_4$ ).
31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en el que  $R_9$  es Cl, F, metilo o etilo.
32. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 31, en el que n es 0, 1, 2 ó 3.
33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en el que n es 0 ó 1.
34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en el que n es 0.
35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en el que  $R_3$  es H, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), alqueno( $C_1-C_4$ )- $R'$ , O- $R''$  o NHR''.
36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en el que  $R_3$  es H, alquilo( $C_1-C_6$ ) o NHR''.
37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en el que  $R_3$  es H, alquilo( $C_1-C_4$ ), NH-heterociclilo( $C_5-C_6$ ) o NH-fenilo.
38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en el que  $R_3$  es H, alquilo( $C_1-C_4$ ), NH-heteroarilo( $C_5-C_6$ ) que contiene uno o más átomos N o NH-fenilo.
39. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en el que  $R_3$  es H.
40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en el que L se une a la posición 4 del anillo ciclohexilo



o

L se une a la posición 3 del anillo ciclohexilo



**41.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en el que L se une a la posición 4 del anillo ciclohexilo.

**42.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en el que L es O-metileno, O-etileno u O.

**43.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en el que L es O-metileno, O-etileno u O unido a la posición 4 del anillo ciclohexilo.

**44.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en el que L es O.

**45.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R<sub>3</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R, OH, O-R", NH<sub>2</sub>, o NHR";

R<sub>4</sub> es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R';

R<sub>5</sub> es H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-R', NH-SO<sub>2</sub>H, NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-SO<sub>2</sub>-R', NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub>' son independientemente entre sí H, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-R', alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CH[R']<sub>2</sub>, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NH<sub>2</sub>, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NH-R' o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)N[R']<sub>2</sub>;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R', NH<sub>2</sub>, NH-R', NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-SO<sub>2</sub>-R', SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NHR', NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>9</sub> es halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 0, 1 ó 2; y

L es O u O-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

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

**46.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R<sub>3</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-R' o NHR";

R<sub>4</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-R';

R<sub>5</sub> es H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-R', NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(O)N[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub>' son independientemente entre sí H, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R';

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R', NH-R', NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

R<sub>9</sub> es halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

n es 0 ó 1; y

L es O u O-metileno;

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

47. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R<sub>3</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-R' o NHR'';

R<sub>4</sub> es H, halógeno, CN, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-R';

R<sub>5</sub> es H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R, alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>), NH-R';

R<sub>6</sub> es H, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>6</sub>' es H, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R';

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), R', alquilen(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R', NH-R', NH-SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

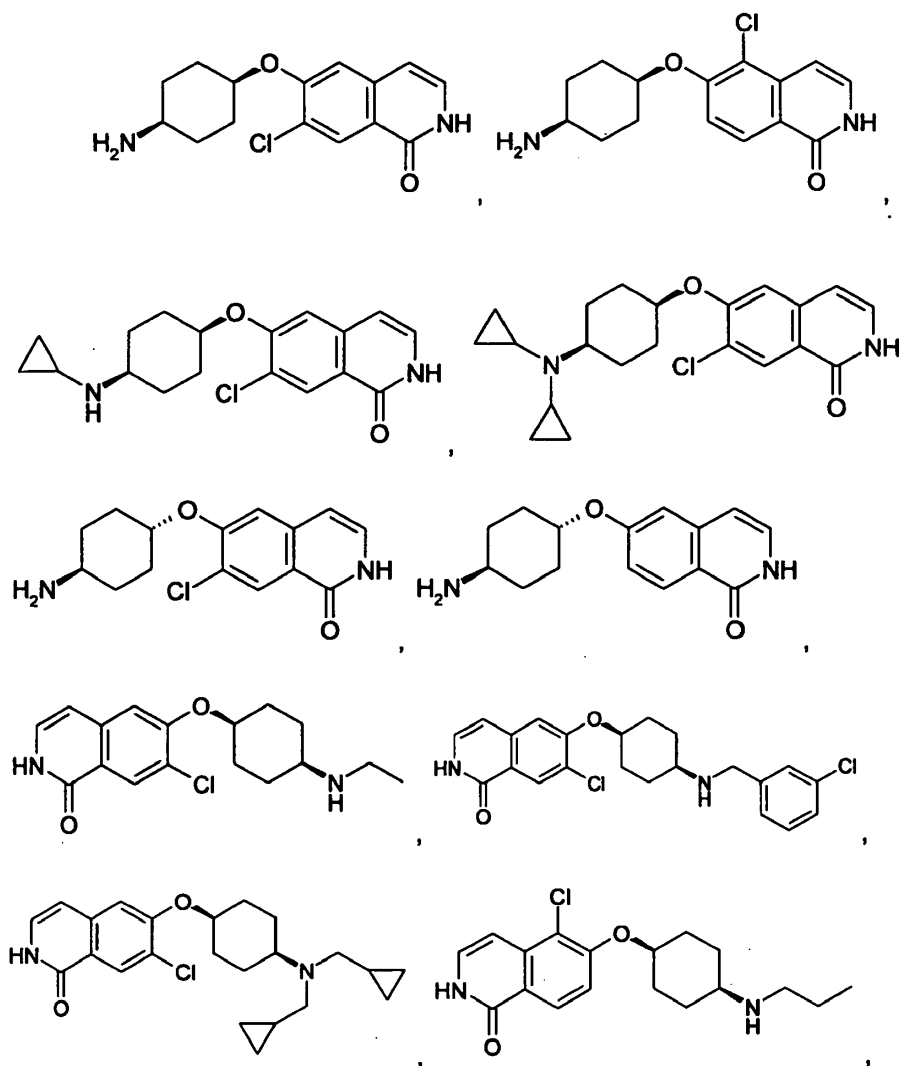
R<sub>9</sub> es halógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

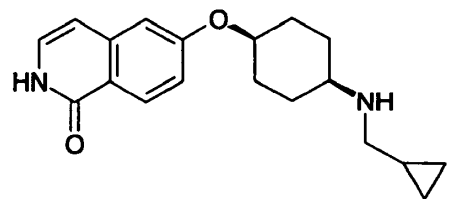
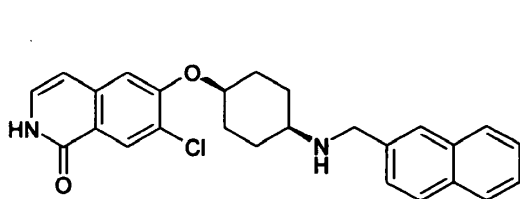
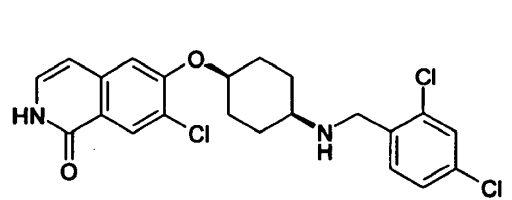
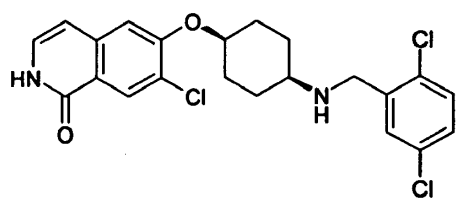
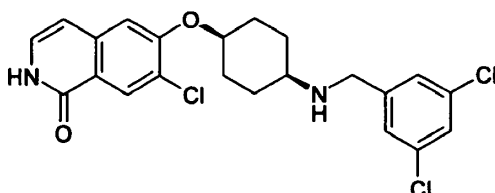
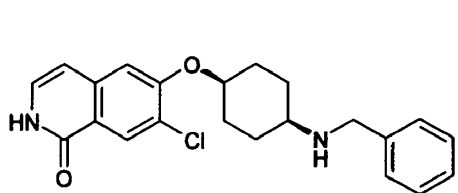
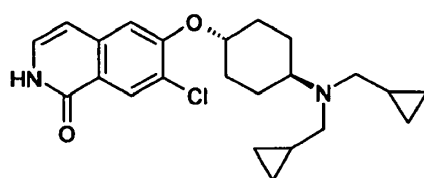
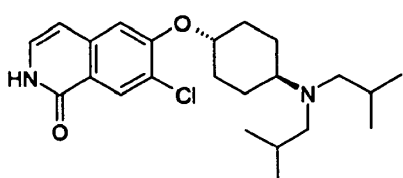
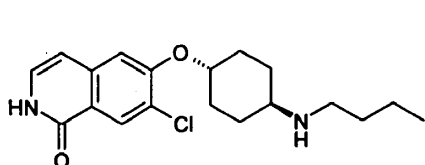
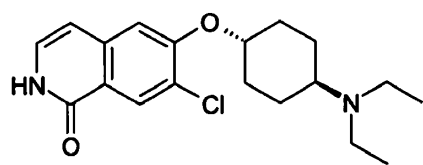
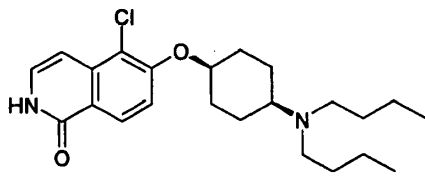
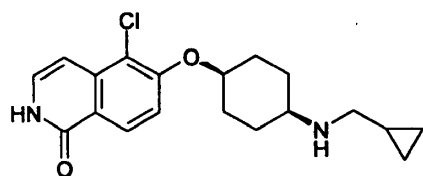
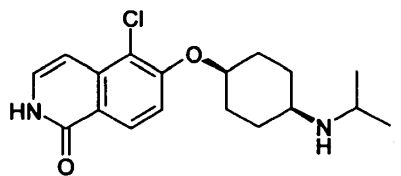
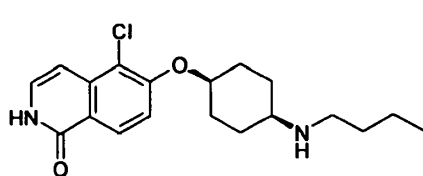
n es 0; y

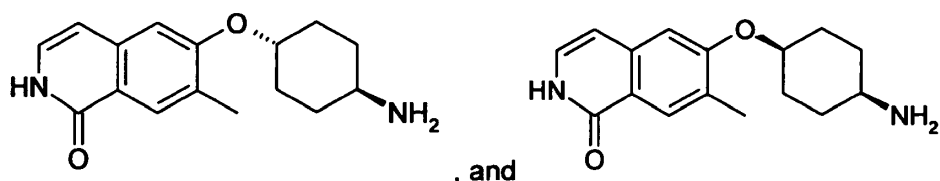
L es O;

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

48. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo de







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

49. Un compuesto de las fórmulas (I) o (I') y/o sus sales y/o formas estereoisómeras fisiológicamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 para uso como un medicamento.
50. Uso de al menos un compuesto de las fórmula (I) o (I') y/o sus sales y/o formas estereoisómeras fisiológicamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 para producir un medicamento.
51. Uso de al menos un compuesto de las fórmulas (I) o (I') y/o sus sales y/o formas estereoisoméricas fisiológicamente aceptables según una de las reivindicaciones 1 a 48, para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad coronaria cardíaca, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia isquémica de órganos (lesión terminal de órganos), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, insuficiencia renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos e hiperagregabilidad de plaquetas, ictus, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de los vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cáncer.
52. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las fórmulas (I) o (I') y/o sus sales y/o formas estereoisómeras fisiológicamente aceptables según una de las reivindicaciones 1 a 48, excipientes y vehículos fisiológicamente tolerados y, si es apropiado, otros aditivos y/o otros ingredientes activos.