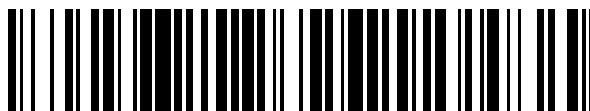


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 166**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/24** (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

**A61K 31/472** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03774144 .4**

96 Fecha de presentación: **21.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1566380**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

54

Título: **COMPUESTOS DE ISOQUINOLINA Y SU USO MEDICINAL.**

30

Prioridad:  
**22.11.2002 JP 2002340174**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.03.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.03.2012**

73

Titular/es:  
**Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation**  
**2-6-18, Kitahama Chuo-ku**  
**Osaka-shi Osaka 541-8505, JP**

72

Inventor/es:  
**FUJIO, M.;**  
**SATOH, H.;**  
**INOUE, S.;**  
**MATSUMOTO, Toshifumi;**  
**EGI, Y. y**  
**TAKAHASHI, T.**

74

Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 376 166 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos de isoquinolina y su uso medicinal.

**Campo Técnico**

5 La presente invención se refiere a un compuesto de isoquinolina tal como se describe mediante la fórmula I y II de la reivindicación 1, y a un agente farmacéutico que contiene el mismo como ingrediente activo para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral agudo.

**Técnica Antecedente**

15 La poli(ADP-ribosa)polimerasa, abreviada "PARP" más adelante en la presente memoria, es una enzima intranuclear que utiliza el nucleótido de nicotinamida (NAD) como sustrato, escinde el enlace entre nicotinamida y ribosa, transfiere el residuo de ADP-ribosa a una proteína, y provoca la polimerización por adición de varios residuos de ADP-ribosa. Esta enzima es atractiva como enzima relacionada con la apoptosis, que se considera que se activa mediante el reconocimiento de la mella en el ADN dañado por un radical libre, tal como monóxido de nitrógeno, oxígeno activo y similares, que se produce en la lesión durante la isquemia, y tiene un papel primordial para contribuir a la reparación del ADN.

20 En los últimos años se ha considerado que la activación de PARP disminuye el NAD intracelular, se consume una gran cantidad de ATP para compensar esa disminución, como resultado de lo cual se agota la energía intracelular, y la célula termina muriendo. En un experimento mediante el uso de un ratón con inactivación génica de PARP, se ha evidenciado que las células neuronales cultivadas muestran resistencia a los trastornos debidos al monóxido de nitrógeno, aminoácidos excitadores tales como NMDA (N-metil-D-aspartato) y similares, y que muestran un efecto protector extraordinario inhibiendo el infarto cerebral en, como mínimo, el 80% en un modelo de isquemia cerebral (Eliasson MJL. *et al.*, Nature Med., 3, 1089-95 (1997)).

30 Sin embargo, ninguno de los inhibidores de PARP informados hasta la fecha se ha sometido a un ensayo clínico como agente terapéutico para el infarto cerebral. Como inhibidores de PARP informados hasta la fecha, por ejemplo, se conocen los derivados de 3,4-dihidro-2H-isoquinolina sustituidos en posición 5 (documento EP-A-355750), derivados de 1,11b-dihidrobenzopirano[4.3.2-de]isoquinolin-3-ona (documento WO99/11645), 3,4-dihidro-5-[4-(1-piperidinil)-butoxi]-1(2H)-isoquinolina (documentos WO99/08680 y WO99/11649), derivados de pirimidina (documento WO00/42025), derivados de bencimidazol (documentos WO00/64878 y WO00/68206), derivados de ftalazina (documentos WO00/67734, WO00/44726 y WO 01/79184), derivados de quinazolinona (documentos WO02/48117 y WO02/44157) y similares, pero la actividad inhibitoria de PARP de los mismos no es muy intensa.

40 Además, el documento JP-B-S46-12454 describe derivados de isoquinolina que tienen una acción analgésica y una acción hipoglucémica, el documento de EE.UU. n° 4.113.731 describe un método de producción de derivados de 3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)ona, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Chem. Pharm. Bull., Vol. 19 (N° 11), 1971, pág. 2414) describe 2-metil-4-dimetilaminometilisoquinolin-1-ona, YAKUGAKU ZASSHI (Vol. 91 (N° 12), pág. 1279, 1971) describe 3-amino-4-acetil-2H-isoquinolin-1-ona, los documentos JP-A-52-156875 y JP-A-52-156875 describen un método de producción de derivados de 4-dialquilaminometil-2H-isoquinolin-1-ona, y el documento JP-B-S54-84597 describe derivados de isoquinolin-1-ona condensados. Finalmente, el documento EP-A-005745 describe compuestos heterocíclicos tricíclicos o bifusionados que son adecuados como agentes anti-inflamatorios, depresores del SNC y ansiolíticos, y G. Winters et al, Tet. Letters 44:3877-78 (1978) describe la síntesis de isoquinolinas fusio-

45 Sin embargo, ninguno de estos compuestos tiene en cuenta la actividad inhibitoria de PARP.

50 [referencia de patente 1] documento EP 355750 A  
[referencia de patente 2] documento WO99/11645  
[referencia de patente 3] documento WO99/08680  
[referencia de patente 4] documento WO99/11649  
[referencia de patente 5] documento WO00/42025  
55 [referencia de patente 6] documento WO00/64878  
[referencia de patente 7] documento WO00/68206  
[referencia de patente 8] documento WO00/67734  
[referencia de patente 9] documento WO00/44726  
[referencia de patente 10] documento WO01/79184  
60 [referencia de patente 11] documento WO02/48117  
[referencia de patente 12] documento WO02/44157  
[referencia de patente 13] documento JP-B-S46-12454  
[referencia de patente 14] n° de EE.UU. 4.113.731  
[referencia de patente 15] documentos JP-A-S52-156875 y JP-A-52-1568876  
65 [referencia de patente 16] documento JP-B-S54-84597

[referencia de patente 17] documento EP-A-005745

[referencia no de patente 1] Eliasson MJL. *et al.*, Nature Med., 3, 1089-95 (1997)

[referencia no de patente 2] Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Chem. Pharm. Bull., Vol. 19 (Nº 11), 1971, pág. 2414)

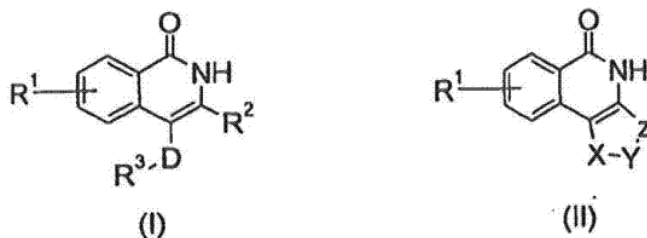
5 [referencia no de patente 3] YAKUGAKU ZASSHI (Vol. 91 (Nº 12), pág. 1279, 1971)

[referencia no de patente 4] G. Winters et al, Tet. Letters 44:3877-3878 (1975)

### Descripción de la Invención

10 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una actividad inhibitoria de PARP y que es útil como agente terapéutico para el infarto cerebral, en particular como agente terapéutico para el infarto cerebral agudo. Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos y han descubierto que un compuesto de isoquinolina representado por la siguiente fórmula (I) y (II), una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente activa del mismo, un hidrato del mismo, y un solvato del mismo tienen una actividad inhibitoria de PARP potente, que dio como resultado la consecución de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención proporciona lo siguiente:

(1) un compuesto de isoquinolina representado por la siguiente fórmula (I) o (II)



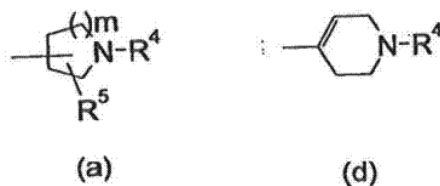
20 en la que

25  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es un átomo de hidrógeno;

D es nulo;

30  $R^3$  es un grupo seleccionado de las fórmulas (a) y (d),



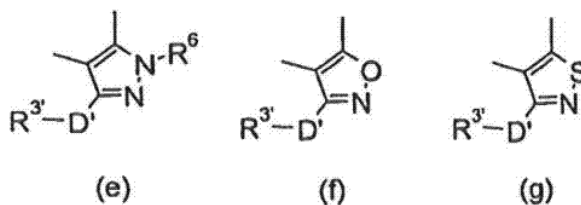
35 en las que

m es un número entero de 1 a 3,

40  $R^4$  es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, arilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), heteroarilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), arilalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), heteroarilalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s),

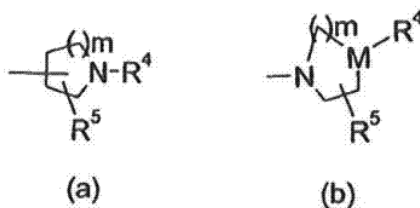
45  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y

-X-Y-Z- es un grupo seleccionado de las fórmulas (e) a (g),



en el que, en las fórmulas (e) a (g),

5  $R^{3'}$  tiene las fórmulas (a) o (b),



10 en las que  $R^4$ ,  $R^5$ , y m son como se definieron anteriormente y M es -CH-, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

D' es nulo o alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y

15  $R^6$  es un átomo de hidrógeno o metilo;

una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.

20 (2) El compuesto de isoquinolina del punto (1) anteriormente mencionado, en el que, en la fórmula (I) o (II),

$R^3$  es un grupo representado por la fórmula (a), en la que

m es un número entero de 1 a 3,

25  $R^4$  es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y

$R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y

30 -X-Y-Z- es un grupo seleccionado de las fórmulas (e) y (f),

en el que, en las fórmulas (e) y (f),  $R^{3'}$  es (a) para  $R^3$  ( $R^4$ ,  $R^5$  o m para  $R^{3'}$  son como se definieron para  $R^4$ ,  $R^5$  o m para  $R^3$  en este punto (2)),

35 D' es nulo, y

$R^6$  es un átomo de hidrógeno o metilo;

40 una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.

$R^1$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o metoxi;

45  $R^3$  es un grupo representado por la fórmula (a), en la que

m es 2,

$R^4$  es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo o 2-hidroxietilo, y

50

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno; y

-X-Y-Z- es un grupo seleccionado de las fórmulas (e) y (f), en el que, en las fórmulas (e) y (f),

5 R<sup>3i</sup> es (a) para R<sup>3</sup> (R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o m para R<sup>3i</sup> son como se definieron para R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o m para R<sup>3</sup> en este punto (3)),

D' es nulo, y

10 R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o metilo;

una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.

(4) El compuesto de isoquinolina del punto (1) anteriormente mencionado, que se selecciona de

15 (196) 8-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (197) 6-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (199) (R)-7-fluoro-3-metil-1-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (200) (S)-7-fluoro-3-metil-1-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 20 (201) 7-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (202) 4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (203) 7-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (205) 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (206) 4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 25 (207) 4-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (208) 4-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (209) 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (210) 1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (211) 1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 30 (212) 7-fluoro-4-(1-etilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (213) 7-fluoro-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (221) hidrocloreuro de 7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (222) 7-fluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (223) 1-(1-etilpiperidin-4-il)-7-fluoro-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 35 (224) 7-fluoro-1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (225) 7-fluoro-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (226) 1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (227) hidrocloreuro de 1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (228) hidrocloreuro de 7-fluoro-3-metil-1-[(piperidin-4-il)metil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,  
 40 (229) 7-fluoro-3-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,  
 (230) 3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,  
 (231) hidrocloreuro de 1-(piperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (232) 1-(1-metilpiperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona, y  
 (233) 1-(1-etilpiperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,

45 una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, y un solvato del mismo.

(5) El compuesto de isoquinolina de cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriormente mencionados, en el que, en la fórmula (I) o (II),

R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R<sup>3</sup> es un grupo representado por la fórmula (a), en la que

55 m es 2,

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo o 2-hidroxietilo, y

60 R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno; y

-X-Y-Z- es un grupo representado por la fórmula (e), en el que, en la fórmula (e),

R<sup>3i</sup> es (a) para R<sup>3</sup> (R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o m para R<sup>3i</sup> son como se definieron para R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o m para R<sup>3</sup> en este punto (5)),

D' es nulo, y

R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o metilo;

- 5 una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.

(6) El compuesto de isoquinolina del punto (1) anteriormente mencionado, que se selecciona de

- 10 (31) 4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (32) 4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (33) 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (44) 7-cloro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (45) 7-fluoro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 15 (46) 7-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (47) 7-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (48) 7-fluoro-4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (74) 4-(1-etilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (192) 7-cloro-4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 20 (209) 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (210) 1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (212) 7-fluoro-4-(1-etilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (221) hidrocloreto de 7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (222) 7-fluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 25 (223) 1-(1-etilpiperidin-4-il)-7-fluoro-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (225) 7-fluoro-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (226) 1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona, y  
 (227) hidrocloreto de 1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 30 una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, y un solvato del mismo.

(7) Un agente para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral, que comprende el compuesto de isoquinolina de cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriormente mencionados, una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.

(8) El agente del punto (7) anteriormente mencionado, que es para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral agudo.

(9) Un inhibidor de la poli(ADP-ribosa)polimerasa que comprende el compuesto de isoquinolina de cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriormente mencionados, una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.

#### Mejor Modo de Realizar la Invención

La presente invención se explica con detalle a continuación. Cada sustituyente de la fórmula (I) o (II) se explica a continuación.

Los ejemplos específicos del sustituyente para R<sup>1</sup> son los siguientes, y estos sustituyentes pueden estar en cualquier átomo de carbono de un anillo.

átomo de halógeno: átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo, y se da preferencia a átomo de flúor, átomo de cloro y átomo de bromo, en particular preferiblemente átomo de flúor y átomo de cloro.

alquilo: alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo y similares, y se da preferencia a metilo y etilo, en particular preferiblemente metilo.

alcoxi: alcoxi que consiste en alquilo (como se definió para alquilo para R<sup>1</sup>) y átomo de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y similares, y se da preferencia a metoxi.

haloalquilo: alquilo (como se definió para alquilo para R<sup>1</sup>) sustituido con uno o más átomos de halógeno (como se definió para halógeno para R<sup>1</sup>), tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y similares, y se da preferencia a trifluorometilo.

monoalquilamino: monoalquilamino que tiene alquilo (como se definió para alquilo para  $R^1$ ), tal como metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino y similares.

dialquilamino: dialquilamino en el que los restos de alquilo son iguales o diferentes, y cada uno es independientemente alquilo (como se definió para alquilo para  $R^1$ ), y los restos de alquilo pueden formar un anillo. Por ejemplo, se puede mencionar dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo y similares.

acilo: acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono en total, que consiste en alquilo y carbonilo, tal como formilo, acetilo, propionilo, 2-metilpropionilo, butirilo y similares.

alcoxicarbonilo: alcoxicarbonilo que consiste en alcoxi (como se definió para alcoxi para  $R^1$ ) y carbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similares.

N-alquilcarbamoilo: N-alquilcarbamoilo que consiste en monoalquilamino que tiene 1 a 4 átomos de carbono y carbonilo, tal como N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo y similares.

N,N-dialquilcarbamoilo: N,N-dialquilcarbamoilo que consiste en dialquilamino (como se definió para dialquilamino para  $R^1$ ) y carbonilo, tal como N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-dibutilcarbamoilo y similares.

acilamino: acilamino que consiste en acilo (como se definió para acilo para  $R^1$ ) y amino, tal como formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino y similares.

diacilamino: diacilamino que consiste en dos acilos (como se definió para acilo para  $R^1$ ) y amino, en el que los restos de acilo son independientes y pueden ser iguales o diferentes, tales como N,N-diacetilamino, N,N-dipropionilamino, N,N-dibutirilamino y similares.

alquiltio: alquiltio que consiste en alquilo (como se definió para alquilo para  $R^1$ ) y un átomo de azufre, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y similares, y se da preferencia a metiltio.

alcoxicarbonilamino: alcoxicarbonilamino que consiste en alcoxicarbonilo (como se definió para alcoxicarbonilo para  $R^1$ ) y amino, tal como metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino y similares.

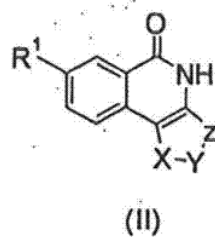
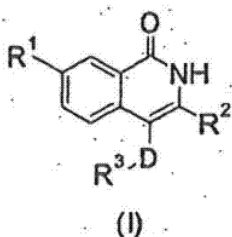
N-alquilsulfamoilo: N-alquilsulfamoilo que consiste en monoalquilamino (como se definió para monoalquilamino para  $R^1$ ) y sulfona, tal como N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-butilsulfamoilo y similares.

N,N-dialquilsulfamoilo: N,N-dialquilsulfamoilo que consiste en dialquilamino (como se definió para dialquilamino para  $R^1$ ) y sulfona, tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo, N,N-dibutilsulfamoilo y similares.

alcoxialquiloxi: alcoxialquiloxi que consiste en alcoxi (como se definió para alcoxi para  $R^1$ ), alquilo (como se definió para alquilo para  $R^1$ ) y oxígeno, tal como metoximetiloxi, etoximetiloxi y similares, y se da preferencia a metoximetiloxi.

$R^1$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi, en particular preferiblemente átomo de flúor o átomo de cloro.

Las posiciones de sustitución de  $R^1$  son preferiblemente las siguientes posiciones.



Los ejemplos específicos del sustituyente para  $R^2$  son los siguientes.

alquilo: como se definió para alquilo para  $R^1$ .

Como alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono para D, por ejemplo, se pueden mencionar

- (1)  $-\text{CH}_2-$
- (2)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
- (3)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
- (4)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
- (5)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
- (6)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
- (7)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
- (8)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
- (9)  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$
- (10)  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$
- (11)  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$
- (12)  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$
- (13)  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$
- (14)  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

y similares. De éstos, se prefieren (1), (2) y (3), y se prefieren en particular (1) y (2).

n es un número entero de 0 a 7, y se prefieren 0 a 3, se prefieren más 0 a 2, y se prefiere en particular 1.

D es preferiblemente nulo o metileno o etileno, y en particular preferiblemente nulo.

Los ejemplos específicos del sustituyente para  $\text{R}^3$  son los siguientes.

monoalquilamino: como se definió para un monoalquilamino para  $\text{R}^1$ .

dialquilamino: como se definió para dialquilamino para  $\text{R}^1$ .

Como sustituyente para  $\text{R}^3$ , dialquilamino, se prefieren las fórmulas (a) y (b), y se prefieren en particular la fórmula (a).

m es un número entero de 1 a 3, y se prefiere en particular 1 ó 2.

l es un número entero de 1 a 3, y se prefiere en particular 1 ó 2.

Los ejemplos específicos del sustituyente para  $\text{R}^4$  son los siguientes.

alquilo: como se definió para alquilo para  $\text{R}^1$ , y se da preferencia a metilo, etilo, propilo e isobutilo, en particular preferiblemente metilo.

hidroxialquilo: hidroxialquilo que consiste en alquilo (como se definió para alquilo para  $\text{R}^1$ ) y grupo hidroxilo, tal como hidroxietilo, hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 4-hidroxibutilo y similares, y se da preferencia a hidroxietilo.

monoalquilamino: como se definió para monoalquilamino para  $\text{R}^1$ .

dialquilamino: como se definió para dialquilamino para  $\text{R}^1$ , y se da preferencia a dimetilamino.

alcoxycarbonilo: como se definió para alcoxycarbonilo para  $\text{R}^1$ , y se da preferencia a etoxycarbonilo.

alquilsulfonilo: alquilsulfonilo que consiste en alquilo (como se definió para alquilo para  $\text{R}^1$ ) y sulfonilo, y se da preferencia a metanosulfonilo.

acilamino: como se definió para acilamino para  $\text{R}^1$ , tal como formilamino, acetilamino, propionilamino, 2-metilpropionilamino, butirilamino y similares. El resto de acilo puede tener un sustituyente, y como sustituyente, se prefiere un átomo de halógeno, se prefiere en particular un átomo de flúor y, por ejemplo, se puede mencionar trifluoroacetilamino.

arilo que tiene opcionalmente sustituyente(s): como arilo, se puede mencionar fenilo y naftilo, y se prefiere en particular fenilo. Como sustituyente, se pueden mencionar aquellos similares a los sustituyentes para  $\text{R}^1$ .

heteroarilo que tiene opcionalmente sustituyente(s): como heteroarilo, se puede mencionar furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, pirimidina y similares. Como sustituyente, se pueden mencionar aquellos similares a los sustituyentes para  $\text{R}^1$ .



arilalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s): un grupo que consiste en arilo (como se definió para arilo para  $R^4$ ) y alquilo (como se definió para alquilo para  $R^1$ ) y, por ejemplo, se puede mencionar bencilo y fenetilo, y se prefiere en particular bencilo. Como sustituyente, se pueden mencionar aquellos similares a los sustituyentes para  $R^1$ .

heteroarilalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s): un grupo que consiste en heteroarilo (como se definió para heteroarilo para  $R^4$ ) y alquilo (como se definió para alquilo para  $R^1$ ). Como sustituyente, se pueden mencionar aquellos similares a los sustituyentes para  $R^1$ .

alquilsulfonilamino: alquilsulfonilamino que consiste en alcoxisulfonilo (como se definió para alcoxisulfonilo para  $R^1$ ) y amino, tal como metanosulfonilamino, etanosulfonilamino y similares, y se da preferencia a metanosulfonilamino.

Como sustituyente para  $R^4$ , se prefiere un átomo de hidrógeno, alquilo e hidroxialquilo, y se prefiere en particular un átomo de hidrógeno, metilo y etilo.

Los ejemplos específicos del sustituyente para  $R^5$  son los siguientes.

alquilo: como se definió para alquilo para  $R^1$ .

hidroxialquilo: hidroxialquilo que consiste en alquilo (como se definió para alquilo para  $R^1$ ) y grupo hidroxilo, y se da preferencia a hidroximetilo.

-X-Y-Z- es preferiblemente la fórmula (e).

Como alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada para  $D'$ , se pueden mencionar aquellos similares al alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada para  $D$ , y se prefiere metileno y etileno, y se prefiere más metileno. Lo más preferiblemente  $D'$  es nulo.

Los ejemplos específicos del sustituyente para  $R^6$  son los siguientes.

arilo que tiene opcionalmente sustituyente(s): como se definió para arilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) para  $R^4$ .

heteroarilo que tiene opcionalmente sustituyente(s): como se definió para heteroarilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) para  $R^4$ .

arilalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s): como se definió para arilalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) para  $R^4$ .

heteroarilalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s): como se definió para heteroarilalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) para  $R^4$ .

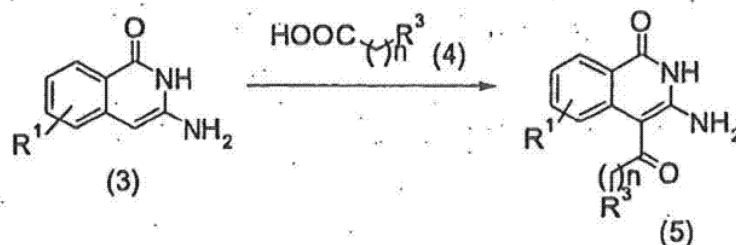
Como fenileno para  $D''$ , se puede mencionar 1,4-fenileno, 1,3-fenileno y 1,2-fenileno. Como alquileo de cadena lineal o ramificada, se pueden mencionar aquellos similares al alquileo de cadena lineal o ramificada para  $D$ .

Como compuesto de la fórmula (I) o (II), y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden mencionar las sales de adición de ácido del mismo con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos.

El compuesto de la fórmula (I) o (II), y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar en forma de un hidrato, un aducto con agua o un solvato del mismo, y estos hidratos, aductos con agua y solvatos también están incluidos en la presente invención. Cuando un compuesto de la fórmula (I) o (II) tiene un átomo asimétrico, hay presentes al menos dos isómeros ópticos. Estos isómeros ópticos y las mezclas de los mismos (que incluyen los racematos) están incluidos en la presente invención.

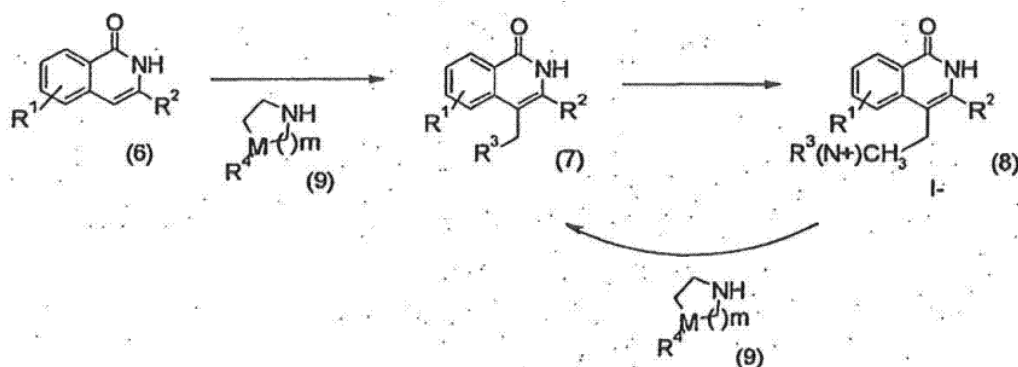
Los compuestos incluidos en las fórmulas (I) y (II) de la presente invención se pueden sintetizar según los métodos siguientes. En los esquemas de reacción siguientes, cada símbolo es como se definió anteriormente, a menos que se especifique de otra manera.

#### Método Sintético General 1



Se puede obtener un compuesto de la fórmula (5) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (3), obtenido mediante el método mostrado en los Ejemplos de Síntesis de Materiales de Partida más adelante, con un compuesto de la fórmula (4) en un disolvente que no inhibe el progreso de la reacción (dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona, metil etil cetona, tolueno, benceno, agua, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono o un disolvente mixto de cualquiera de estos) en presencia de una base adecuada usada en la química de síntesis orgánica (bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina y similares) y un agente de condensación adecuado usado en la química de síntesis orgánica (cloruro de 1,3-dimetil-2-cloroimidazolinio, cianofosfato de dietilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares), con refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente. También se puede obtener un compuesto de la fórmula (5) convirtiendo un compuesto de la fórmula (4) en un intermedio reactivo mediante el uso de un agente activante usado en general en la química de síntesis orgánica, tal como cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol y similares, y después haciendo reaccionar el intermedio con un compuesto de la fórmula (3) en un disolvente que no inhibe el progreso de la reacción (dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona, metil etil cetona, tolueno, benceno, agua, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono o un disolvente mixto de cualquiera de estos) en presencia de una base adecuada usada en la química de síntesis orgánica (bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina y similares).

## Método Sintético General 2

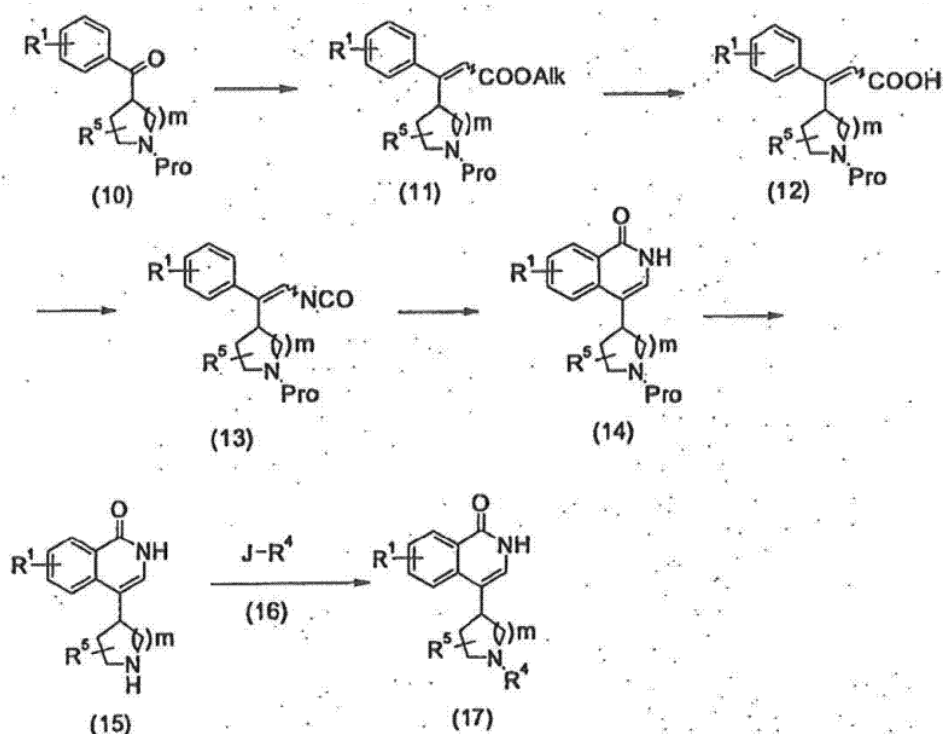


Se puede obtener un compuesto de la fórmula (7) en la que R³ es dialquilamino o un grupo de la fórmula (b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (6) o dialquilamina con formaldehído o paraformaldehído en un disolvente que no interfiere con la reacción, tal como ácido acético, anhídrido acético, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, un disolvente mixto de cualquiera de estos y similares, con refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente para formar una base de Mannich, y después haciendo reaccionar la base con un compuesto de la fórmula (6) obtenido mediante un método tal como los métodos mostrados en los Ejemplos de Síntesis de Materiales de Partida más adelante. También se puede obtener un compuesto de la fórmula (7) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (6) con una sal de Eschenmoser (yoduro de N,N-dimetilmetilenamonio) en un disolvente que no interfiere con la reacción, tal como ácido acético, anhídrido acético, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, un disolvente mixto de cualquiera de estos y similares, con refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

De manera alternativa, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (7) con yoduro de metilo en un disolvente que no interfiere con la reacción, tal como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, un disolvente mixto de cualquiera de estos y similares, con refrigeración con hielo hasta la temperatura

de reflujo del disolvente para proporcionar un compuesto de la fórmula (8), que después se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (9) o dialquilamina en un disolvente que no interfiere con la reacción, tal como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, dimetilformamida, dimetil-sulfóxido, acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, un disolvente mixto de cualquiera de estos y similares, con refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente para proporcionar un compuesto de la fórmula (7).

### Método Sintético General 3



Se puede obtener un compuesto de la fórmula (11) en la que Alk es alquilo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (10), en la que Pro es un grupo protector usado generalmente en la química de síntesis orgánica tal como acilo, alcóxicarbonilo, benzoilo y similares, con un compuesto usado generalmente para la reacción de HORNER-EMMONS en la química de síntesis orgánica, tal como dietilfosonoacetato de etilo, dietilfosonoacetato de metilo, dietilfosonoacetato de terc-butilo, cloruro de (metoxicarbonilmetil)trifenilfosfonio, bromuro de (metoxicarbonilmetil)trifenilfosfonio, cloruro de (etoxicarbonilmetil)trifenilfosfonio, bromuro de (etoxicarbonilmetil)trifenilfosfonio, cloruro de (terc-butoxi carbonilmetil)trifenilfosfonio, bromuro de (terc-butoxi carbonilmetil)trifenilfosfonio y similares, en un disolvente que no interfiere con el progreso de la reacción, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, metanol, etanol y similares, en presencia de una base usada generalmente en la química de síntesis orgánica, tal como metóxido sódico, etóxido sódico, hidruro sódico, terc-butoxido potásico y similares, a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (12) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (11) en un disolvente que no interfiere con la reacción tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, dimetilformamida, agua, un disolvente mixto de cualquiera de estos y similares, en presencia de una base usada generalmente en la química de síntesis orgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares, con refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (13) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (12) con difenilfosforil azida en un disolvente que no interfiere con el progreso de la reacción, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno y similares, en presencia de una base usada generalmente en la química de síntesis orgánica tal como bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina, diisopropilamina, piridina, N-metilmorfolina y similares, con refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

También se puede obtener un compuesto de la fórmula (13) convirtiendo un compuesto de la fórmula (12) mediante el uso de un agente activante usado generalmente en la química de síntesis orgánica tal como cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo, pentacloruro de fósforo, 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol y similares hasta un intermedio reactivo,

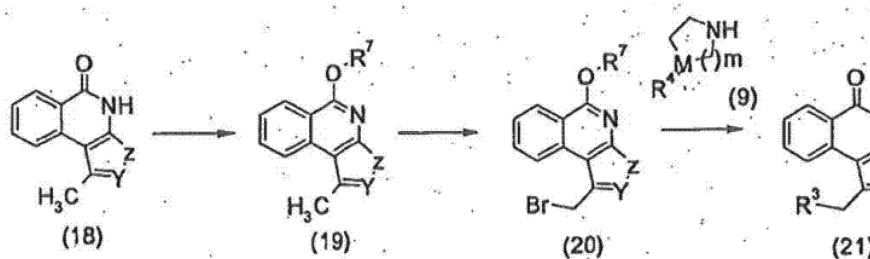
que se trata después con azida sódica para proporcionar una azida de ácido, y sometiendo a la azida de ácido a una reacción de reordenamiento en un disolvente que no interfiere con el progreso de la reacción, tal como tetrahydrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno y similares, desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (14) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (13) en un disolvente adecuado tal como diclorobenceno, difenil éter y similares, o sin disolvente, desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente o desde la temperatura ambiente hasta 300 °C.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (15) mediante la desprotección de un compuesto de la fórmula (14) en condiciones de desprotección empleadas en general en la química de síntesis orgánica, que son adecuadas para el grupo protector representado por Pro (ácido acético-ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno-ácido acético, hidróxido potásico y similares).

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (17) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (15) con un compuesto de la fórmula (16) en la que J es un grupo saliente usado generalmente en la química de síntesis orgánica tal como un átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y similares, en un disolvente que no inhibe el progreso de la reacción (dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahydrofurano, acetona, metiletilcetona, tolueno, benceno, agua o un disolvente mixto de cualquiera de estos), en presencia de una base adecuada usada en la química de síntesis orgánica (bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidruro sódico y similares), con refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

#### Método Sintético General 4

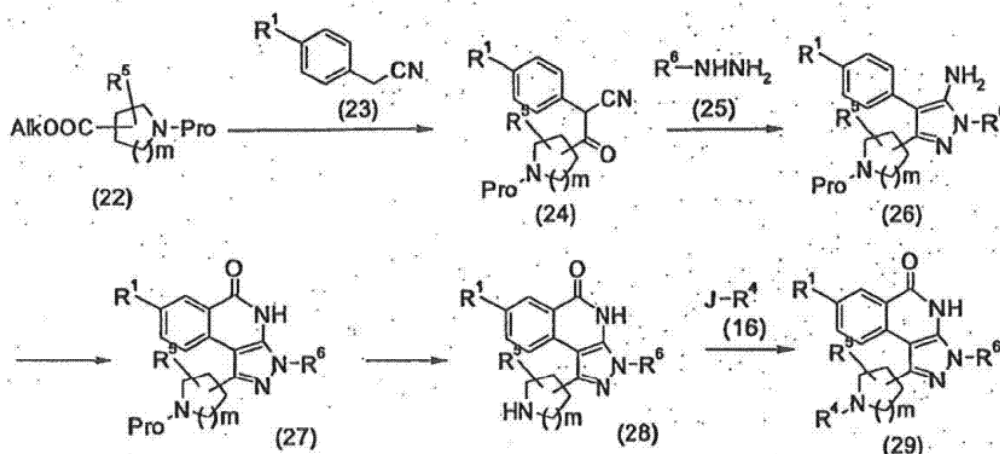


Se puede obtener un compuesto de la fórmula (19) en la que R<sup>7</sup> es un grupo protector de hidroxilo fenólico usado generalmente en la química de síntesis orgánica tal como metoximetilo, metoxietilo, bencilo, p-metoxibencilo y similares, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (18) con un agente protector de hidroxilo fenólico usado generalmente en la química de síntesis orgánica tal como clorometil metil éter, cloruro de metoxietilo, bromuro de bencilo, cloruro de bencilo, cloruro de p-metoxibencilo y similares, en un disolvente que no interfiere con el progreso de la reacción tal como tetrahydrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,3-dimetil-2-imidazolona y similares, en presencia de una base usada generalmente en la química de síntesis orgánica tal como metóxido sódico, etóxido sódico, hidruro sódico, terc-butóxido potásico y similares, desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (20) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (19) con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono, en presencia de un radical iniciador tal como peróxido de benzoilo y similares, con refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (21) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (20) con un compuesto de la fórmula (9) o dialquilamina en un disolvente que no interfiere con la reacción tal como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetrahydrofurano, tolueno, benceno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, un disolvente mixto de cualquiera de estos y similares, con refrigeración con hielo - temperatura de reflujo del disolvente y tratando el compuesto resultante en condiciones de desprotección adecuadas para R<sup>7</sup>, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, 10% de paladio sobre carbono-hidrógeno y similares.

#### Método Sintético General 5



Según el método descrito en la patente de EE.UU. n.º 3.262.937, se puede obtener un compuesto de la fórmula (24) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (22) en la que Pro es un grupo protector usado generalmente en la química de síntesis orgánica tal como acilo, alcóxicarbonilo, benzoilo y similares, Alk es alquilo, y m y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente, con un compuesto de la fórmula (23) en la que R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente en presencia de hidruro sódico, amida sódica o sodio metálico en tolueno o xileno a temperatura ambiente - temperatura de reflujo del disolvente durante 0,1 - 24 hr.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (26) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (24) con un compuesto de la fórmula (25) en la que R<sup>6</sup> es como se definió anteriormente, en un disolvente adecuado que no inhibe el progreso de la reacción (metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, un disolvente mixto de cualquiera de estos y similares) a temperatura ambiente - temperatura de reflujo del disolvente durante 0,1 - 24 hr.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (27) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (26) con trifosgeno en un disolvente adecuado que no inhibe el progreso de la reacción (cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, un disolvente mixto de cualquiera de estos y similares), en presencia de una base tal como piridina y similares para proporcionar un isocianato, y haciendo reaccionar el isocianato con un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, cloruro de hierro(II) y similares a temperatura ambiente - temperatura de reflujo del disolvente durante 0,1 - 24 hr para permitir la ciclación.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (28) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (27) en condiciones de desprotección adecuadas para el grupo protector para permitir la desprotección, que incluye, por ejemplo, la reacción mediante el uso de hidróxido potásico o hidróxido sódico en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, agua o un disolvente mixto de cualquiera de estos a temperatura ambiente - temperatura de reflujo del disolvente durante 0,1 - 24 hr, o la reacción en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o un disolvente mixto de cualquiera de estos a temperatura ambiente - temperatura de reflujo del disolvente durante 0,1 - 24 hr, y similares.

Además, los compuestos de la fórmula (I) o (II) de la presente invención se pueden sintetizar según el método sintético anteriormente mencionado o un método general de síntesis orgánica.

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (29) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (28) con un compuesto de la fórmula (16) en la que J es un grupo saliente usado generalmente en la química de síntesis orgánica tal como un átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y similares, en un disolvente que no inhibe el progreso de la reacción (dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona, metiletilcetona, tolueno, benceno, agua o un disolvente mixto de cualquiera de estos), en presencia de una base adecuada usada en la química de síntesis orgánica (bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidruro sódico y similares), con refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Además, también se puede obtener un compuesto de la fórmula (29) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (28) con cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico en presencia de aldehídos tales como formalina, acetaldehído, propionaldehído y similares, en un disolvente adecuado que no inhibe el progreso de la reacción (acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y similares), con refrigeración con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de la presente invención así obtenidos se pueden aislar o purificar según un método convencional.

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II), una forma ópticamente activa de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable los mismos, un hidrato los mismos, un aducto con agua los mismos y un solvato los mismos obtenidos mediante los métodos anteriormente mencionados tienen una actividad inhibitoria de PARP potente, y son útiles como agentes para el tratamiento del infarto cerebral, en particular como agentes para el tratamiento del infarto cerebral agudo.

Cuando el compuesto de isoquinolina, un isómero óptico del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto con agua del mismo o un solvato del mismo según la presente invención se usa como agente farmacéutico, el compuesto de la presente invención se puede administrar de manera oral o parenteral en forma de una composición farmacéutica o una preparación (comprimido, píldora, cápsula, gránulo, polvo, jarabe, emulsión, elixir, suspensión, solución, inyección, infusión, supositorio y similares) obtenida mezclándolo con un vehículo farmacéuticamente aceptable (excipiente, aglutinante, desintegrante, corrector, aroma, emulsionante, diluyente, agentes auxiliares de disolución, y similares).

La composición farmacéutica se puede formular según un método convencional.

En la presente memoria descriptiva, la administración parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, gotero y similares. Se puede preparar una preparación para inyección según un método conocido en este campo. El supositorio para administración rectal se puede producir mezclando el fármaco con un excipiente adecuado, y similares. Como forma farmacéutica de una preparación sólida para administración oral, se pueden mencionar las que se mencionaron anteriormente tales, como polvos, gránulos, comprimidos, píldoras, cápsulas y similares. Como líquido para administración oral, se puede mencionar una emulsión, jarabe, elixir, suspensión, solución y similares aceptables como agentes farmacéuticos.

La dosis se determina teniendo en cuenta la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el momento de la administración, el método de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de fármacos, el estado de la enfermedad del paciente en tratamiento, y otros factores.

El compuesto de la presente invención, un isómero óptico del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto con agua del mismo y un solvato del mismo tienen una toxicidad baja y se pueden usar con seguridad. Aunque la dosis diaria varía dependiendo de la afección y del peso corporal del paciente, el tipo de compuesto, la vía de administración y similares, por ejemplo, se administra deseablemente de manera parenteral (de manera subcutánea, intravenosa, intramuscular o rectal) a alrededor de 0,01-50 mg/individuo/día, preferiblemente 0,01-20 mg/individuo/día, y de manera oral a alrededor de 0,01-150 mg/individuo/día, preferiblemente 0,1-100 mg/individuo/día.

### Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle en los Ejemplos siguientes. Los Ejemplos que se refieren a compuestos que no están abarcados por las reivindicaciones se mantuvieron con fines ilustrativos. La unidad de J es Hz.

#### Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida

Se suspendió 1,3-dimetil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (10 g) en dimetilsulfóxido (100 mL), y se añadió hidruro sódico (60%, 2,1 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 2 hrs, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió clorometil metil éter (4,6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=50:1) para proporcionar la 1,3-dimetil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (10,6 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,77 (3H, s), 3,65 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,84 (2H, s), 7,47 (1H, t, J=8 Hz), 7,77 (1H, t, J=8 Hz), 8,13 (1H, d, J=8 Hz), 8,38 (1H, d, J=8 Hz).

Se disolvió 1,3 -dimetil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (1,03 g), N-bromosuccinimida (0,72 g) y peróxido de benzoilo (0,05 g) en tetracloruro de carbono (20 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 hrs. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó. El sólido obtenido se recogió mediante filtración y se lavó con éter para proporcionar la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (1,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,66 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,85 (2H, s), 7,55 (1H, t, J=8 Hz), 7,87 (1H, t, J=8 Hz), 8,24 (1H, d, J=8 Hz), 8,42 (1H, d, J=8 Hz).

**Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida**

Se disolvió 6-metil-1-indanona (40,4 g) y nitrito de isoamilo (40,6 mL) en etanol (300 mL), y se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 4 N-dioxano (10 mL) con refrigeración con hielo. Tras la finalización de la reacción, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter para proporcionar la 6-metil-2-hidroxiimino-1-indanona (37 g).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,39 (3H, s), 3,72 (2H, s), 7,49-7,58 (3H, m), 12,61 (1H, s).

Se disolvió 6-metil-2-hidroxiimino-1-indanona (37 g) e hidróxido sódico (19,7 g) en agua (287 mL), y se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (44,3 g) con agitación a 50 °C. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico para acidificar la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó. Se añadió éter a los cristales precipitados, y los cristales se recogieron mediante filtración para proporcionar el ácido 2-cianometil-5-metilbenzoico (16,3 g).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,35 (3H, s), 4,22 (2H, s), 7,43 (2H, s), 7,80 (1H, s), 13,21 (1H, s ancho).

Se suspendió ácido 2-cianometil-5-metilbenzoico (16,3 g) y dimetilformamida (0,1 mL) en tetrahidrofurano (160 mL), y se añadió dicloruro de oxalilo (12,2 mL) gota a gota con agitación con hielo. Tras la finalización de la formación de espuma, el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano, y la disolución se añadió gota a gota a una disolución de amoníaco acuoso del 28% con refrigeración con hielo. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 2-ciano-metil-5-metilbenzamida (10,9 g).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,33 (3H, s), 4,10 (2H, s), 7,29-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,51 (1H, s ancho), 7,94 (1H, s ancho).

Se suspendió 2-cianometil-5-metilbenzamida (10,9 g) en metanol (100 mL), y se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico del 10% (100 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 3-amino-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (9,6 g).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,30 (3H, s), 5,41 (1H, s), 5,43 (2H, s ancho), 7,13 (1H, d, J=8 Hz), 7,24 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,70 (1H, s), 10,52 (1H, s ancho).

**Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida**

Se suspendió hidruro sódico (60%, 1,4 g) en tetrahidrofurano (30 mL), y se añadió gota a gota una disolución (30 mL) de dietilfosfonoacetato de etilo (7,2 g) en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, y se añadió gota a gota una disolución (30 mL) de 1,4-dibenzoilpiperidina (7,9 g) en tetrahidrofurano. Tras la finalización de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se disolvió en metanol (80 mL). Se añadió una disolución acuosa (10 mL) de hidróxido de litio monohidrato (1,13 g), y la mezcla se agitó con calentamiento durante 3 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó para proporcionar de forma cuantitativa ácido (E)- y (Z)- $\beta$ -(1-benzoilpiperidin-4-il)cinámico.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22-1,90 (4H, m), 2,44-3,18 (3H, m), 3,71-4,10 (1H, m), 4,72-4,88 (1H, m), 5,77 (0,5H, s), 5,86 (1H, d, J=1 Hz), 7,06-7,16 (2H, m), 7,32-7,42 (8H, m).

La cantidad total de ácido (E)- y (Z)- $\beta$ -(1-benzoilpiperidin-4-il)cinámico y trietilamina (4,1 mL) se disolvió en tolueno (70 mL), y se añadió difenilfosforil azida (8,1 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 80 °C durante 1 hr, y después a 100 °C durante 1 hr. Tras la finalización de la formación de espuma, el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se suspendió en difenil éter, y la mezcla se añadió gota a gota a difenil éter (10 mL) calentado a 250 °C. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en cloroformo y se lavó con agua. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=20:1) para proporcionar la 4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (2,5 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,58-1,80 (2H, m), 1,92-2,22 (2H, m), 2,92-3,30 (3H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 4,90-5,02 (1H, m), 7,02 (1H, d, J=4 Hz), 7,38-7,47 (5H, m), 7,53-7,60 (1H, m), 7,76 (1H, d, J=4 Hz), 8,52 (1H, d, J=8 Hz), 11,10 (1H, s ancho).

**Ejemplo de Síntesis 4 de Material de Partida**

Se obtuvo ácido (E)- y (Z)-β-(1-benzoilpiperidin-4-il)-4-clorocinámico de forma cuantitativa mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de 1-benzoil-4-(4-clorobenzoil)piperidina (14,4 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22-1,90 (4H, m), 2,44-3,18 (3H, m), 3,71-4,10 (1H, m), 4,72-4,88 (1H, m), 5,76 (0,5H, s), 5,87 (1H, d, J=1 Hz), 7,02-7,10 (2H, m), 7,31-7,42 (7H, m).

Se obtuvo 4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (0,67 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de la cantidad total de ácido (E)- y (Z)-β-(1-benzoilpiperidin-4-il)-4-clorocinámico.

H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,59-1,76 (2H, m), 1,88-2,14 (2H, m), 2,90-3,32 (3H, m), 3,88-4,04 (1H, m), 4,86-5,02 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=5 Hz), 7,44 (5H, s), 7,69 (2H, s), 8,48 (1H, s), 10,51 (1H, s ancho).

**Ejemplo de Síntesis 5 de Material de Partida**

Se obtuvo ácido (E)- y (Z)-β-(1-benzoilpiperidin-4-il)-4-fluorocinámico de forma cuantitativa mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de 1-benzoil-4-(4-fluorobenzoil)piperidina (25,4 g).

Se obtuvo 4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (1,9 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de la cantidad total de ácido (E)- y (Z)-β-(1-benzoilpiperidin-4-il)-4-fluorocinámico.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,63-1,79 (2H, m), 1,88-2,21 (2H, m), 2,90-3,34 (3H, m), 3,90-4,09 (1H, m), 4,83-5,05 (1H, m), 6,98 (1H, d, J=3 Hz), 7,41-7,52 (6H, m), 7,74-7,79 (1H, m), 8,15 (1H, dd, 3 Hz, 9 Hz), 11,25 (1H, s ancho).

**Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida**

Se disolvió 4-dimetilaminometil-3-isopropil-2H-isoquinolin-1-ona (1,6 g) en cloroformo (20 mL) y metanol (2 mL), y se añadió yoduro de metilo (0,41 mL), y la mezcla se calentó a reflujo. Tras la finalización de la reacción, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar el yoduro de N-(3-isopropil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (1,1 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,29 (6H, d, J=5 Hz), 3,11 (9H, s), 3,42-3,51 (1H, m), 4,57 (2H, s ancho), 7,56 (1H, t, J=8 Hz), 7,82 (1H, t, J=8 Hz), 7,92 (1H, d, J=8 Hz), 8,26 (1H, d, J=8 Hz), 9,03 (1H, s ancho), 11,23 (1H, s ancho).

**Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida**

Se obtuvo yoduro de N-(3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio de forma cuantitativa mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida con el uso de 4-dimetilaminometil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona (2,5 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,18 (6H, d, J=7 Hz), 2,55-2,68 (1H, m), 2,92-3,11 (1H, m), 3,05 (9H, s), 4,62 (1H, d, J=15 Hz), 4,91 (1H, d, J=15 Hz), 7,52 (1H, t, J=8 Hz), 7,63 (1H, t, J=8 Hz), 8,17 (1H, d, J=8 Hz), 8,24 (1H, d, J=8 Hz), 11,22 (1H, s ancho).

**Ejemplo de Síntesis 8 de Material de Partida**

Se obtiene 7-cloro-1,3-dimetil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-cloro-1,3-dimetil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5 (4H)-ona.

Se obtiene 1-bromometil-7-cloro-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-cloro-1,3-dimetil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina.

**Ejemplo de Síntesis 9 de Material de Partida**

Se disolvió α-acetil-4-fluorofenilacetónitrilo (65,1 g) y metilhidrazina (30,9 mL) en etanol (320 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hrs. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó. El sólido obtenido se recogió mediante filtración y se lavó con hexano para proporcionar el 5-amino-4-(4-fluorofenil)-1,3-dimetilpirazol (69,5 g).



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,04 (3H, s), 3,51 (3H, s), 5,01 (2H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,26-7,30 (2H, m).

Una disolución de 5-amino-4-(4-fluorofenil)-1,3-dimetilpirazol (20,0 g) y piridina (23,6 mL) en diclorometano (150 mL) se añadió gota a gota durante 30 min a una disolución de trifosgeno (11,6 g) en diclorometano (100 mL) con refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La disolución de reacción se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de aluminio (97,5 g) en diclorometano con refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Tras la finalización de la reacción, la disolución de reacción se vertió en hielo-agua. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua para proporcionar la 7-fluoro-1,3-dimetil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (13,2 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,46 (3H, s), 3,69 (3H, s), 7,38-7,45 (1H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 7,85-7,89 (1H, m).

Se obtuvo 1,3-dimetil-7-fluoro-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (8,1 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-fluoro-1,3-dimetil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (12,7 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,75 (3H, s), 3,65 (3H, s), 4,09 (3H, s), 5,82 (2H, s), 7,50-7,57 (1H, m), 7,98-8,02 (1H, m), 8,08-8,13 (1, m).

#### **Ejemplo de Síntesis 10 de Material de Partida**

Se obtiene 7-metoxi-1,3-dimetil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-metoxi-1,3-dimetil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona.

Se obtiene 1-bromometil-7-metoxi-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-metoxi-1,3-dimetil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina.

#### **Ejemplo de Síntesis 11 de Material de Partida**

Se obtiene 1-metil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 1-metilisoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona.

Se obtiene 1-bromometil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 1-metil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina.

#### **Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida**

Se obtiene 7-cloro-1-metil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-cloro-1-metilisoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona.

Se obtiene 7-cloro-1-bromometil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-cloro-1-metil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina.

#### **Ejemplo de Síntesis 13 de Material de Partida**

Se obtiene 7-fluoro-1-metil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-fluoro-1-metilisoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona.

Se obtiene 7-fluoro-1-bromometil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-fluoro-1-metil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina.

#### **Ejemplo de Síntesis 14 de Material de Partida**

Se obtiene 1-metil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 1-metilisotiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona.

Se obtiene 1-bromometil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 1-metil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina.

**Ejemplo de Síntesis 15 de Material de Partida**

Se obtiene 7-cloro-1-metil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-cloro-1-metilisotiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona.

Se obtiene 7-cloro-1-bromometil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-cloro-1-metil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina.

**Ejemplo de Síntesis 16 de Material de Partida**

Se obtiene 7-fluoro-1-metil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-fluoro-1-metilisotiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona.

Se obtiene 7-fluoro-1-bromometil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 7-fluoro-1-metil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina.

**Ejemplo de Síntesis 21 de Material de Partida**

Se obtiene ácido (E)- y (Z)-β-(1-benzoilpirrolidin-3-il)cinámico mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de 1,3-dibenzoilpirrolidina.

Se obtiene 4-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de ácido (E)- y (Z)-β-(1-benzoilpirrolidin-3-il)cinámico.

**Ejemplo de Síntesis 22 de Material de Partida**

Se obtiene ácido (E)- y (Z)-β-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-4-clorocinámico mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de 1-benzoil-3-(4-clorobenzoil)pirrolidina.

Se obtiene 4-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de ácido (E)- y (Z)-β-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-4-clorocinámico.

**Ejemplo de Síntesis 23 de Material de Partida**

Se obtiene ácido (E)- y (Z)-β-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-4-fluorocinámico mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de 1-benzoil-3-(4-fluorobenzoil)pirrolidina.

Se obtiene 4-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de ácido (E)- y (Z)-β-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-4-fluorocinámico.

**Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida**

A 7-cloro-3-metil-4-dimetilaminometil-2H-isoquinolin-1-ona (1,40 g) se le añadió metanol (110 mL), y la mezcla se calentó hasta su disolución. Se añadió 2,6-lutidina (1,23 mL) y yoduro de metilo (3,60 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo y se recogieron mediante filtración para proporcionar el yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (2,20 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,41 (3H, s), 3,04 (6H, s), 3,11 (3H, s), 4,61 (1H, d, J=14 Hz), 4,90 (1H, d, J=14 Hz), 7,77-7,80 (1H, m), 8,15-8,24 (2H, m), 11,8 (1H, s ancho).

**Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida**

Se obtuvo yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (860 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida con el uso de 7-fluoro-4-dimetilaminometil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (536 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,40 (3H, s), 3,04 (6H, s), 3,11 (3H, s), 4,66 (1H, d, J=15 Hz), 4,91 (1H, d, J=15 Hz), 7,64-7,70 (1H, m), 7,80-7,91 (1H, m), 8,24-8,29 (1H, m), 11,8 (1H, s ancho).

#### Ejemplo de Síntesis 31 de Material de Partida

Se obtiene yoduro de N-(7-cloro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida con el uso de 7-cloro-4-dimetilaminometil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona.

#### Ejemplo de Síntesis 32 de Material de Partida

Se obtiene yoduro de N-(7-fluoro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida con el uso de 7-fluoro-4-dimetilaminometil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona.

#### Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida

Se disolvió 3-metil-4-(pirrolidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (3,92 g) en cloroformo (60 mL), y se añadió yoduro de metilo (1,04 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y los cristales obtenidos se lavaron con éter dietílico y se recogieron mediante filtración para proporcionar el yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (5,28 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,90-2,10 (4H, m), 2,38 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,40-3,60 (4H, m), 4,72 (1H, d, J=14,7 Hz), 5,01 (1H, d, J=14,7 Hz), 7,52 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,78 (1H, t, J=7,5 Hz), 8,12 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,23 (1H, d, J=7,5 Hz), 11,7 (1H, s ancho).

#### Ejemplo de Síntesis 34 de Material de Partida

Se sintetizó 3-amino-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida con el uso de 6-fluoro-2-hidroxiimino-1-indanona.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5,49 (1H, s), 5,54 (2H, s ancho), 7,27-7,34 (2H, m), 7,55 (1H, dd, J=2 Hz, J=9 Hz), 10,76 (1H, s ancho).

#### Ejemplo de Síntesis 35 de Material de Partida

Se obtuvo ácido 5-cloro-2-cianometilbenzoico (16,8 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida con el uso de 6-cloro-2-hidroxiimino-1-indanona (22,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,25 (2H, s), 7,32-7,72 (3H, m), 12,75 (1H, s ancho).

Se obtuvo 5-cloro-2-cianometilbenzamida (11,2 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida con el uso de ácido 5-cloro-2-cianometilbenzoico (13,6 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,15 (2H, s), 7,32-7,68 (3H, m), 7,98 (1H, s ancho), 8,10 (1H, s ancho).

Se obtuvo 3-amino-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (11,2 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida con el uso de 5-cloro-2-cianometilbenzamida (14,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5,46 (1H, s), 5,71 (2H, s ancho), 7,25 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,39 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,81 (1H, s), 10,85 (1H, s ancho).

#### Ejemplo de Síntesis 36 de Material de Partida

Se obtuvo ácido 4-cloro-2-cianometilbenzoico (4,4 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida con el uso de 5-cloro-2-hidroxiimino-1-indanona (6,3 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,27 (2H, s), 7,58 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,66 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=8,4 Hz), 13,50 (1H, s ancho).

Se obtuvo 4-cloro-2-cianometilbenzamida (3,9 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida con el uso de ácido 4-cloro-2-cianometilbenzoico (4,4 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,17 (2H, s), 7,50-7,63 (4H, m), 8,05 (1H, s ancho).

Se obtuvo 3-amino-6-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (2,9 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida con el uso de 4-cloro-2-cianometilbenzamida (3,9 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5,42 (1H, s), 5,76 (2H, s ancho), 6,93 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,29 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,6 Hz), 10,71 (1H, s ancho).

#### Ejemplo de Síntesis 37 de Material de Partida

Se disolvió α-acetilfenilacetnitrilo (10 g) en metanol (100 mL) y se añadió hidrazinoetanol (5,3 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y la fracción eluida con cloroformo:metanol=40:1 se concentró para proporcionar 5-amino-1-(2-hidroxietil)-3-metil-4-fenilpirazol (11,4 g) en forma de cristales blancos.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,24 (3H, s), 3,92-4,92 (4H, m), 4,10 (2H, t, J=6 Hz), 7,24-7,31 (3H, m), 7,40-7,45 (2H, m).

#### Ejemplo de Síntesis 38 de Material de Partida

Se disolvió ácido benzoico (16,1 g) y trietilamina (18,4 mL) en tolueno (100 mL), y se añadió difenilfosforil azida (36,3 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. El 5-amino-1-(2-hidroxietil)-3-metil-4-fenilpirazol (12 g) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 37 de Material de Partida se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó adicionalmente a reflujo durante 3 hrs. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de carbonato potásico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y se añadió una cantidad pequeña de etanol al residuo obtenido. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar el fenilcarbamato de 2-[3-metil-5-(3-fenil-1-ureido)-4-fenilpirazol-2-il]etilo (13 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,22 (3H, s), 4,24 (2H, t, J=6 Hz), 4,46 (2H, t, J=6 Hz), 6,88-7,00 (2H, m), 7,20-7,28 (5H, m), 7,34-7,45 (8H, m), 8,20 (1H, s ancho), 8,92 (1H, s ancho), 9,67 (1H, s ancho).

#### Ejemplo de Síntesis 39 de Material de Partida

El carbamato de 2-[3-metil-5-(3-fenil-1-ureido)-4-fenilpirazol-2-il]etilfenilo (12 g) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 38 de Material de Partida se calentó a 250 °C durante 10 min. El recipiente de reacción se enfrió a 100 °C, y se añadió metanol, hidróxido potásico (5 g) y agua (20 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hrs. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el metanol se evaporó. El material insoluble precipitado se eliminó mediante filtración, y se añadió cloruro amónico al filtrado. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 3-(2-hidroxietil)-1-metilpirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (3,8 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,53 (3H, s), 3,72 (2H, t, J=6 Hz), 4,26 (2H, t, J=6 Hz), 4,83 (1H, t, J=5 Hz), 7,40 (1H, t, J=8 Hz), 7,75 (1H, t, J=8 Hz), 7,88 (1H, d, J=8 Hz), 8,23 (1H, d, J=8 Hz), 12,08 (1H, s ancho).

#### Ejemplo de Síntesis 40 de Material de Partida

La 3-(2-hidroxietil)-1-metilpirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (3,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 39 de Material de Partida se disolvió en cloruro de tionilo (20 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C. Tras la finalización de la reacción, el cloruro de tionilo se evaporó. Los cristales obtenidos se lavaron con agua y cloroformo para proporcionar la 3-(2-cloroetil)-1-metilpirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (2,9 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,62 (3H, s), 3,98 (2H, t, J=6 Hz), 4,57 (2H, t, J=6 Hz), 7,42 (1H, t, J=8 Hz), 7,77 (1H, t, J=8 Hz), 7,90 (1H, d, J=8 Hz), 8,24 (1H, d, J=8 Hz), 12,39 (1H, s ancho).

#### Ejemplo de Síntesis 41 de Material de Partida

Se suspendió hidruro sódico (pureza del 60%, 2,0 g) en dimetilformamida (100 mL), y se añadió yoduro de trimetil-sulfoxonio (11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después, se añadió 2-isonicotinoilbenzoato de metilo (11 g), y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 4-(piridin-4-il)isocumarina (4,9 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,44 (1H, d, J=8 Hz), 7,52 (2H, dd, J=2 Hz, 5 Hz), 7,71 (1H, t, J=8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,89 (1H, t, J=8 Hz), 8,29 (1H, d, J=8 Hz), 8,73 (2H, dd, J=2 Hz, 5 Hz).

Se suspendió 4-(piridin-4-il)isocumarina (4,9 g) en etanol y amoniaco acuoso al 28%, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. Se añadió ácido clorhídrico concentrado para acidificar la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hr. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución

acuosa de carbonato potásico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto (cloroformo:metanol=10:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se recogió mediante filtración para proporcionar la 4-(piridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (2,9 g).

- 5  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,26 (1H, s), 7,50 (2H, d,  $J=5$  Hz), 7,55-7,60 (2H, m), 7,41 (1H, t,  $J=8$  Hz), 8,32 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8,67 (2H, d,  $J=5$  Hz), 11,65 (1H, s ancho).

#### Ejemplo de Síntesis 42 de Material de Partida

- 10 Se mezcló fenilacetoneitrilo (5,8 g), 1-etoxicarbonilisonipecotato de etilo (11,5 g), hidruro sódico (pureza del 60%, 2,0 g) y tolueno (25 mL), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 hrs. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el material insoluble se lavó por decantación. El material insoluble se disolvió en agua, y se añadió ácido acético para acidificar la mezcla, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y la fracción eluida con hexano:acetato de etilo=2:1 se concentró para proporcionar el  $\alpha$ -(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbonilfenilacetoneitrilo (9,2 g) en forma de un aceite.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1,45-2,92 (7H, m), 4,00-4,18 (4H, m), 4,79-4,90 (1H, m), 7,32-7,48 (5H, m).

#### 20 Ejemplo de Síntesis 43 de Material de Partida

- El  $\alpha$ -(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbonilfenilacetoneitrilo (9,2 g) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 42 de Material de Partida se disolvió en etanol (100 mL), y se añadió metilhidrazina (1,7 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y la fracción eluida con cloroformo:metanol=40:1 se concentró para proporcionar el 5-amino-1-metil-3-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-fenilpirazol (4,2 g) en forma de un aceite.

25  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1,65-1,78 (4H, m), 2,65-2,84 (3H, m), 3,48 (2H, s ancho), 3,68 (3H, s), 4,06-4,22 (4H, m), 7,24-7,33 (3H, m), 7,40-7,45 (2H, m).

#### 30 Ejemplo de Síntesis 44 de Material de Partida

- Se obtuvo una mezcla (1:1, 31 g) de  $\alpha$ -(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbonil-4-fluorofenilacetoneitrilo y  $\alpha$ -(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)carbonil-4-fluorofenilacetoneitrilo en forma de un aceite mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 42 de Material de Partida con el uso de 4-fluorofenilacetoneitrilo (22,2 g) y 1-etoxicarbonilisonipecotato de metilo (38,8 g). No se llevó a cabo ninguna purificación adicional, y la mezcla se usó en la siguiente reacción.

#### 40 Ejemplo de Síntesis 45 de Material de Partida

- Se obtuvo una mezcla (1:1, 21,6 g) de 5-amino-1-metil-3-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)pirazol y 5-amino-1-metil-3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)pirazol en forma de un aceite mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 43 de Material de Partida con el uso de la mezcla (31 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 44 de Material de Partida de  $\alpha$ -(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbonil-4-fluorofenilacetoneitrilo y  $\alpha$ -(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)carbonil-4-fluorofenilacetoneitrilo. No se llevó a cabo ninguna purificación adicional, y la mezcla se usó en la siguiente reacción.

45  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (1,5H, t,  $J=7$  Hz), 1,67-1,80 (4H, m), 2,65-2,80 (3H, m), 3,43 (2H, s ancho), 3,66 (1,5H, s), 3,68 (3H, s), 4,06-4,22 (3H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 7,17-7,22 (2H, m).

#### 50 Ejemplo de Síntesis 46 de Material de Partida

- Se obtuvo 5-amino-1-(4-bromofenil)-3-metil-4-fenilpirazol mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 9 de Material de Partida con el uso de  $\alpha$ -acetilfenilacetoneitrilo y (4-bromofenil)hidrazina.

55  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,15 (3H, s), 5,14 (2H, s), 7,24-7,68 (9H, m).

Se obtuvo 3-(4-bromofenil)-5-metoximetoxi-1-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida con el uso de 5-amino-1-(4-bromofenil)-3-metil-4-fenilpirazol.

60  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,86 (3H, s), 3,64 (3H, s), 5,82 (2H, s), 7,52-8,43 (8H, m).

#### 65 Ejemplo de Síntesis 47 de Material de Partida

Se preparó etóxido sódico mediante el uso de sodio (1,3 g) y etanol (200 mL), y se añadió gota a gota una disolución de (1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)acetato de etilo (9,0 g) y (4-fluorofenil)acetonitrilo (5,0 g) en etanol (20 mL) con calentamiento a reflujo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en agua, y se añadió ácido acético para acidificar la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y la fracción eluida con hexano:acetato de etilo=2:1-1:1 se concentró para proporcionar el 4-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-2-(4-fluorofenil)-3-oxobutironitrilo (5,3 g) en forma de un aceite.

- 10  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90-1,02 (2H, m), 1,23 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1,55 (2H, d ancho), 1,98 (1H, m), 2,52 (2H, m), 2,72 (2H, m), 4,06-4,19 (4H, m), 4,66 (1H, s), 7,03-7,39 (4H, m).

#### Ejemplo de Síntesis 48 de Material de Partida

- 15 Se obtuvo 5-amino-3-[(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-4-(4-fluorofenil)-1-metilpirazol (12,4 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 43 de Material de Partida con el uso del 4-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-oxo-2-(4-fluorofenil)butironitrilo (16,7 g) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 47 de Material de Partida y metilhidrazina (4,6 g).

- 20  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03-1,28 (5H, m), 1,62-1,68 (2H, m), 1,99-2,05 (3H, m), 2,63 (3H, s), 2,76 (2H, m), 4,05-4,15 (6H, m), 7,07-7,22 (4H, m).

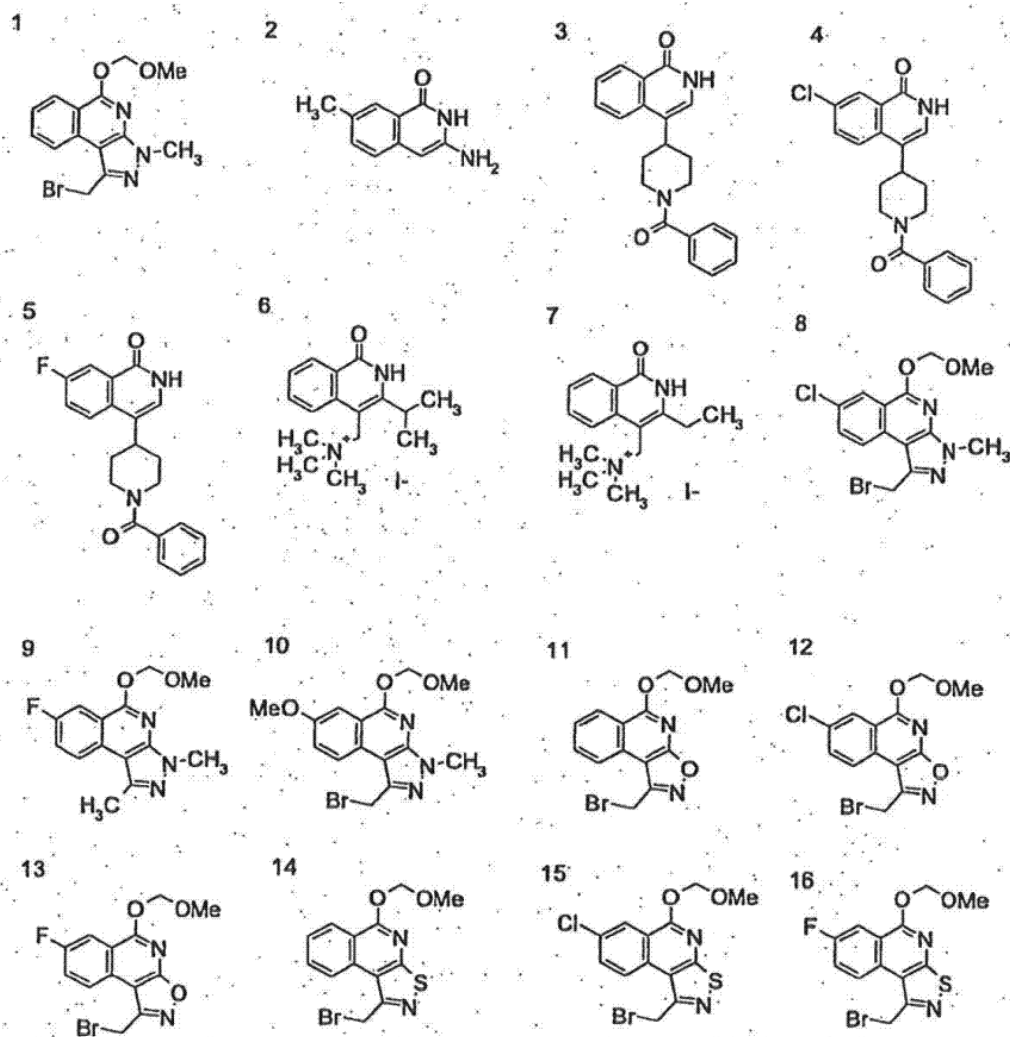
#### Ejemplo de Síntesis 49 de Material de Partida

- 25 Se disolvió 3-metil-4-dimetilaminometil-2H-isoquinolin-1-ona (1,25 g) en cloroformo (25 mL), y se añadió yoduro de metilo (373  $\mu\text{L}$ ), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales obtenidos se lavaron con éter dietílico y se recogieron mediante filtración para proporcionar el yoduro de N-(3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (1,72 g).

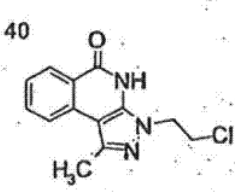
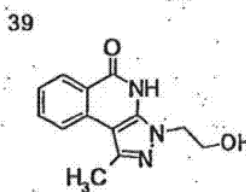
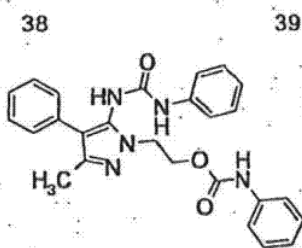
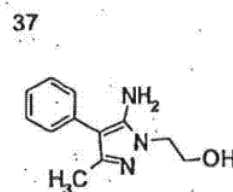
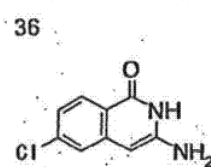
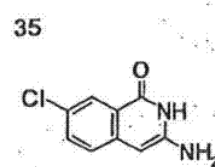
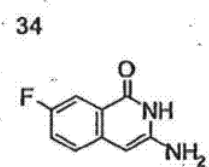
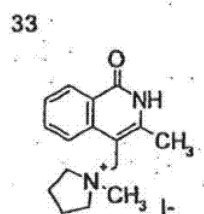
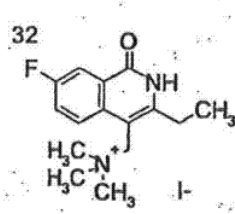
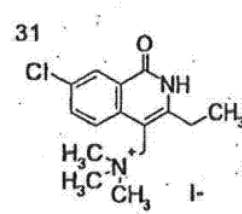
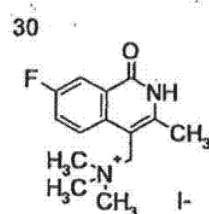
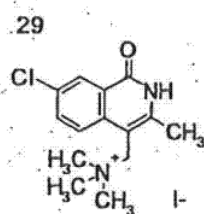
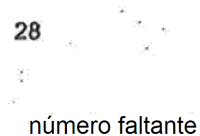
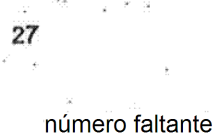
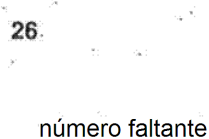
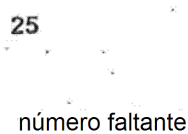
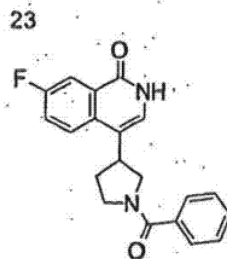
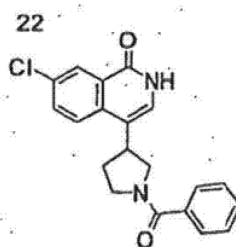
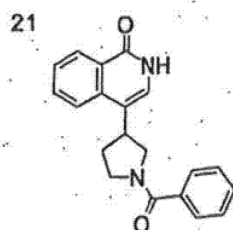
- 30  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,40 (3H, s), 3,05 (6H, s), 3,11 (3H, s), 4,60 (1H, d,  $J=14$  Hz), 4,92 (1H, d,  $J=14$  Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 7,74-7,82 (1H, m), 8,15-8,29 (2H, m), 11,7 (1H, s ancho).

Las fórmulas estructurales de los compuestos de los Ejemplos de Síntesis de Materiales de Partida respectivos se muestran a continuación. Los números siguientes corresponden a los números de los Ejemplos de Síntesis de Materiales de Partida anteriormente mencionados.

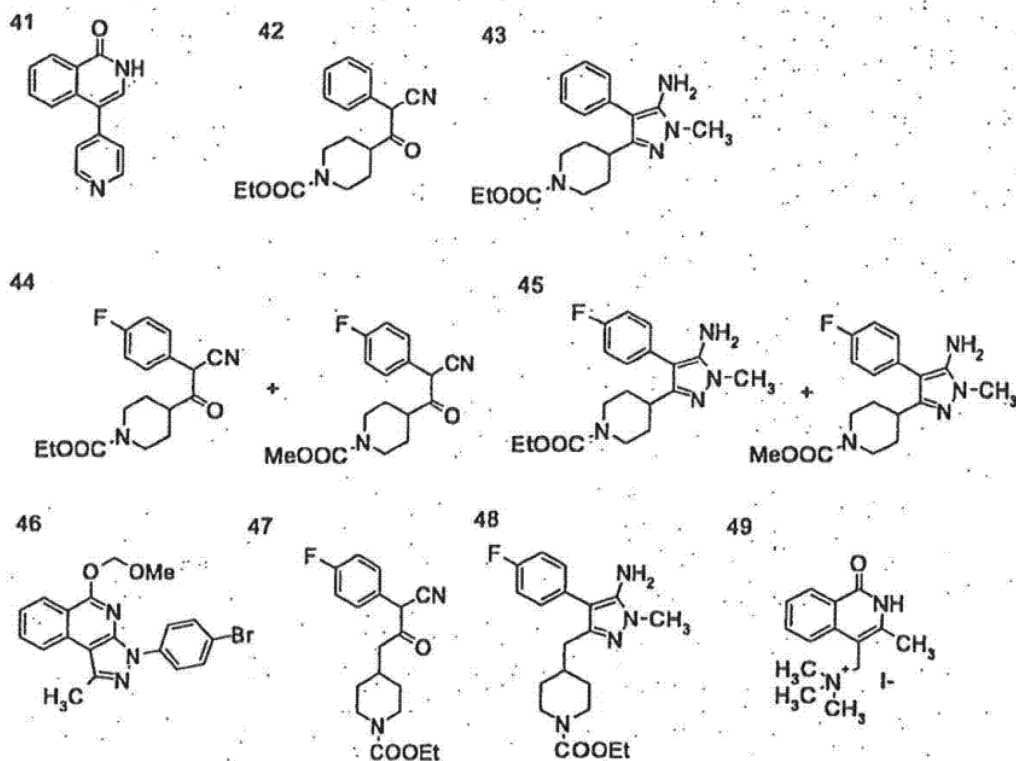
35



Los Ejemplos de Síntesis 17-20 de Materiales de Partida son números faltantes.







### Ejemplo de Referencia 1

- 5 Se suspendió 3-amino-2H-isoquinolin-1-ona (9,0 g), hidrocloreto de dimetilglicina (10,2 g) y piridina (22,7 mL) en cloruro de metileno (100 mL), y se añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (12,4 g) con refrigeración con hielo. Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en un disolvente mixto (cloroformo y metanol 10:1), se lavó con una disolución acuosa de carbonato potásico y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. La fracción eluida con cloroformo:metanol se concentró, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 3-amino-4-(2-(dimetilamino)acetil)-2H-isoquinolin-1-ona (5,5 g). Este compuesto se disolvió en un disolvente mixto de cloroformo-metanol, y se añadió cloruro de hidrógeno 4 N-dioxano. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se re-cristalizaron a partir de un disolvente mixto de etanol-agua para proporcionar el hidrocloreto de 3-amino-4-(2-(dimetilamino)acetil)-2H-isoquinolin-1-ona monohidrato (4,5 g).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,80 (6H, s), 4,72 (2H, s), 7,31 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7,55 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7,68 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8,11 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8,74 (2H, s ancho), 9,77 (1H, s ancho), 11,71 (1H, s ancho). MS (EI): 245 ( $M^+$ ).

### 20 Ejemplo de Referencia 2

Se obtuvo 3-amino-4-(2-(piperidin-1-il)acetil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,3 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de 3-amino-2H-isoquinolin-1-ona (0,8 g) e hidrocloreto de ácido (piperidin-1-il)acético (0,79 g).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,31-1,54 (6H, m), 2,41-2,53 (4H, m), 3,34 (2H, s), 7,18 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7,54 (1H, t,  $J=7$  Hz), 7,99-8,03 (3H, m), 8,28 (1H, d,  $J=8$  Hz), 10,97 (1H, s ancho). MS (EI): 285 ( $M^+$ ).

### 30 Ejemplo de Referencia 3

Se obtuvo 3-amino-4-(2-(dimetilamino)acetil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,2 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de 3-amino-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,87 g) e hidrocloreto de dimetilglicina (0,91 g).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,23 (3H, s), 3,15 (2H, s), 7,16 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7,24 (2H, s ancho), 7,44 (1H, d,  $J=7$  Hz), 7,88 (1H, d,  $J=8$  Hz), 10,86 (1H, s ancho). MS (EI): 259 ( $M^+$ ).

### Ejemplo de Referencia 4

Se obtuvo oxalato de 3-amino-4-(3-(dimetilamino)propionil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,4 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de 3-amino-2H-isoquinolin-1-ona (0,8 g) e hidrocloreto de ácido 3-(dimetilamino)propiónico (1,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,77 (6H, s), 3,26-3,40 (4H, m), 7,25 (1H, t, J=7 Hz), 7,62 (1H, t, J=8 Hz), 7,75 (1H, d, J=8 Hz), 8,07 (1H, d, J=8 Hz), 8,16 (2H, s ancho), 11,24 (1H, s ancho). MS (EI): 259 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo de Referencia 5

Se obtuvo oxalato de 3-amino-4-(4-(dimetilamino)butiril)-2H-isoquinolin-1-ona (0,2 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de 3-amino-2H-isoquinolin-1-ona (0,8 g) e hidrocloreto de ácido 4-(dimetilamino)butanoico (1,1 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,90-2,05 (2H, m), 2,08 (6H, s), 2,90-3,04 (4H, m), 7,22 (1H, t, J=7 Hz), 7,59 (1H, t, J=8 Hz), 8,00-8,07 (3H, m), 11,16 (1H, s ancho). MS (EI): 273 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo de Referencia 6

Se obtuvo (R)-3-amino-4-((1-metilpirrolidin-2-il)carbonil)-2H-isoquinolin-1-ona (82 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de 3-amino-2H-isoquinolin-1-ona (0,8 g) e hidrocloreto de N-metil-D-prolina (1,1 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,70-1,99 (3H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,15 (3H, m), 2,32-2,43 (1H, m), 2,96-3,06 (1H, m), 3,71-3,77 (1H, m), 7,19 (1H, t, J=8 Hz), 7,54-7,64 (2H, m), 7,72 (2H, s ancho), 8,02 (1H, d, J=8 Hz), 11,02 (1H, s ancho). MS (EI): 271 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo de Referencia 7

La 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (3,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida se disolvió en acetonitrilo (20 mL), y se añadió carbonato potásico (2,0 g) y pirrolidina (2,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs.

Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en metanol (20 mL). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (4 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó, y se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico al residuo obtenido. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=20:1) para proporcionar la 3-metil-1-(pirrolidin-1-il)metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,85 g) en forma de cristales blancos.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,65-1,75 (4H, m), 2,45-2,54 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,84 (3H, s), 7,39 (1H, t, J=8 Hz), 7,74 (1H, t, J=8 Hz), 8,14 (1H, d, J=8 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 12,31 (1H, s ancho). MS (EI): 282 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo de Referencia 8

Se obtuvo (S)-3-amino-4-((1-metilpirrolidin-2-il)carbonil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,39 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de 3-amino-2H-isoquinolin-1-ona (0,8 g) e hidrocloreto de N-metil-L-prolina (1,1 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,70-1,99 (3H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,15 (3H, m), 2,32-2,43 (1H, m), 2,96-3,06 (1H, m), 3,71-3,77 (1H, m), 7,19 (1H, t, J=8 Hz), 7,54-7,64 (2H, m), 7,72 (2H, s ancho), 8,02 (1H, d, J=8 Hz), 11,02 (1H, s ancho). MS (EI): 271 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo de Referencia 9

Se obtuvo hidrocloreto de 3-amino-4-(3-(pirrolidin-1-il)propionil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,36 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de 3-amino-2H-isoquinolin-1-ona (0,8 g) e hidrocloreto de ácido 3-(pirrolidin-1-il)propiónico (1,2 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,81-2,04 (4H, m), 2,92-3,06 (2H, m), 3,36-3,59 (6H, m), 7,25 (1H, t, J=7 Hz), 7,63 (1H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 7,74 (1H, d, J=8 Hz), 8,07 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 8,17 (2H, s ancho), 10,27 (1H, s ancho), 11,30 (1H, s ancho). MS (EI): 285 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 10**

Se obtuvo hidrocloreto de 3-amino-7-metil-4-((dimetilamino)acetil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,46 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de la 3-amino-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,87 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida e hidrocloreto de dimetilglicina (0,77 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,38 (3H, s), 2,79 (6H, s), 4,69 (2H, s), 7,43-7,52 (2H, m), 7,91 (1H, s), 8,68 (2H, s ancho), 9,73 (1H, s ancho), 11,61 (1H, s ancho). MS (EI): 259 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 11**

Se obtuvo 3-amino-7-metil-4-((pirrolidin-1-il)acetil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,39 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de la 3-amino-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,87 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida e hidrocloreto de ácido (pirrolidin-1-il)acético (0,91 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,65-1,76 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,54-2,64 (4H, m), 3,48 (2H, s), 7,42 (1H, dd, J=2 Hz, 9 Hz), 7,83 (1H, d, J=1 Hz), 8,02 (2H, s ancho), 8,17 (1H, d, J=9 Hz), 11,02 (1H, s ancho). MS (EI): 285 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 12**

Se obtuvo hidrocloreto de 3-amino-4-(3-(dimetilamino)propionil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,41 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de la 3-amino-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,87 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 2 de Material de Partida e hidrocloreto de ácido 3-(dimetilamino)propiónico (0,84 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,37 (3H, s), 2,77 (6H, s), 3,32-3,40 (4H, m), 7,46 (1H, dd, J=2 Hz, 8 Hz), 7,68 (1H, d, J=8 Hz), 7,88 (1H, s), 8,21 (2H, s ancho), 10,11 (1H, s ancho), 11,30 (1H, s ancho). MS (EI): 273 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 13**

Se obtuvo hidrocloreto de 3-amino-4-((pirrolidin-1-il)acetil)-2H-isoquinolin-1-ona (3,2 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de 3-amino-2H-isoquinolin-1-ona (3,2 g) e hidrocloreto de ácido (pirrolidin-1-il)acético (3,64 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,91-2,06 (4H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 3,44-3,66 (2H, m), 4,80 (2H, s), 7,28 (1H, d, J=7 Hz), 7,59 (1H, d, J=8 Hz), 7,66 (1H, dt, J=2 Hz, 8 Hz), 8,68 (2H, s ancho), 10,05 (1H, s ancho), 11,63 (1H, s ancho). MS (EI): 271 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 14**

Se obtuvo hidrocloreto de 3-amino-4-(2-(dimetilamino)acetil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (0,18 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de la 3-amino-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (1,0365 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 34 de Material de Partida e hidrocloreto de dimetilglicina (0,9082 g).

<sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,79 (6H, s), 4,69 (2H, s), 7,58-7,64 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J=2 Hz, J=9 Hz), 8,60 (2H, s ancho), 9,73 (1H, s ancho), 11,76 (1H, s ancho). MS (EI): 263 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 15**

Se obtuvo hidrocloreto de 3-amino-7-fluoro-4-((pirrolidin-1-il)acetil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,4156 g) de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de la 3-amino-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (0,9837 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 34 de Material de Partida e hidrocloreto de ácido (pirrolidin-1-il)acético (1,016 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,94 (4H, s ancho), 2,92-3,65 (4H, m), 4,79 (2H, s), 7,52-7,59 (1H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 7,78 (1H, dd, J=3 Hz, J=9 Hz), 8,64 (2H, s ancho), 10,06 (1H, s ancho), 11,81 (1H, s ancho). MS (EI): 289 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 16**

Se obtuvo hidrocloreto de 3-amino-4-(3-(dimetilamino)propionil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (0,0479 g) de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de la 3-amino-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (1,0528 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 34 de Material de Partida e hidrocloreto de ácido (3-(dimetilamino)propiónico (0,998 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,72 (6H, s), 2,92 (2H, t, J=14 Hz), 3,29-3,39 (2H, m), 6,62 (1H, s), 7,53-7,60 (1H, m), 7,69-7,78 (2H, m), 10,09 (1H, s ancho), 11,03 (1H, s ancho), 11,36 (1H, s ancho). MS (EI): 277 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 17**

Se obtuvo 3-metil-1-dimetilaminometil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,37 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (1,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida y una disolución acuosa de dimetilamina del 50% (2 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,21 (6H, s), 3,59 (2H, s), 3,84 (3H, s), 7,40 (1H, t, J=8 Hz), 7,74 (1H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 8,10 (1H, d, J=8 Hz), 8,22 (1H, d, J=8 Hz), 12,33 (1H, s ancho). MS (EI): 256 (M+).

**Ejemplo de Referencia 18**

Se obtuvo hidrocloreuro de 3-amino-4-(2-(dimetilamino)acetil)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (345 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de la 3-amino-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (1,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 35 de Material de Partida e hidrocloreuro de dimetilglicina (789 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,79 (6H, s), 4,69 (2H, s), 7,59 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,71 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,62 (1H, s), 8,62 (2H, s ancho), 9,72 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho). MS (EI): 279 (M+).

**Ejemplo de Referencia 19**

Se obtuvo hidrocloreuro de 3-amino-4-(3-(dimetilamino)propionil)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (312 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de la 3-amino-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (1,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 35 de Material de Partida e hidrocloreuro de ácido 3-dimetilaminopropiónico (868 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,77 (6H, m), 3,36 (4H, m), 7,63 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,99 (1H, s), 8,24 (2H, s ancho), 10,03 (1H, s ancho), 11,54 (1H, s ancho). MS (EI): 293 (M+)

**Ejemplo de Referencia 20**

Se obtuvo hidrocloreuro de 3-amino-4-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (498 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de la 3-amino-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (1,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 35 de Material de Partida e hidrocloreuro de ácido (pirrolidin-1-il)acético (930 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,90-1,92 (4H, m), 3,06-3,08 (2H, m), 3,51-3,53 (2H, m), 4,77-4,79 (2H, m), 7,62-7,70 (2H, m), 8,02 (1H, s), 8,66 (2H, s ancho), 10,03 (1H, s ancho), 11,80 (1H, s ancho). MS (EI): 305 (M+).

**Ejemplo de Referencia 21**

Se obtuvo 3-metil-1-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,19 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (2,5 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida y 1-metilpiperazina (2 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,12 (3H, s), 2,13-2,57 (4H, m), 3,67 (2H, s), 3,84 (3H, s), 7,40 (1H, t, J=8 Hz), 7,74 (1H, t, J=8 Hz), 8,18 (1H, d, J=8 Hz), 8,22 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 12,33 (1H, s ancho). MS (EI): 311 (M+).

**Ejemplo de Referencia 22**

Se obtuvo 3-metil-1-((morfolin-4-il)metil)-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,70 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (2,5 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida y morfolina (2 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,40-2,44 (4H, m), 3,49-3,60 (4H, m), 3,69 (2H, s), 3,84 (3H, s), 7,40 (1H, t, J=8 Hz), 7,75 (1H, t, J=8 Hz), 8,18 (1H, d, J=8 Hz), 8,22 (1H, d, J=8 Hz), 12,33 (1H, s ancho). MS (EI): 298 (M+).

**Ejemplo de Referencia 23**

Se obtuvo hidrocloreuro de 3-metil-1-((piperidin-1-il)metil)-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,61 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (2,5 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida y piperidina (2 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,26-1,48 (1H, m), 1,63-1,84 (5H, m), 3,02-3,18 (2H, m), 3,51-3,64 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,68-4,74 (2H, m), 7,50 (1H, t, J=8 Hz), 7,81 (1H, t, J=8 Hz), 8,10 (1H, d, J=8 Hz), 8,29 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 10,09 (1H, s ancho), 12,57 (1H, s ancho). MS (EI): 296 (M+).

**Ejemplo de Referencia 24**

La 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (11,3 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida se disolvió en dimetilsulfóxido (50 mL), y se añadió cianuro sódico (1,66 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=2:1) para proporcionar la 1-cianometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (1,77 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,66 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,21 (2H, s), 5,85 (2H, s), 7,55 (1H, t, J=8 Hz), 7,85 (1H, t, J=8 Hz), 8,05 (1H, d, J=8 Hz), 8,43 (1H, d, J=8 Hz).

Se disolvió 1-cianometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (1,77 g) e hidróxido potásico (1,06 g) en agua (5 mL) y etanol (5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 hrs. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico acuoso, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar el ácido (3-metil-3H-5(4H)-oxo-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)acético (1,28 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,85 (3H, s), 3,92 (2H, s), 7,42 (1H, t, J=8 Hz), 7,71-7,80 (2H, m), 8,25 (1H, d, J=8 Hz), 12,38 (1H, s ancho).

Se disolvió ácido (3-metil-3H-5(4H)-oxo-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)acético (1,28 g), pirrolidina (0,43 g) y trietilamina (2,1 mL) en dimetilformamida (10 mL), y se añadió cianofosfato de dietilo (1,0 mL) gota a gota con refrigeración con hielo. Después de agitar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se añadió agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 1-(2-(pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,15 g).

Se suspendió 1-(2-(pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,15 g) en tetrahidrofurano (10 mL), y se añadió complejo borano 1 N-tetrahidrofurano (20 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hrs.

Tras la finalización de la reacción, se añadió ácido clorhídrico diluido para acidificar la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. Tras la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico para alcalinizar la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=3:1) para proporcionar la 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (60 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,70-1,96 (4H, m), 2,62-2,70 (4H, m), 2,88 (2H, t, J=8 Hz), 3,14 (2H, t, J=8 Hz), 3,82 (3H, s), 7,42 (1H, t, J=8 Hz), 7,78 (1H, t, J=8 Hz), 7,86 (1H, d, J=8 Hz), 8,25 (1H, d, J=8 Hz).

**Ejemplo de Referencia 25**

Se obtuvo 3-metil-4-(pirrolidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (3,74 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 34 con el uso de 3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (10,0 g) y pirrolidina (35,0 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,71-1,81 (4H, m), 2,47 (3H, s), 2,86 (4H, s ancho), 3,74 (2H, s), 7,44 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,68 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,97 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,41 (1H, d, J=8,4 Hz), 10,2 (1H, s ancho). MS (EI): 242 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 26**

Se obtuvo hidrocloreuro de 3-amino-6-cloro-4-(2-(dimetilamino)acetil)-2H-isoquinolin-1-ona (572 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 1 con el uso de la 3-amino-6-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (1,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 36 de Material de Partida e hidrocloreuro de dimetilglicina (789 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,79 (6H, s), 4,74 (2H, s), 7,34 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,58 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,58 (2H, s ancho), 9,72 (1H, s ancho), 11,63 (1H, s ancho). MS (EI): 279 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 27**

Se disolvió pirrolidina (1,42 g) y una disolución acuosa de formalina del 35% (3,0 g) en ácido acético (20 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 15 min. Se añadió 7-cloro-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,97 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 hrs.

Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, y se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=20:1) para proporcionar la 7-cloro-3-metil-4-((pirrolidin-1-il)metil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,75 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,63-1,70 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,44-2,53 (4H, m), 3,63 (2H, s), 7,71 (1H, dd, J=3 Hz, 9 Hz), 7,93 (1H, d, J=9 Hz), 8,08 (1H, d, J=3 Hz), 11,35 (1H, s ancho). MS (EI): 276 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo de Referencia 28

Se obtuvo 7-fluoro-3-metil-4-((pirrolidin-1-il)metil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,26 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 27 con el uso de 7-fluoro-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,89 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,60-1,69 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,44-2,52 (4H, m), 3,63 (2H, s), 7,54-7,60 (1H, m), 7,18-7,84 (1H, m), 7,94-7,99 (1H, m), 11,29 (1H, s ancho). MS (EI): 260 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo de Referencia 30

Se obtuvo 3-metil-4-(dimetilaminometil)-2H-isoquinolin-1-ona (3 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 27 con el uso de hidrocloreto de dimetilamina (0,82 g) y 3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,8 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,31 (6H, s), 2,47 (3H, s), 3,53 (2H, s), 7,44 (1H, t, J=7 Hz), 7,69 (1H, dt, J=2 Hz, 8 Hz), 7,89 (1H, d, J=8 Hz), 8,42 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 10,61 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 31

La 4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (2,5 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (30 mL) y ácido acético (30 mL), y la mezcla se calentó a reflujo.

Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar el hidrocloreto de 4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (1,4 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,76-2,05 (4H, m), 3,05-3,39 (5H, m), 6,88 (1H, d, J=5 Hz), 7,54 (1H, t, J=8 Hz), 7,78 (1H, t, J=8 Hz), 7,92 (1H, d, J=8 Hz), 8,27 (1H, d, J=8 Hz), 8,93-9,20 (2H, m), 11,26 (1H, d, J=5 Hz). MS (ESI): 229 (M+1).

#### Ejemplo 32

Se disolvió el hidrocloreto de 4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,8 g) obtenido en el Ejemplo 31, carbonato potásico (2,0 g) y 2-bromoetanol (1,88 g) en 2-butanona y agua (1 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó, y se añadió agua al residuo obtenido. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=4:1+triethylamina al 2%) para proporcionar 4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,46 g) en forma de cristales blancos.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,63-1,89 (2H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,23-2,36 (2H, m), 2,65 (2H, t, J=5 Hz), 2,88-3,00 (1H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,71 (2H, t, J=5 Hz), 7,04 (1H, s), 7,51-7,57 (1H, m), 7,70-7,76 (2H, m), 8,50 (1H, d, J=8 Hz), 11,05 (1H, s ancho). MS (EI): 272 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 33

Se disolvió el hidrocloreto de 4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,5 g) obtenido en el Ejemplo 31 y una disolución acuosa de formalina del 35% (0,33 g) en acetonitrilo (20 mL), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,81 g) con refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Tras la finalización de la reacción, se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó una vez a reflujo, y el disolvente se evaporó. Se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con cloroformo, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=4:1+triethylamina al 2%) para proporcionar la 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (88 mg) en forma de cristales blancos.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,76-1,86 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,14-2,24 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,82-2,92 (1H, m), 3,04-3,12 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,50-7,55 (1H, m), 7,69-7,76 (2H, m), 8,50 (1H, d, J=8 Hz), 10,99 (1H, s ancho). MS (EI): 242 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo de Referencia 34

Se disolvió piperidina (0,747 mL) y paraformaldehído (271 mg) en ácido acético (3 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 min. Se añadió 3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (302 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 hrs. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, y se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=20:1) para proporcionar la 3-metil-4-(piperidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (99,3 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,30-1,50 (6H, m), 2,28 (3H, s), 2,39 (4H, s ancho), 3,46 (2H, s), 7,40 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,68 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,87 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,15 (1H, d, J=7,8 Hz), 11,1 (1H, s ancho). MS (EI): 256 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 35

Mientras se calentaba una mezcla de hidrocloreto de dimetilamina (2,45 g) y una disolución acuosa de formalina del 37% (2,43 g) a 50 °C, se le añadió anhídrido acético (9,4 mL) gota a gota lentamente. Tras la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min. Se añadió 3-isopropil-2H-isoquinolin-1-ona (1,87 g), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80-100 °C durante 1 día. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se lavó con cloroformo. Se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico para alcalinizar la capa acuosa, y la mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=30:1) para proporcionar la 4-dimetilaminometil-3-isopropil-2H-isoquinolin-1-ona (0,39 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (6H, d, J=7 Hz), 2,30 (6H, s), 3,46-3,58 (1H, m), 3,55 (2H, s), 7,44 (1H, t, J=8 Hz), 7,68 (2H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 7,92 (1H, d, J=8 Hz), 8,40 (1H, d, J=8 Hz), 9,03 (1H, s ancho). MS (EI): 244 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 36

Se disolvió el yoduro de N-(3-isopropil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (1,1 g) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida y carbonato potásico (1,17 g) en acetonitrilo (5 mL) y agua (1 mL), y se añadió pirrolidina (0,4 g), y la mezcla se calentó a reflujo. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC para proporcionar la 4-(pirrolidin-1-il)metil-3-isopropil-2H-isoquinolin-1-ona (62 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (6H, d, J=7 Hz), 1,70-1,80 (4H, m), 2,52-2,60 (4H, m), 3,52-3,64 (1H, m), 3,75 (2H, s), 7,44 (1H, t, J=8 Hz), 7,67 (2H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 7,99 (1H, d, J=8 Hz), 8,40 (1H, d, J=8 Hz), 8,92 (1H, s ancho). MS (EI): 270 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 37

Se obtuvo 3-metil-4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)-2H-isoquinolin-1-ona (45,2 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (210 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida y 4-fenilpiperidina (107 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,65-1,82 (4H, m), 2,13-2,20 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,49-2,55 (1H, m), 3,05-3,09 (2H, m), 3,61 (2H, s), 7,15-7,30 (5H, m), 7,45 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,69 (1H, t, J=8,1 Hz), 8,00 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,43 (1H, d, J=8,1 Hz), 10,8 (1H, s ancho). MS (EI): 332 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 38

Se obtuvo (S)-3-metil-1-((3-hidroxi-4-pirrolidin-1-il)metil)-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (54 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (6,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida y (S)-3-pirrolidinol (3,11 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,45-1,56 (1H, m), 1,82-2,00 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,72-2,83 (1H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 3,10-3,15 (1H, m), 3,51 (2H, s), 3,79 (3H, s ancho), 4,58 (1H, J=4 Hz), 7,39 (1H, t, J=7 Hz), 7,73 (1H, t, J=7 Hz), 8,13 (1H, d, J=8 Hz), 8,21 (1H, d, J=8 Hz). MS (EI): 298 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 39

Se obtuvo (R)-3-metil-1-((3-hidroxi-4-pirrolidin-1-il)metil)-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (7 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (6,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida e hidrocloreto de (R)-3-pirrolidinol (4,41 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,45-1,56 (1H, m), 1,82-2,00 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,72-2,83 (1H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 3,10-3,15 (1H, m), 3,51 (2H, s), 3,79 (3H, s ancho), 4,72 (1H, J=4 Hz), 7,39 (1H, t, J=7 Hz), 7,73 (1H, t, J=7 Hz), 8,13 (1H, d, J=8 Hz), 8,21 (1H, d, J=8 Hz). MS (EI): 298 (M+).

#### 5 Ejemplo de Referencia 40

El yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (203 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida se suspendió en metanol (4 mL), y se añadió 1-fenilpiperazina (0,087 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y la fracción eluida con cloroformo:metanol se concentró, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 3-metil-4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-2H-isoquinolin-1-ona (114 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,32 (3H, s), 2,55-2,61 (4H, m), 3,00-3,15 (4H, m), 3,59 (2H, s), 6,73-6,78 (1H, m), 6,89 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,19 (2H, t, J=8,1 Hz), 7,42 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,72 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,93 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,2 (1H, s ancho). MS (EI): 333 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 41

Se obtuvo 3-metil-4-dietilaminometil-2H-isoquinolin-1-ona (79,1 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (301 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida y dietilamina (0,808 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (6H, t, J=7,2 Hz), 2,29 (3H, s), 2,45-2,52 (4H, m), 3,57 (2H, s), 7,40 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,67 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,2 (1H, s ancho). MS (EI): 244 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 42

Se obtuvo 3-metil-4-(morfolin-4-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (112 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (303 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida y morfolina (0,082 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,29 (3H, s), 2,43 (4H, s ancho), 3,49-3,53 (6H, m), 7,41 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,68 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,89 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,15 (1H, d, J=7,8 Hz), 11,2 (1H, s ancho). MS (EI): 258 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 43

El yoduro de N-(3-isopropil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (0,3 g) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida se disolvió en metanol (5 mL), y se añadió 1-fenilpiperazina (0,2 g), y la mezcla se calentó a reflujo. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa acuosa se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina (cloroformo:metanol=20:1) para proporcionar la 4-(4-fenilpiperazin-1-il)metil-3-isopropil-2H-isoquinolin-1-ona (82 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (6H, d, J=8 Hz), 2,64-2,70 (4H, m), 3,12-3,19 (4H, m), 3,47-3,59 (1H, m), 3,68 (2H, s), 6,84 (1H, t, J=7 Hz), 6,91 (2H, d, J=9 Hz), 7,23-7,28 (2H, m), 7,45 (1H, t, J=8 Hz), 7,68 (1H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 8,00 (1H, d, J=8 Hz), 8,40 (1H, d, J=8 Hz), 8,49 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 44

Se obtuvo hidrocloreto de 7-cloro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,47 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 31 con el uso de la 4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (0,66 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 4 de Material de Partida.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,72-2,02 (4H, m), 3,07-3,38 (5H, m), 6,92 (1H, d, J=6 Hz), 7,81 (1H, dd, J=2 Hz, 9 Hz), 7,97 (1H, d, J=9 Hz), 8,19 (1H, d, J=2 Hz), 8,88-9,10 (2H, m), 11,46 (1H, d, J=6 Hz). MS (EI): 262 (M+).

#### Ejemplo 45

Se obtuvo hidrocloreto de 7-fluoro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (1,6 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 31 con el uso de la 4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (1,9 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 5 de Material de Partida.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,76-2,05 (4H, m), 3,02-3,39 (5H, m), 6,86 (1H, d, J=6 Hz), 7,64-7,71 (1H, m), 7,92 (1H, dd, J=3 Hz, 9 Hz), 8,02 (1H, dd, J=5 Hz, 9 Hz), 8,86-9,14 (2H, m), 11,41 (1H, d, J=5 Hz). MS (EI): 246 (M+).



**Ejemplo 46**

Se obtuvo 7-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,22 g) en forma de cristales blancos mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 33 con el uso del hidrocloreto de 7-cloro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,3 g) obtenido en el Ejemplo 44.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,70-1,82 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,10-2,21 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,73-2,86 (1H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,64-7,71 (2H, m), 8,47 (1H, d, J=2 Hz), 11,11 (1H, s ancho). MS (EI): 276 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 47**

Se obtuvo hidrocloreto de 7-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,37 g) en forma de cristales blancos mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 33 con el uso del hidrocloreto de 7-fluoro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,5 g) obtenido en el Ejemplo 45.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,80-2,07 (4H, m), 2,78 (3H, s), 3,07-3,54 (5H, m), 6,87 (1H, d, J=6 Hz), 7,65-7,72 (1H, m), 7,90-8,00 (2H, m), 10,36 (1H, s ancho), 11,41 (1H, d, J=6 Hz). MS (EI): 260 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 48**

Se obtuvo hidrocloreto de 7-fluoro-4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,41 g) en forma de cristales blancos mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 32 con el uso del hidrocloreto de 7-fluoro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,5 g) obtenido en el Ejemplo 45.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,80-2,04 (4H, m), 2,78 (3H, s), 3,11-3,50 (5H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,80-3,88 (2H, m), 5,34-5,38 (1H, m), 6,86 (1H, d, J=6 Hz), 7,65-7,72 (1H, m), 7,90-8,02 (2H, m), 10,16 (1H, s ancho), 11,40 (1H, d, J=6 Hz). MS (EI): 290 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 49**

Se disolvió 3-etil-2H-isoquinolin-1-ona (5,7 g) y yoduro de N,N-dimetilmetilenamonio (12,1 g) en dimetilformamida (100 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C. Durante la agitación, se añadió yoduro de N,N-dimetilmetilenamonio (4,0 g), y la mezcla se agitó adicionalmente con calentamiento durante 2 hr.

Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se lavó con cloroformo. Se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico para alcalinizar la capa acuosa, y la mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=30:1) para proporcionar la 4-dimetilaminometil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona (3,3 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, t, J=8 Hz), 2,30 (6H, s), 2,81 (2H, q, J=8 Hz), 3,53 (2H, s), 7,44 (1H, t, J=8 Hz), 7,68 (2H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 7,93 (1H, d, J=8 Hz), 8,42 (1H, d, J=8 Hz), 10,57 (1H, s ancho). MS (EI): 230 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 50**

Se obtuvo 4-(pirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona (220 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (1,0 g) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, t, J=8 Hz), 1,66-1,79 (4H, m), 2,52-2,62 (4H, m), 2,82 (2H, q, J=8 Hz), 3,73 (2H, s), 7,44 (1H, t, J=8 Hz), 7,67 (2H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 8,02 (1H, d, J=8 Hz), 8,42 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz), 10,37 (1H, s ancho). MS (EI): 256 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 51**

Se obtiene 7-cloro-3-metil-1-(pirrolidin-1-il)metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-7-cloro-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 8 de Material de Partida y pirrolidina.

**Ejemplo de Referencia 52**

Se obtiene 7-cloro-3-metil-1-dimetilaminometil-3H-pirazol[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-7-cloro-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-

c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 8 de Material de Partida y una disolución acuosa de dimetilamina del 50%.

#### Ejemplo de Referencia 53

Una disolución de 3-dimetil-7-fluoro-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (0,62 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 91 de Material de Partida, N-bromosuccinimida (0,48 g) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (0,037 g) en tetracloruro de carbono (25 mL) se calentó a reflujo durante 3 hrs.

Tras la finalización de la reacción, la disolución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se filtró mediante el uso de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=2:1). El filtrado se concentró para proporcionar la 1-bromometil-7-fluoro-5-metoximetoxi-3-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (0,50 g) en forma de cristales en bruto. Los cristales en bruto (0,50 g) de 1-bromometil-7-fluoro-5-metoximetoxi-3-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina, piperidina (0,30 g) y carbonato potásico (0,39 g) se disolvieron en acetonitrilo (20 mL), y la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Tras la finalización de la reacción, la disolución de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=10:1) para proporcionar la 7-fluoro-3-metil-1-(pirrolidin-1-ilmetil)-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,079 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,79 (4H, s), 2,63 (4H, s), 3,93 (2H, s), 4,13 (3H, s), 7,45-7,52 (1H, m), 8,06-8,10 (1H, m), 8,32-8,37 (1H, m).

hidrocloruro de 7-fluoro-3-metil-1-(pirrolidin-1-ilmetil)-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,93 (2H, s ancho), 2,02 (2H, s ancho), 3,23 (2H, s ancho), 3,62 (2H, s ancho), 3,94 (3H, s), 4,82 (2H, s), 7,67-7,73 (1H, m), 7,92-7,96 (1H, m), 8,05-8,10 (1H, m), 10,66 (1H, s), 12,72 (1H, s).

#### Ejemplo de Referencia 54

Se obtiene 7-fluoro-3-metil-1-dimetilaminometil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 53 con el uso de la 1-bromometil-7-fluoro-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo 53 y una disolución acuosa de dimetilamina del 50%.

#### Ejemplo de Referencia 55

Se obtiene 7-metoxi-3-metil-1-(pirrolidin-1-il)metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-7-metoxi-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 10 de Material de Partida y pirrolidina.

#### Ejemplo de Referencia 56

Se obtiene 7-metoxi-3-metil-1-dimetilaminometil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-7-metoxi-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 10 de Material de Partida y una disolución acuosa de dimetilamina del 50%.

#### Ejemplo de Referencia 57

Se obtiene 3-metil-1-(4-fenilpiperidin-1-il)metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida y 4-fenilpiperidina.

#### Ejemplo de Referencia 58

Se obtuvo hidrocloruro de 3-metil-1-(4-fenilpiperazin-1-il)metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,64 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (1,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida y 1-fenilpiperazina (0,53 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,03-3,13 (2H, m), 3,25-3,36 (2H, m), 3,66-3,78 (2H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,86 (2H, s), 6,86 (1H, t, J=8 Hz), 6,99 (2H, d, J=8 Hz), 7,26 (2H, t, J=8 Hz), 7,51 (1H, t, J=8 Hz), 7,82 (1H, t, J=8 Hz), 8,16 (1H, d, J=8 Hz), 8,30 (1H, d, J=8 Hz), 10,72 (1H, s ancho), 12,60 (1H, s ancho). MS (EI): 373 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo de Referencia 59

Se obtuvo hidrocloreto de 3-metil-1-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,49 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (1,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida e hidrocloreto de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,65 g).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,77-2,87 (2H, m), 3,96-4,12 (4H, m), 3,96 (3H, s), 4,87 (2H, s), 6,21 (1H, s), 7,32-7,54 (6H, m), 7,81 (2H, t,  $J=8$  Hz), 8,13 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8,30 (1H, d,  $J=8$  Hz), 10,74 (1H, s ancho), 12,60 (1H, s ancho). MS (EI): 370 ( $\text{M}^+$ ).

#### Ejemplo de Referencia 60

Se obtuvo hidrocloreto de (R)-3-metil-1-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,97 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (1,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida y D-prolinol (0,33 g).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,61-2,10 (4H, m), 3,30-3,55 (2H, m), 3,76-3,90 (3H, m), 3,94 (3H, s), 4,67 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 14 Hz), 5,09 (1H, d,  $J=14$  Hz), 7,50 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7,78 (2H, t,  $J=8$  Hz), 8,11 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8,28 (1H, d,  $J=8$  Hz), 10,03 (1H, s ancho), 12,56 (1H, s ancho). MS (EI): 312 ( $\text{M}^+$ ).

#### Ejemplo de Referencia 61

Se obtuvo hidrocloreto de (S)-3-metil-1-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,88 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-3-metil-5-metoximetoxi-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (1,0 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 1 de Material de Partida y L-prolinol (1,0 g).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,61-2,10 (4H, m), 3,30-3,55 (2H, m), 3,76-3,90 (3H, m), 3,94 (3H, s), 4,67 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 14 Hz), 5,09 (1H, d,  $J=14$  Hz), 7,50 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7,78 (2H, t,  $J=8$  Hz), 8,11 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8,28 (1H, d,  $J=8$  Hz), 10,03 (1H, s ancho), 12,56 (1H, s ancho). MS (EI): 312 ( $\text{M}^+$ ).

#### Ejemplo de Referencia 62

Se obtiene 1-(pirrolidin-1-il)metilisoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 11 de Material de Partida y pirrolidina.

#### Ejemplo de Referencia 63

Se obtiene 1-dimetilaminometilisoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 11 de Material de Partida y una disolución acuosa de dimetilamina del 50%.

#### Ejemplo de Referencia 64

Se obtiene 7-cloro-1-dimetilaminometilisoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 7-cloro-1-bromometil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y una disolución acuosa de dimetilamina del 50%.

#### Ejemplo de Referencia 65

Se obtiene 7-cloro-1-(pirrolidin-1-il)metilisoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 7-cloro-1-bromometil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 12 de Material de Partida y pirrolidina.

#### Ejemplo de Referencia 66

Se obtiene 7-fluoro-1-dimetilaminometilisoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 7-fluoro-1-bromometil-5-metoximetoxiisoxazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 13 de Material de Partida y una disolución acuosa de dimetilamina del 50%.

#### Ejemplo de Referencia 67

Se obtiene 7-fluoro-1-(pirrolidin-1-il)metilisoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 7-fluoro-1-bromometil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 13 de Material de Partida y pirrolidina.

#### 5 Ejemplo de Referencia 68

Se obtiene 1-(pirrolidin-1-il)metilisotiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 14 de Material de Partida y pirrolidina.

#### 10 Ejemplo de Referencia 69

Se obtiene 1-dimetilaminometilisotiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 1-bromometil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 14 de Material de Partida y una disolución acuosa de dimetilamina del 50%.

#### 15 Ejemplo de Referencia 70

Se obtiene 7-cloro-1-dimetilaminometilisotiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 7-cloro-1-bromometil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 15 de Material de Partida y una disolución acuosa de dimetilamina del 50%.

#### 20 Ejemplo de Referencia 71

Se obtiene 7-cloro-1-(pirrolidin-1-il)metilisotiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 7-cloro-1-bromometil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 15 de Material de Partida y pirrolidina.

#### 25 Ejemplo de Referencia 72

Se obtiene 7-fluoro-1-dimetilaminometilisotiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 7-fluoro-1-bromometil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 16 de Material de Partida y una disolución acuosa de dimetilamina del 50%.

#### 30 Ejemplo de Referencia 73

Se obtiene 7-fluoro-1-(pirrolidin-1-il)metilisotiazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 7 con el uso de la 7-fluoro-1-bromometil-5-metoximetoxiisotiazolo[5,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 16 de Material de Partida y pirrolidina.

#### 35 Ejemplo 74

Se obtiene 4-(1-etilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 33 con el uso del hidrocloreuro de 4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 31 y acetaldehído.

#### 40 Ejemplo de Referencia 91

Se obtiene hidrocloreuro de 4-(pirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 31 con el uso de la 4-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona obtenida en el Ejemplo de Síntesis 21 de Material de Partida.

#### 45 Ejemplo de Referencia 92

Se obtiene 4-(1-metilpirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 33 con el uso del hidrocloreuro de 4-(pirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 91.

#### 50 Ejemplo de Referencia 93

Se obtiene 4-(1-etilpirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 33 con el uso del hidrocloreuro de 4-(pirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 91 y acetaldehído.

#### 55 Ejemplo de Referencia 94

Se obtiene 4-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 32 con el uso del hidrocloreuro de 4-(pirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 91.

**Ejemplo de Referencia 95**

5 Se obtiene hidrocloreto de 4-(pirrolidin-3-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 31 con el uso de la 4-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona obtenida en el Ejemplo de Síntesis 22 de Material de Partida.

**Ejemplo de Referencia 96**

10 Se obtiene 4-(1-metilpirrolidin-3-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 33 con el uso del hidrocloreto de 4-(pirrolidin-3-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 95.

**Ejemplo de Referencia 97**

15 Se obtiene 4-(1-etilpirrolidin-3-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 33 con el uso del hidrocloreto de 4-(pirrolidin-3-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 95 y acetaldehído.

**Ejemplo de Referencia 98**

20 Se obtiene 4-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 32 con el uso del hidrocloreto de 4-(pirrolidin-3-il)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 95.

**Ejemplo de Referencia 99**

25 Se obtiene hidrocloreto de 4-(pirrolidin-3-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 31 con el uso de la 4-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona obtenida en el Ejemplo de Síntesis 23 de Material de Partida.

**Ejemplo de Referencia 100**

30 Se obtiene 4-(1-metilpirrolidin-3-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 33 con el uso del hidrocloreto de 4-(pirrolidin-3-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 99.

**Ejemplo de Referencia 101**

40 Se obtiene 4-(1-etilpirrolidin-3-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 33 con el uso del hidrocloreto de 4-(pirrolidin-3-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 99 y acetaldehído.

**Ejemplo de Referencia 102**

45 Se obtiene 4-(1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 32 con el uso del hidrocloreto de 4-(pirrolidin-3-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 99.

**Ejemplo de Referencia 122**

50 Se obtuvo hidroyoduro de 3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2H-isoquinolin-1-ona (172 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (301 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida y 1-metilpiperazina (0,104 mL).

55 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,30 (3H, s), 2,30-2,42 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,85-3,10 (4H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,62 (2H, s), 7,42 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,69 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,1 Hz), 9,24 (1H, s ancho), 11,3 (1H, s ancho). MS (EI): 271 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo de Referencia 123**

60 Se obtuvo hidroyoduro de 3-metil-4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil-2H-isoquinolin-1-ona (142 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (302 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida y 1-piperazinetanol (124 mg).

65

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,30 (3H, s), 2,42-2,51 (2H, m), 2,85-3,10 (4H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 5,30 (1H, s ancho), 7,43 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,69 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,87 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,17 (1H, d, J=7,5 Hz), 9,24 (1H, s ancho), 11,3 (1H, s ancho). MS (EI): 301 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 124

Se obtuvo 3-metil-4-(4-bencilpiperidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (141 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (302 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida y 4-bencilpiperidina (0,166 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,06-1,15 (2H, m), 1,49-1,52 (3H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,45-2,47 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 3,46 (2H, s), 7,12-7,18 (3H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,40 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,62 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,2 (1H, s ancho). MS (EI): 346 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 125

Se obtuvo 3-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (94,9 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (303 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,12 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,34 (3H, s), 2,74 (4H, s), 3,64 (2H, s), 3,70 (2H, s), 7,02-7,08 (4H, m), 7,40 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,65 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,93 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,16 (1H, d, J=7,8 Hz), 11,2 (1H, s ancho). MS (EI): 304 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 126

Se obtuvo 3-metil-4-(indolin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (143 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (303 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida e indolina (0,106 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,35 (3H, s), 2,75 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,09 (2H, t, J=8,4 Hz), 4,29 (2H, s), 6,63 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,88 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,04-7,06 (2H, m), 7,43 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,69 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,20 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,3 (1H, s ancho). MS (EI): 290 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 127

Se obtuvo 3-metil-4-(diisopropilamino)metil-2H-isoquinolin-1-ona (84,6 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio (304 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida y diisopropilamina (0,549 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (12H, d, J=6,6 Hz), 2,31 (3H, s), 2,92-2,98 (2H, m), 3,71 (2H, s), 7,39 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,65 (1H, t, J=7,8 Hz), 8,11-8,18 (2H, m), 11,2 (1H, s ancho). MS (EI): 272 (M+).

#### Ejemplo de Referencia 128

Se obtuvo 3-metil-4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (71,8 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de N-(3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (504 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 49 de Material de Partida y (S)-3-pirrolidinol (147 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,45-1,55 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,31-2,36 (4H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 2,75-2,80 (1H, m), 3,55-3,70 (2H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,65 (1H, d, J=4,2 Hz), 7,41 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,68 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,88 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,16 (1H, d, J=8,1 Hz), 11,2 (1H, s ancho). MS (ESI): 259 (M+1).

#### Ejemplo de Referencia 129

Se suspendió hidrocloreto de (R)-3-pirrolidina (210 mg) y carbonato potásico (258 mg) en metanol (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de eliminar el material insoluble mediante filtración, se añadió el yoduro de N-(3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (502 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 49 de Material de Partida, y mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40, se obtuvo 3-metil-4-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (85,4 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,45-1,55 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,29-2,36 (4H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 2,74-2,80 (1H, m), 3,55-3,70 (2H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,66 (1H, d, J=4,2 Hz), 7,41 (1H, t, J=7,2 Hz), 7,68 (1H, t, J=7,2 Hz), 7,88 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,16 (1H, d, J=8,4 Hz), 11,2 (1H, s ancho). MS (ESI): 259 (M+1).

**Ejemplo de Referencia 130**

Se obtuvo 3-metil-4-((R)-2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (48,7 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de N-(3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (251 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 49 de Material de Partida y (D)-prolinol (82,7 µL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,50-1,57 (3H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 2,26-2,32 (4H, m), 2,54-2,59 (1H, m), 2,69-2,71 (1H, m), 3,30-3,35 (1H, m), 3,46-3,53 (2H, m), 4,10 (1H, d, J=13 Hz), 4,53-4,56 (1H, m), 7,40 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,66 (1H, t, J=7,5 Hz), 8,04 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,15 (1H, m, J=8,4 Hz), 11,1 (1H, s ancho). MS (ESI): 273 (M+1).

**Ejemplo de Referencia 131**

Se obtuvo 3-metil-4-((S)-2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona (83,8 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de N-(3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (250 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 49 de Material de Partida y (L)-prolinol (82,7 µL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,49-1,57 (3H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 2,24-2,32 (4H, m), 2,54-2,59 (1H, m), 2,69-2,71 (1H, m), 3,30-3,35 (1H, m), 3,46-3,53 (2H, m), 4,10 (1H, d, J=13 Hz), 4,53-4,56 (1H, m), 7,40 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,68 (1H, t, J=7,5 Hz), 8,04 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,15 (8,1 Hz), 11,2 (1H, s ancho). MS (ESI): 273 (M+1).

**Ejemplo de Referencia 132**

Se obtiene 3-metil-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida y 4-hidroxipiperidina.

**Ejemplo de Referencia 133**

Se obtiene 3-metil-4-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 40 con el uso del yoduro de (3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metilpirrolidinio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 33 de Material de Partida y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

**Ejemplo de Referencia 134**

Se obtuvo 7-cloro-4-dimetilaminometil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (1,59 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 49 con el uso de la 7-cloro-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (3,92 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,16 (6H, s), 2,29 (3H, s), 3,42 (2H, s), 7,70 (1H, dd, J=9,0 Hz, 2,1 Hz), 7,89 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,08 (1H, d, J=2,1 Hz), 11,4 (1H, s ancho).

**Ejemplo de Referencia 135**

Se obtiene 7-cloro-4-dietilaminometil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y dietilamina.

**Ejemplo de Referencia 136**

Se obtiene 7-cloro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y 4-fenilpiperidina.

**Ejemplo de Referencia 137**

Se obtiene 7-cloro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y 1-fenilpiperazina.

**Ejemplo de Referencia 138**

Se obtiene 7-cloro-4-(morfolin-4-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y morfolina.

**Ejemplo de Referencia 139**

Se obtiene 7-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y 1-metilpiperazina.

**Ejemplo de Referencia 140**

Se obtiene 7-cloro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y 1-(2-hidroxietil)piperazina.

**Ejemplo de Referencia 141**

Se obtiene 7-cloro-4-(4-bencilpiperidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y 4-bencilpiperidina.

**Ejemplo de Referencia 142**

Se obtiene 7-cloro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

**Ejemplo de Referencia 143**

Se obtiene 7-cloro-4-(indolin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida e indolina.

**Ejemplo de Referencia 144**

Se obtiene 7-cloro-4-diisopropilaminometil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y diisopropilamina.

**Ejemplo de Referencia 145**

Se obtuvo (S)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (67,9 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (204 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y (S)-3-hidroxipirrolidina (90,6 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,45-1,60 (1H, m), 1,85-2,05 (1H, m), 2,30-2,34 (4H, m), 2,46-2,61 (2H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 3,60-3,67 (2H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,65 (1H, d, J=4,2 Hz), 7,71 (1H, dd, J=9,0 Hz, 2,4 Hz), 7,92 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,08 (1H, d, J=2,4 Hz), 11,4 (1H, s ancho). MS (ESI): 293 (M+1).

**Ejemplo de Referencia 146**

Se obtuvo (R)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (79,8 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 129 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (204 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y (R)-3-hidroxipirrolidina (132 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,40-1,60 (1H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 2,29-2,34 (4H, m), 2,46-2,60 (2H, m), 2,73-2,78 (1H, m), 3,60-3,67 (2H, m), 4,13-4,15 (1H, m), 4,65 (1H, d, J=4,2 Hz), 7,71 (1H, dd, J=9,0 Hz, 2,7 Hz), 7,92 (1H, d, J=9,0 Hz), 8,08 (1H, d, J=2,7 Hz), 11,4 (1H, s ancho). MS (ESI): 293 (M+1).

**Ejemplo de Referencia 147**

Se obtuvo (R)-7-cloro-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (59,3 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (204 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y D-prolinol (101 µL).



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,50-1,60 (3H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,16-2,32 (4H, m), 2,55-2,80 (2H, m), 3,40-3,50 (3H, m), 4,08 (1H, d, J=13 Hz), 4,57 (1H, s ancho), 7,66-7,72 (1H, m), 8,02-8,15 (2H, m), 11,3 (1H, s ancho). MS (ESI): 307 (M+1).

#### 5 Ejemplo de Referencia 148

Se obtuvo (S)-7-cloro-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (51,5 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (204 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y L-prolinol (101 µL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,50-1,60 (3H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,16-2,32 (4H, m), 2,55-2,80 (2H, m), 3,40-3,50 (3H, m), 4,08 (1H, d, J=14 Hz), 4,56-4,59 (1H, m), 7,66-7,70 (1H, m), 8,08-8,15 (2H, m), 11,3 (1H, s ancho). MS (ESI): 307 (M+1).

#### 15 Ejemplo de Referencia 149

Se obtiene 7-cloro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y 4-hidroxipiperidina.

#### 25 Ejemplo de Referencia 150

Se obtiene 7-cloro-4-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 29 de Material de Partida y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

#### Ejemplo de Referencia 151

Se obtiene 7-fluoro-4-dimetilaminometil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (616 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 49 con el uso de 7-fluoro-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (3,20 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,17 (6H, s), 2,28 (3H, s), 3,43 (2H, s), 7,54-7,60 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 7,91-7,95 (1H, m), 11,3 (1H, s ancho).

#### 35 Ejemplo de Referencia 152

Se obtiene 7-fluoro-4-dietilaminometil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y dietilamina.

#### 40 Ejemplo de Referencia 153

Se obtiene 7-fluoro-4-(4-fenilpiperidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y 4-fenilpiperidina.

#### Ejemplo de Referencia 154

Se obtiene 7-fluoro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y 1-fenilpiperazina.

#### Ejemplo de Referencia 155

Se obtiene 7-fluoro-4-(morfolin-4-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y morfolina.

#### 60 Ejemplo de Referencia 156

Se obtiene 7-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y 1-metilpiperazina.

#### 65 Ejemplo de Referencia 157

Se obtiene 7-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y 1-(2-hidroxietil)piperazina.

#### Ejemplo de Referencia 158

Se obtiene 7-fluoro-4-(4-bencilpiperidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y 4-bencilpiperidina.

#### Ejemplo de Referencia 159

Se obtiene 7-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

#### Ejemplo de Referencia 160

Se obtiene 7-fluoro-4-(indolin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida e indolina.

#### Ejemplo de Referencia 161

Se obtiene 7-fluoro-4-diisopropilaminometil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y diisopropilamina.

#### Ejemplo de Referencia 162

Se obtuvo (S)-7-fluoro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (21,4 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (204 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y (S)-3-hidroxipirrolidina (92,9 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,40-1,60 (1H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 2,30-2,40 (4H, m), 2,46-2,61 (2H, m), 2,74-2,79 (1H, m), 3,58-3,67 (2H, m), 4,16 (1H, s ancho), 4,65 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,55-7,61 (1H, m), 7,78-7,81 (1H, m), 7,94-7,99 (1H, m), 11,3 (1H, s ancho). MS (ESI): 277 (M+1).

#### Ejemplo de Referencia 163

Se obtuvo (R)-7-fluoro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (26,4 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 129 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (203 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida e hidrocloreto de (R)-3-hidroxipirrolidina (138 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,40-1,60 (1H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 2,30-2,40 (4H, m), 2,46-2,61 (2H, m), 2,74-2,79 (1H, m), 3,58-3,67 (2H, m), 4,16 (1H, s ancho), 4,65 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,55-7,70 (1H, m), 7,78-7,81 (1H, m), 7,94-7,99 (1H, m), 11,3 (1H, s ancho). MS (ESI): 277 (M+1).

#### Ejemplo de Referencia 164

Se obtuvo (R)-7-fluoro-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (33,4 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (201 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y D-prolinol (105 µL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,50-1,60 (3H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,17-2,31 (4H, m), 2,55-2,75 (2H, m), 3,35-3,60 (3H, m), 4,10 (1H, d, J=13 Hz), 4,58 (1H, s ancho), 7,52-7,61 (1H, m), 7,77-7,81 (1H, m), 8,12-8,17 (1H, m), 11,3 (1H, s ancho). MS (ESI): 291 (M+1).

#### Ejemplo de Referencia 165

Se obtuvo (S)-7-fluoro-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (25,0 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio (201 mg) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y L-prolinol (105 µL).

5 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,50-1,60 (3H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,17-2,31 (4H, m), 2,55-2,73 (2H, m), 3,40-3,60 (3H, m), 4,10 (1H, d, J=13 Hz), 4,58 (1H, s ancho), 7,52-7,58 (1H, m), 7,77-7,81 (1H, m), 8,12-8,17 (1H, m), 11,3 (1H, s ancho). MS (ESI): 291 (M+1).

#### 10 **Ejemplo de Referencia 166**

Se obtiene 7-fluoro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y 4-hidroxipiperidina.

#### 15 **Ejemplo de Referencia 167**

Se obtiene 7-fluoro-4-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)metil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-metil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 30 de Material de Partida y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

#### 20 **Ejemplo de Referencia 168**

Se obtiene (S)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y (S)-3-hidroxipirrolidina.

#### 25 **Ejemplo de Referencia 169**

Se obtiene (R)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y (R)-3-hidroxipirrolidina.

#### 30 **Ejemplo de Referencia 170**

Se obtiene (R)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y D-prolinol.

#### 35 **Ejemplo de Referencia 171**

Se obtiene (S)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y L-prolinol.

#### 40 **Ejemplo de Referencia 172**

Se obtiene 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7 de Material de Partida y 4-hidroxipiperidina.

#### 45 **Ejemplo de Referencia 173**

Se obtiene (S)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-3-isopropil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-isopropil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida y (S)-3-hidroxipirrolidina.

#### 50 **Ejemplo de Referencia 174**

Se obtiene (R)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-3-isopropil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-isopropil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida y (R)-3-hidroxipirrolidina.

#### 55 **Ejemplo de Referencia 175**

Se obtiene (R)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3-isopropil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-isopropil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida y D-prolinol.

#### 5 **Ejemplo de Referencia 176**

Se obtiene (S)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3-isopropil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-isopropil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida y L-prolinol.

#### 10 **Ejemplo de Referencia 177**

Se obtiene 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil-3-isopropil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(3-isopropil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 6 de Material de Partida y 4-hidroxipiperidina.

#### 15 **Ejemplo de Referencia 178**

Se obtiene 7-cloro-4-dimetilaminometil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 49 con el uso de 7-cloro-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona.

#### 20 **Ejemplo de Referencia 179**

Se obtiene 7-cloro-4-(pirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 31 de Material de Partida y pirrolidina.

#### 25 **Ejemplo de Referencia 180**

Se obtiene (S)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 31 de Material de Partida y (S)-3-hidroxipirrolidina.

#### 30 **Ejemplo de Referencia 181**

Se obtiene (R)-7-cloro-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 31 de Material de Partida y (R)-3-hidroxipirrolidina.

#### 35 **Ejemplo de Referencia 182**

Se obtiene (R)-7-cloro-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 31 de Material de Partida y D-prolinol.

#### 40 **Ejemplo de Referencia 183**

Se obtiene (S)-7-cloro-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 31 de Material de Partida y L-prolinol.

#### 45 **Ejemplo de Referencia 184**

Se obtiene 7-cloro-3-etil-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-cloro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 31 de Material de Partida y 4-hidroxipiperidina.

#### 50 **Ejemplo de Referencia 185**

Se obtiene 7-fluoro-4-dimetilaminometil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 49 con el uso de la 7-fluoro-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona.

#### 55 **Ejemplo de Referencia 186**

Se obtiene 7-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 32 de Material de Partida y pirrolidina.

#### 5 Ejemplo de Referencia 187

Se obtiene (S)-7-fluoro-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 32 de Material de Partida y (S)-3-hidroxi-pirrolidina.

#### 10 Ejemplo de Referencia 188

Se obtiene (R)-7-fluoro-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 32 de Material de Partida y (R)-3-hidroxi-pirrolidina.

#### 15 Ejemplo de Referencia 189

Se obtiene (R)-7-fluoro-4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 32 de Material de Partida y D-prolinol.

#### 20 Ejemplo de Referencia 190

Se obtiene (S)-7-fluoro-4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)metil-3-etil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 32 de Material de Partida y L-prolinol.

#### 25 Ejemplo de Referencia 191

Se obtiene 7-fluoro-3-etil-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 43 con el uso del yoduro de N-(7-fluoro-3-etil-2H-1-oxoisoquinolin-4-il)metil-trimetilamonio obtenido en el Ejemplo de Síntesis 32 de Material de Partida y 4-hidroxipiperidina.

#### 30 Ejemplo 192

Se obtiene 7-cloro-4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 32 con el uso del hidrocloreto de 7-cloro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona obtenido en el Ejemplo 44.

#### 35 Ejemplo de Referencia 193

La 3-(2-cloroetil)-1-metilpirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,25 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 40 de Material de Partida se suspendió en pirrolidina (2 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 10 min. Tras la finalización de la reacción, se evaporó la pirrolidina. Se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de gel de sílice, y la fracción eluida con cloroformo:metanol=30:1 se concentró, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 1-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,13 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,62-1,80 (4H, m), 2,43-2,58 (7H, m), 2,84 (2H, t, J=6 Hz), 4,30 (2H, t, J=6 Hz), 7,40 (1H, t, J=8 Hz), 7,75 (1H, t, J=8 Hz), 7,88 (1H, d, J=8 Hz), 8,22 (1H, d, J=8 Hz).

#### 40 Ejemplo de Referencia 194

Se obtuvo 1-metil-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,38 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 193 con el uso de la 3-(2-cloroetil)-1-metilpirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,6 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 40 de Material de Partida y 1-metilpiperazina (2 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,13 (3H, s), 2,19-2,40 (4H, m), 2,52 (3H, s), 2,70 (2H, t, J=6 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 4,29 (2H, t, J=6 Hz), 7,40 (1H, t, J=8 Hz), 7,75 (1H, t, J=8 Hz), 7,88 (1H, d, J=8 Hz), 8,23 (1H, d, J=8 Hz), 12,59 (1H, s ancho).

#### 45 Ejemplo de Referencia 195

Se obtuvo 1-metil-3-[2-(morfolin-4-il)etil]pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,56 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 193 con el uso de la 3-(2-cloroetil)-1-metilpirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,6 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 40 de Material de Partida y morfolina (2 mL).

- 5  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,45-2,51 (4H, m), 2,52 (3H, s), 2,70 (2H, t,  $J=6$  Hz), 3,53-3,57 (4H, m), 4,30 (2H, t,  $J=6$  Hz), 7,40 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7,75 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7,88 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8,23 (1H, d,  $J=8$  Hz), 12,39 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 196 y Ejemplo 197

- 10 Se obtuvo una mezcla de 6-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona y 8-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 198 con el uso de 1-benzoil-4-(3-fluorobenzoil)piperidina como material de partida. Esta mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar ambos isómeros.

- 15 8-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona.

Punto de fusión: 227,6-229,3 °C.

- 20  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,63-1,82 (2H, m), 1,96 (2H, d,  $J=13$  Hz), 2,07-2,20 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,69-2,84 (1H, m), 3,03 (2H, d,  $J=12$  Hz), 7,06 (1H, s), 7,07-7,17 (1H, m), 7,51 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7,58-7,69 (1H, m), 11,21 (1H, s ancho).

6-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona.

- 25 Punto de fusión: 228,9-230,6 °C.

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,64-1,83 (2H, m), 1,96 (2H, d,  $J=13$  Hz), 2,10-2,21 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,66-2,79 (1H, m), 3,03 (2H, d,  $J=12$  Hz), 7,04 (1H, s), 7,19-7,39 (2H, m), 8,46-8,55 (1H, m), 11,20 (1H, s ancho).

- 30 **Ejemplo de Referencia 198**

Se obtuvo ácido (E)- y (Z)- $\beta$ -(1-benzoilpiperidin-4-il)-4-trifluorometilcinámico (12,72 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de 1-benzoil-4-(4-trifluorometilbenzoil)piperidina (14,64 g).

- 35 Se obtuvo 4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-7-trifluorometil-2H-isoquinolin-1-ona (0,21 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 3 de Material de Partida con el uso de ácido (E)- y (Z)- $\beta$ -(1-benzoilpiperidin-4-il)-4-trifluorometilcinámico (3,173 g).

- 40 Se obtuvo hidrocloreto de 4-(piperidin-4-il)-7-trifluorometil-2H-isoquinolin-1-ona (33,4 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 31 con el uso de 4-(1-benzoilpiperidin-4-il)-7-trifluorometil-2H-isoquinolin-1-ona (0,21 g).

- 45 Se obtuvo 4-(1-metilpiperidin-4-il)-7-trifluorometil-2H-isoquinolin-1-ona (12,2 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 33 con el uso de hidrocloreto de 4-(piperidin-4-il)-7-trifluorometil-2H-isoquinolin-1-ona (33,4 mg).

Punto de fusión: 231,8-234,6 °C.

- 50  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,70-2,01 (4H, m), 2,14-2,29 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,79-2,92 (1H, m), 3,08 (2H, d,  $J=12$  Hz), 7,12 (1H, s), 7,82-7,95 (2H, m), 8,79 (1H, s), 10,99 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 199

- 55 Se obtuvo (R)-7-fluoro-3-metil-1-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 53 con el uso de hidrocloreto de (R)-3-pirrolidina en vez de pirrolidina.

- 60  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{MeOD}$ )  $\delta$ : 1,66-1,76 (1H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,79-2,93 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,32-4,38 (1H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,89-7,96 (1H, m), 8,26-8,30 (1H, m).

#### Ejemplo 200

Se obtuvo (S)-7-fluoro-3-metil-1-[(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil]-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 53 con el uso de hidrocloreuro de (S)-3-pirrolidina en vez de pirrolidina.

- 5  $^1\text{H}$ -RMN (MeOD)  $\delta$ : 1,66-1,75 (1H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,79-2,93 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,32-4,38 (1H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,92-7,96 (1H, m), 8,26-8,30 (1H, m).

#### Ejemplo 201

- 10 Se obtuvo 7-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 198 con el uso de 1-benzoil-4-(4-metoxibenzoil)piperidina como material de partida.

Punto de fusión: 224,9-226,2 °C.

- 15  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,65-1,82 (2H, m), 1,97 (2H, d,  $J=13$  Hz), 2,06-2,20 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,73-2,88 (1H, m), 3,03 (2H, d,  $J=11$  Hz), 3,96 (3H, s), 6,93 (1H, s), 7,30-7,39 (1H, m), 7,69 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7,90 (1H, d,  $J=3$  Hz), 11,14 (1H, s ancho). MS (EI) 272 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 202

- 20 Se disolvió 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,8 g) en un disolvente mixto de acetonitrilo y agua, y se añadió una disolución acuosa de formalina del 35% (0,5 mL), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,0 g) con agitación a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. Se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con cloroformo.

- 25 La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y la fracción eluida con cloroformo:metanol=10:1+triethylamina al 2% se concentró. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,15 g).

- 30  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,48 (3H, s), 2,49-2,55 (2H, m), 2,70-2,78 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 5,79 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,48-7,55 (1H, m), 7,61-7,70 (2H, m), 8,45 (1H, d,  $J=8$  Hz), 10,71 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 203

- 35 Se obtuvo 7-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 198 con el uso de 1-benzoil-4-(4-metilbenzoil)piperidina como material de partida.

Punto de fusión: 212,8-214,8 °C.

- 40  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,66-1,82 (2H, m), 1,97 (2H, d,  $J=13$  Hz), 2,07-2,21 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,75-2,89 (1H, m), 3,02 (2H, d,  $J=12$  Hz), 6,99 (1H, s), 7,50-7,58 (1H, m), 7,65 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8,31 (1H, s), 11,45 (1H, s ancho). MS (EI) 256 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo de Referencia 204

Se obtuvo 7-dimetilamino-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 198 con el uso de 1-benzoil-4-(4-dimetilaminobenzoil)piperidina como material de partida.

- 50  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,63-2,01 (4H, m), 2,08-2,20 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,71-2,86 (1H, m), 2,98-3,11 (8H, m), 6,79 (1H, s), 7,19-7,26 (1H, m), 7,61-7,70 (2H, m), 10,60 (1H, s ancho). MS (EI) 285 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 205

- 55 La 4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (4,2 g) obtenida en el Ejemplo 206 se disolvió en dicloroetano (50 mL), y se añadieron tamices moleculares de 4 Å (5,0 g), y después se añadió cloroformato de 1-cloroetilo (2,15 mL) con refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y después se sometió a reflujo durante 1 hr, y el disolvente se evaporó.

- 60 La mezcla de reacción se disolvió en metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. Después de eliminar los tamices moleculares de 4 Å mediante filtración, el disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se lavó con hexano, y se añadió carbonato potásico a la capa acuosa. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH, Fuji Silysia Chemical Ltd.). La

fracción eluida con cloroformo:metanol=20:1 se concentró, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (1,6 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,30-2,40 (2H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 5,84 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,49-7,54 (1H, m), 7,64-7,71 (2H, m), 8,46 (1H, d, J=8 Hz).

#### Ejemplo 206

La 4-(piridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (5,2 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 41 de Material de Partida se disolvió en un disolvente mixto (200 mL, cloroformo:metanol=10:1), y se añadió bromuro de bencilo (4,4 g), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 48 hr. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. Se añadió acetona al residuo obtenido, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar el bromuro de 1-bencil-4-(1-oxo-2H-isoquinolin-4-il)piridinio (9,0 g).

Se disolvió bromuro de 1-bencil-4-(1-oxo-2H-isoquinolin-4-il)piridinio (9,0 g) en metanol (100 mL), y se añadió borohidruro sódico (3,7 g) en porciones pequeñas con agitación a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (6,5 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,40-2,50 (2H, m), 2,71-2,78 (2H, m), 3,17-3,30 (2H, m), 3,69 (2H, s), 5,77 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,26-7,73 (8H, m), 8,45 (1H, d, J=8 Hz), 10,50 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 207

Se suspendió la 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,4 g) obtenida en el Ejemplo 205 y carbono potásico (1 g) en acetonitrilo (10 mL) y agua (1 mL), y se añadió yoduro de isopropilo (0,35 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó con calentamiento durante la noche a 40 °C. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. Se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH, Fuji Silysia Chemical Ltd.). La fracción eluida con cloroformo:metanol=25:1 se concentró, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar la 4-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J=6 Hz), 2,42-2,48 (2H, m), 2,77-2,91 (3H, m), 3,26-3,30 (2H, m), 5,80 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,47-7,53 (1H, m), 7,63-7,70 (2H, m), 8,45 (1H, d, J=8 Hz), 10,36 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 208

Se obtuvo 4-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 207 con el uso de la 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,37 g) obtenida en el Ejemplo 205 y yoduro de etilo (0,14 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (3H, t, J=7 Hz), 2,45-2,54 (2H, m), 2,63 (2H, q, J=7 Hz), 2,76-2,81 (2H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 5,80 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,48-7,53 (1H, m), 7,63-7,70 (2H, m), 8,45 (1H, d, J=8 Hz), 10,41 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 209

Se suspendió el hidrocloreto de 1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (1,0 g) obtenido en el Ejemplo 227 y una disolución acuosa de formalina del 35% (0,53 g) en agua (20 mL), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,3 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hr. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó, y se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico al residuo obtenido. La mezcla se extrajo con un disolvente mixto (cloroformo:metanol=10:1), y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó, y se añadió etanol a los cristales precipitados. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo para proporcionar la 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,51 g) en forma de cristales de color marrón pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,01-2,23 (6H, m), 2,37 (3H, s), 3,03-3,12 (3H, m), 4,10 (3H, s), 7,42 (1H, t, J=8 Hz), 7,75 (1H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 7,83 (1H, d, J=8 Hz), 8,49 (1H, d, J=8 Hz). MS (EI): 296 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 210



Se obtuvo 1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,17 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 207 con el uso del hidrocloreto de 1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,5 g) obtenido en el Ejemplo 227 y yoduro de etilo (0,15 mL).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15 (3H, t, J=7 Hz), 1,98-2,20 (6H, m), 2,52 (2H, q, J=7 Hz), 3,12-3,17 (3H, m), 4,09 (3H, s), 7,42 (1H, t, J=8 Hz), 7,75 (1H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 7,84 (1H, d, J=8 Hz), 8,49 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz). MS (EI): 310 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 211

- 10 Se obtuvo 1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,17 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 207 con el uso del hidrocloreto de 1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,5 g) obtenido en el Ejemplo 227 y yoduro de isopropilo (0,5 mL).

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,11 (6H, d, J=7 Hz), 1,97-2,15 (4H, m), 2,35-2,43 (2H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,00-3,12 (3H, m), 4,09 (3H, s), 7,42 (1H, t, J=8 Hz), 7,75 (1H, dt, J=1 Hz, 8 Hz), 7,85 (1H, d, J=8 Hz), 8,48 (1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz). MS (EI): 324 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 212

- 20 Se obtuvo 7-fluoro-4-(1-etilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (94,7 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 207 con el uso del hidrocloreto de 7-fluoro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (300 mg) obtenido en el Ejemplo 45 y yoduro de etilo (93,4  $\mu\text{L}$ ).

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,02 (3H, t, J=7 Hz), 1,50-1,66 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,37 (2H, q, J=7 Hz), 2,73-2,83 (1H, m), 2,93-3,00 (2H, m), 6,88 (1H, s), 7,63 (1H, dt, J=3 Hz, 9 Hz), 7,86-7,92 (2H, m), 11,28 (1H, s ancho). MS (ESI): 275 (M+1).

#### Ejemplo 213

- 30 Se obtuvo 7-fluoro-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (79,2 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 207 con el uso del hidrocloreto de 7-fluoro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (200 mg) obtenido en el Ejemplo 45 y yoduro de isopropilo (77,7  $\mu\text{L}$ ).

- 35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,00 (6H, d, J=7 Hz), 1,45-1,63 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,63-2,90 (4H, m), 2,73-2,83 (1H, m), 2,93-3,00 (2H, m), 6,87 (1H, d, J=4 Hz), 7,63 (1H, dt, J=3 Hz, 9 Hz), 7,87-7,92 (2H, m), 11,27 (1H, s ancho). MS (ESI): 289 (M+1).

#### Ejemplo de Referencia 214

- 40 La 3-(4-bromofenil)-5-metoximetoxi-1-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina (0,5 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 46 de Material de Partida, 2-(di-t-butilfosfono)bifenilo (0,04 g), t-butoxido sódico (0,19 g) y pirrolidina (0,18 g) se disolvieron en tolueno (10 mL), y se purgaron con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II, 0,02 g) a la disolución de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr para permitir la reacción.

- 45 Tras la finalización de la reacción, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=4:1) para proporcionar los cristales en bruto. Los cristales en bruto se disolvieron en una disolución mixta de ácido clorhídrico concentrado (1 mL) y metanol (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó, y el sólido obtenido se lavó con acetona para proporcionar el hidrocloreto de 1-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (0,36 g).

- 50  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,98-2,02 (4H, m), 2,62 (3H, s), 3,27-3,32 (4H, m), 6,66 (2H, d, J=9 Hz), 7,38 (2H, d, J=9 Hz), 7,44 (1H, t, J=8 Hz), 7,79 (1H, t, J=8 Hz), 7,98 (1H, d, J=8 Hz), 8,24 (1H, d, J=7 Hz).

#### Ejemplo de Referencia 215

- 55 Se obtuvo hidrocloreto de 1-metil-3-[4-(piperidin-1-il)fenil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 214 con el uso de la 3-(4-bromofenil)-5-metoximetoxi-1-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 46 de Material de Partida y piperidina.

- 60  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,64 (2H, s ancho), 1,81 (4H, s ancho), 2,66 (3H, s), 3,42 (4H, s ancho), 7,46-7,86 (6H, m), 8,03-8,05 (1H, m), 8,27 (1H, d, J=8 Hz), 12,12 (1H, s ancho).

#### Ejemplo de Referencia 216

- 65

Se obtuvo hidrocloreto de 1-metil-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 214 con el uso de la 3-(4-bromofenil)-5-metoximetoxi-1-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 46 de Material de Partida y morfolina.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,63 (3H, s), 3,17-3,22 (4H, m), 3,77-3,80 (4H, m), 7,10 (2H, d, J=9 Hz), 7,46 (1H, t, J=8 Hz), 7,51 (2H, d ancho), 7,81 (1H, t, J=8 Hz), 7,91 (1H, d, J=8 Hz), 8,25 (1H, d, J=8 Hz).

#### Ejemplo de Referencia 217

Se obtuvo hidrocloreto de 1-metil-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 214 con el uso de la 3-(4-bromofenil)-5-metoximetoxi-1-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 46 de Material de Partida y 1-metilpiperazina.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,64 (3H, s), 2,85 (3H, s), 3,16 (4H, s ancho), 3,51 (2H, s ancho), 3,90 (2H, s ancho), 7,15 (2H, d, J=9 Hz), 7,47 (1H, t, J=8 Hz), 7,55 (2H, s ancho), 7,81 (1H, t, J=8 Hz), 8,01 (1H, d, J=8 Hz), 8,26 (1H, d, J=8 Hz), 10,57 (1H, s), 12,03 (2H, s ancho).

#### Ejemplo de Referencia 218

Se obtuvo hidrocloreto de 1-metil-3-[4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 214 con el uso de la 3-(4-bromofenil)-5-metoximetoxi-1-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 46 de Material de Partida y 1-fenilpiperazina.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,64 (3H, s), 3,41 (4H, s ancho), 3,44 (4H, s ancho), 6,91 (1H, t, J=7 Hz), 7,12-7,33 (6H, m), 7,46 (1H, t, J=7 Hz), 7,54 (2H, s ancho), 7,81 (1H, t, J=8 Hz), 8,01 (1H, d, J=8 Hz), 8,26 (1H, d, J=8 Hz).

#### Ejemplo de Referencia 219

Se obtuvo hidrocloreto de 1-metil-3-[4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)fenil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona mediante una reacción en t-butanol de la misma manera que en el Ejemplo 214 con el uso de la 3-(4-bromofenil)-5-metoximetoxi-1-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 46 de Material de Partida e hidrocloreto de 3-dimetilaminopirrolidina.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,25-2,34 (1H, m), 2,42-2,54 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,86 (6H, t, J=5 Hz), 3,26-3,34 (1H, m), 3,54-3,59 (2H, m), 3,66-3,75 (1H, m), 3,99-4,04 (1H, m), 6,74 (2H, d, 9 Hz), 7,43-7,49 (3H, m), 7,80 (1H, t, J=7 Hz), 7,99 (1H, d, J=7 Hz), 8,25 (1H, d, J=8 Hz), 10,62 (1H, s), 11,93 (2H, s ancho).

#### Ejemplo de Referencia 220

Se obtuvo hidrocloreto de 1-metil-3-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)fenil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona mediante una reacción en t-butanol de la misma manera que en el Ejemplo 214 con el uso de la 3-(4-bromofenil)-5-metoximetoxi-1-metil-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolina obtenida en el Ejemplo de Síntesis 46 de Material de Partida e hidrocloreto de 4-dimetilaminopiperidina.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,70-1,81 (2H, m), 2,11-2,15 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,76 (3H, s), 2,77 (3H, s), 2,72-2,83 (2H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 3,92-3,96 (1H, m), 7,13 (2H, d, 9 Hz), 7,46 (1H, t, 8 Hz), 7,44-7,54 (2H, m), 7,81 (1H, t, J=7 Hz), 8,00 (1H, d, J=7 Hz), 8,25 (1H, d, J=8 Hz), 10,25 (1H, s), 12,00 (2H, s ancho).

#### Ejemplo 221

Se obtuvo hidrocloreto de 7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (5,4 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 227 con el uso de una mezcla (1:1, 21,6 g) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 45 de Material de Partida de 5-amino-1-metil-3-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)pirazol y 5-amino-1-metil-3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)pirazol.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,91-2,18 (4H, m), 3,10-3,55 (5H, m), 3,85 (3H, s), 7,64 (1H, dt, J=3 Hz, 9 Hz), 7,93 (1H, dd, J=3 Hz, 10 Hz), 8,00 (1H, dd, J=5 Hz, 9 Hz), 8,77 (1H, s ancho), 9,00 (1H, s ancho), 12,52 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 222

Se obtuvo 7-fluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,70 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 209 con el uso del hidrocloreto de 7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (1,0 g) obtenido en el Ejemplo 221.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,01-2,23 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,99-3,07 (3H, m), 4,10 (3H, s), 7,49 (1H, dt, J=3 Hz, 9 Hz), 7,81 (1H, dd, J=3 Hz, 9 Hz), 8,11 (1H, dd, J=3 Hz, 9 Hz). MS (EI): 314 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 223

Se obtuvo 1-(1-etilpiperidin-4-il)-7-fluoro-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,57 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 207 con el uso del hidrocloreto de 7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (1,0 g) obtenido en el Ejemplo 221 y yoduro de etilo (0,29 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14 (3H, t, J=7 Hz), 1,99-2,18 (6H, m), 2,50 (2H, q, J=7 Hz), 3,06-3,18 (3H, m), 4,05 (3H, s), 7,49 (1H, t, J=8 Hz), 7,82 (1H, dd, J=3 Hz, 9 Hz), 8,12 (1H, dd, J=3 Hz, 9 Hz). MS (EI): 328 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 224

Se obtuvo 7-fluoro-1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,15 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 207 con el uso del hidrocloreto de 7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,5 g) obtenido en el Ejemplo 221 y yoduro de isopropilo (0,3 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,11 (6H, d, J=7 Hz), 1,95-2,12 (4H, m), 2,34-2,53 (2H, m), 2,80-2,85 (1H, m), 3,00-3,10 (3H, m), 4,08 (3H, s), 7,50 (1H, dt, J=3 Hz, 8 Hz), 7,84 (1H, dd, J=2 Hz, 9 Hz), 8,12 (1H, dd, J=3 Hz, 6 Hz). MS (EI): 342 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 225

Se obtuvo 7-fluoro-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,71 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 207 con el uso del hidrocloreto de 7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (1,0 g) obtenido en el Ejemplo 221 y yoduro de propilo (0,35 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,89 (3H, t, J=7 Hz), 1,42-1,58 (2H, m), 1,76-2,01 (4H, m), 2,25-2,50 (3H, m), 2,73-3,20 (4H, m), 3,83 (3H, s), 7,67 (1H, dt, J=3 Hz, 9 Hz), 7,86-7,95 (2H, m), 12,33 (1H, s ancho). MS (EI): 342 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 226

Se obtuvo 1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (0,58 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 207 con el uso del hidrocloreto de 1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (1,0 g) obtenido en el Ejemplo 227 y yoduro de propilo (0,37 mL).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,89 (3H, t, J=7 Hz), 1,42-1,58 (2H, m), 1,75-2,02 (4H, m), 2,09-2,50 (3H, m), 2,70-3,20 (4H, m), 3,83 (3H, s), 7,39 (1H, t, J=8 Hz), 7,74-7,83 (2H, m), 8,25 (1H, d, J=8 Hz), 12,27 (1H, s ancho). MS (EI): 342 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 227

Se disolvió trifosgeno (1,33 g) en cloruro de metileno (10 mL), y se añadió una disolución (20 mL) del 5-amino-1-metil-3-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-fenilpirazol (4,2 g) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 43 de Material de Partida y piridina (2,53 g) en cloruro de metileno gota a gota con refrigeración con hielo.

Tras la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs y se enfrió con hielo. Se añadió cloruro de aluminio (13,6 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y se añadió carbonato potásico para alcalinizar la mezcla de reacción. Se añadió una cantidad en exceso de cloroformato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El material insoluble se eliminó mediante filtración, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó para proporcionar una mezcla de 1-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona y 4-etoxicarbonil-1-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona en forma de un sólido. No se llevó a cabo ninguna purificación adicional, y la mezcla se usó en la siguiente reacción. La cantidad total de la mezcla anteriormente mencionada se disolvió en ácido acético (100 mL) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (100 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar el hidrocloreto de 1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (3,7 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,90-2,18 (4H, m), 3,10-3,58 (5H, m), 3,85 (3H, s), 7,43 (1H, t, J=7 Hz), 7,77 (1H, t, J=8 Hz), 7,94 (1H, d, J=8 Hz), 8,26 (1H, d, J=7 Hz), 8,94-9,02 (1H, m), 9,20-9,24 (1H, m), 12,34 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 228

Se obtuvo hidrocloreto de 7-fluoro-3-metil-1-[(piperidin-4-il)metil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (0,33 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 227 con el uso del 5-amino-3-[(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-4-(4-fluorofenil)-1-metilpirazol (12,36 g) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 48 de Material de Partida.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,41-1,53 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,02 (1H, m), 2,73-2,89 (4H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 3,83 (3H, s), 7,65 (1H, m), 7,90-7,96 (2H, m), 8,60 (1H, s ancho), 8,84 (1H, s ancho), 12,51 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 229

- 10 Se obtuvo 7-fluoro-3-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (0,013 g) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 209 con el uso del hidrocloreto de 7-fluoro-3-metil-1-[(piperidin-4-il)metil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (0,33 g) obtenido en el Ejemplo 228.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,33 (2H, m), 1,69 (3H, m), 1,89 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,81 (4H, m), 3,82 (3H, s), 7,62-7,69 (1H, m), 7,87-7,93 (2H, m).

#### Ejemplo 230

- 20 Se obtuvo 3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 42 de Material de Partida, el Ejemplo de Síntesis 43 de Material de Partida, el Ejemplo 227 y el Ejemplo 209 con el uso de 1-etoxicarbonilpirrolidin-3-carboxilato de metilo como material de partida.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,30-2,51 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,69-2,80 (1H, m), 2,85-2,98 (2H, m), 3,18 (1H, t,  $J=9$  Hz), 3,89-4,02 (1H, m), 4,10 (3H, s), 7,36-7,45 (1H, m), 7,68-7,77 (1H, m), 7,94 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8,44 (1H, d,  $J=8$  Hz).

#### Ejemplo 231

- 30 Se obtuvo una mezcla (1:1, 17,5 g) de  $\alpha$ -(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbonilfenilacetnitrilo y  $\alpha$ -(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)carbonilfenilacetnitrilo en forma de un aceite mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo de Síntesis 42 de Material de Partida y el Ejemplo 207 con el uso de fenilacetnitrilo (15,0 g) y 1-etoxicarbonilisonipicotato de metilo (23,0 g).

- 35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (1,5H, t,  $J=6,9$  Hz), 1,45-1,69 (4H, m), 2,72-2,87 (3H, m), 3,67 (1,5H, s), 4,07-4,14 (3H, m), 4,80 (1H, s), 7,16-7,28 (2H, m), 7,37-7,46 (3H, m). MS (ESI): 287 (M+1), 301 (M+1).

- 40 Una mezcla (1:1, 17,5 g) de  $\alpha$ -(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)carbonilfenilacetnitrilo y  $\alpha$ -(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)carbonilfenilacetnitrilo, hidrocloreto de hidroxilamina (5,63 g) y acetato sódico (13,1 g) se suspendió en agua (20 mL) y etanol (160 mL), y la suspensión se calentó a reflujo durante 6 hrs. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El material insoluble se eliminó mediante filtración con el uso de etanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa de cloroformo se concentró a presión reducida, y los cristales obtenidos se purificaron mediante cromatografía en columna (n-hexano:acetato de etilo=3:1 $\rightarrow$ 1:1) para proporcionar una mezcla (1:1, 7,02 g) de 5-amino-3-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-fenilisoxazol y 5-amino-3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-fenilisoxazol en forma de cristales de color amarillo pálido.

- 45  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (1,5H, t,  $J=7,1$  Hz), 1,66-1,86 (4H, m), 2,77-2,88 (3H, m), 3,67 (1,5H, s), 4,07-4,14 (3H, m), 4,48 (2H, s ancho), 7,26-7,35 (3H, m), 7,41-7,46 (2H, m). MS (ESI): 302 (M+1), 316 (M+1).

- 50 Se disolvió trifosgeno (1,83 g) en cloruro de metileno (20 mL), y se añadió una disolución (30 mL) de una mezcla (1:1, 5,57 g) de 5-amino-3-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-fenilisoxazol y 5-amino-3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-fenilisoxazol, y piridina (3,50 g) en cloruro de metileno gota a gota con refrigeración con hielo. Tras la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó con refrigeración con hielo durante 20 min, y después a temperatura ambiente durante 6,5 hrs. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió cloruro de aluminio (16,7 g), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, y se añadió carbonato potásico para alcalinizar la mezcla de reacción. Se añadió una cantidad en exceso de cloroformato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El material insoluble se eliminó mediante filtración a través de Celite, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración con éter dietílico y una cantidad pequeña de metanol para proporcionar una mezcla (1:1, 2,74 g) de 1-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona y 1-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona en forma de cristales incoloros.
- 60

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,20 (1,5H, t, J=6,9 Hz), 1,59-1,70 (2H, m), 2,05-2,09 (2H, m), 3,00-3,25 (2H, m), 3,50-3,62 (1H, m), 3,62 (1,5H, s), 4,03-4,10 (3H, m), 7,51 (1H, t, J=7,2 Hz), 7,79-7,91 (2H, m), 8,28-8,31 (1H, m). MS (ESI): 328 (M+1), 342 (M+1).

5 Una mezcla (1:1, 2,74 g) de 1-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona y 1-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona se suspendió en ácido acético (15 mL) y ácido clorhídrico concentrado (15 mL), y la suspensión se calentó a reflujo durante 18 hrs. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó. Se añadió agua y una cantidad pequeña de metanol a los cristales precipitados, y la disolución obtenida se lavó con acetato de etilo, y la fase acuosa se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se lavaron con alcohol isopropílico y se recogieron mediante filtración para proporcionar el hidrocloreto de 1-(piperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (2,39 g).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,95-2,10 (2H, m), 2,20-2,24 (2H, m), 3,18-3,40 (4H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 7,55 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,82-7,87 (1H, m), 7,99 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,29 (1H, d, J=7,8 Hz), 9,30 (2H, s ancho). MS (ESI): 270 (M+1).

#### 15 Ejemplo 232

Se obtuvo 1-(1-metilpiperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (390 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 209 con el uso de hidrocloreto de 1-(piperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (904 mg).

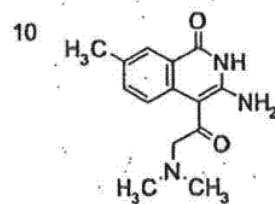
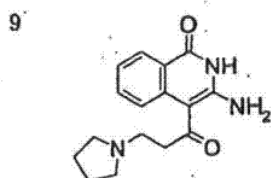
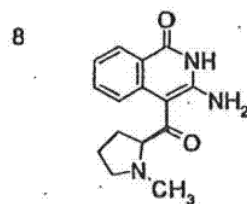
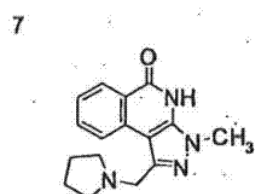
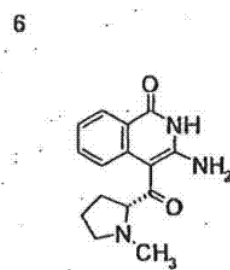
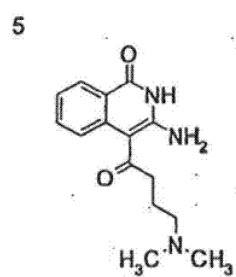
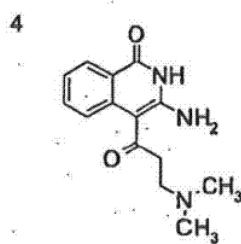
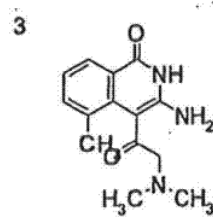
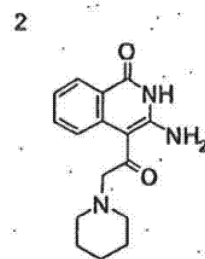
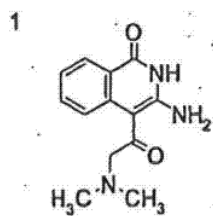
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,80-1,99 (2H, m), 2,11-2,15 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,50-2,63 (2H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,25-3,45 (1H, m), 7,50 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,79-7,90 (2H, m), 8,28 (1H, d, J=7,8 Hz). MS (ESI): 284 (M+1).

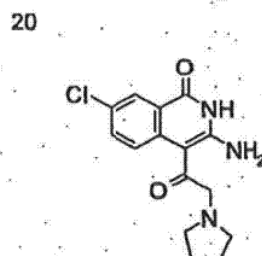
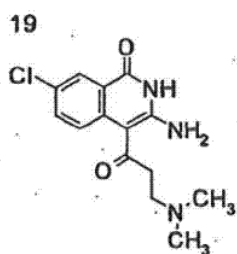
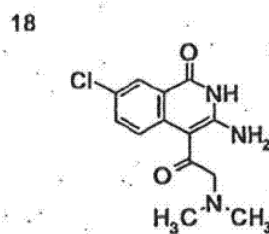
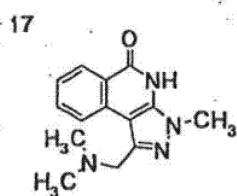
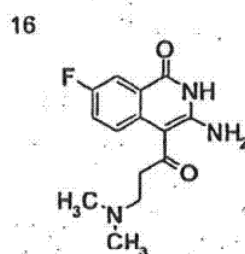
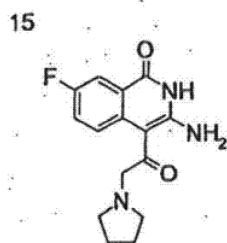
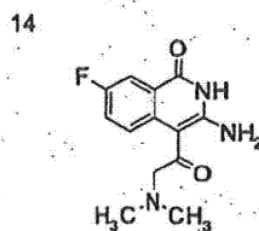
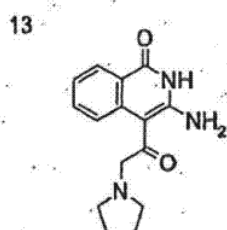
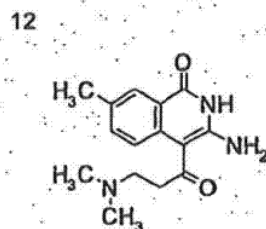
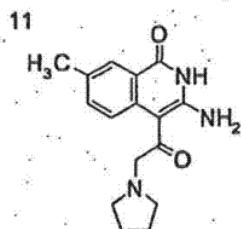
#### 25 Ejemplo 233

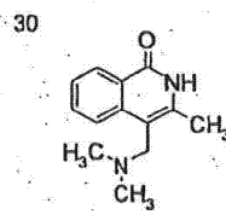
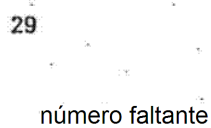
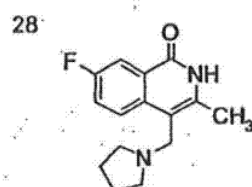
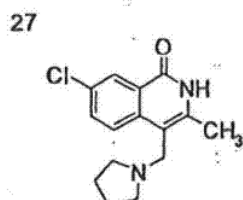
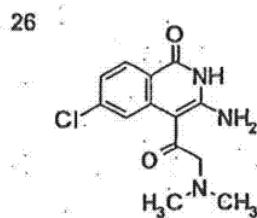
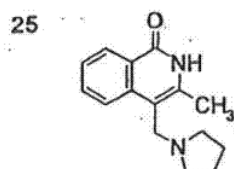
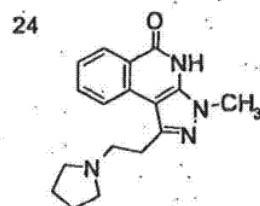
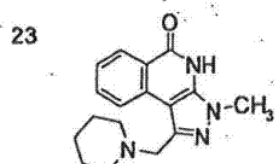
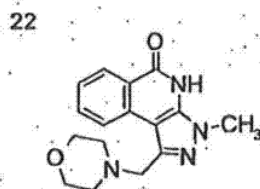
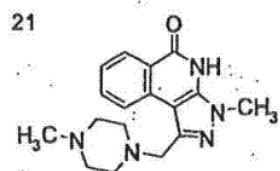
Se obtuvo 1-(1-etilpiperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (240 mg) mediante una reacción de la misma manera que en el Ejemplo 207 con el uso de hidrocloreto de 1-(piperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona (903 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,80-2,00 (2H, m), 2,15-2,20 (2H, m), 2,65-2,78 (4H, m), 3,24-3,49 (3H, m), 7,52 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,60-7,89 (2H, m), 8,28 (1H, d, J=7,8 Hz). MS (ESI): 298 (M+1).

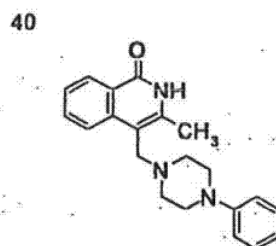
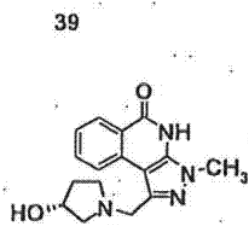
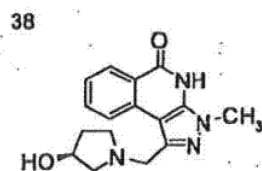
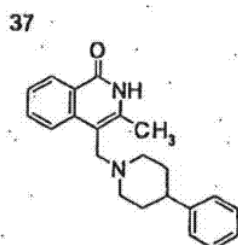
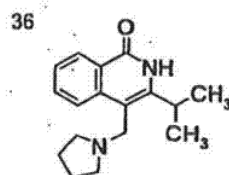
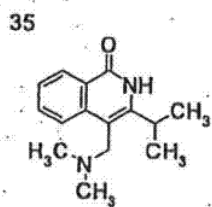
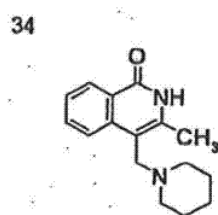
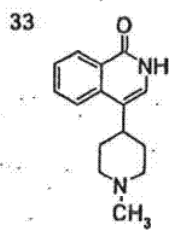
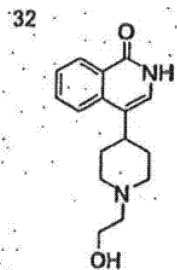
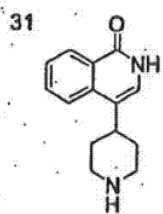
Las fórmulas estructurales de los compuestos de los Ejemplos respectivos se muestran a continuación. Los números siguientes corresponden a los números de los Ejemplos anteriormente mencionados.

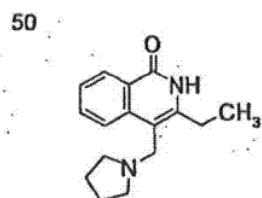
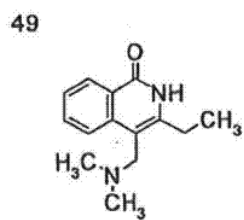
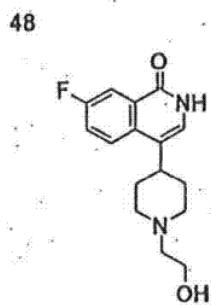
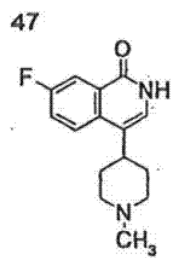
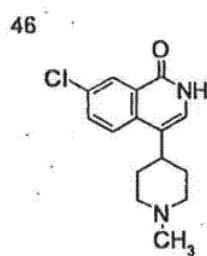
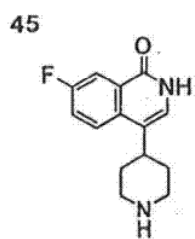
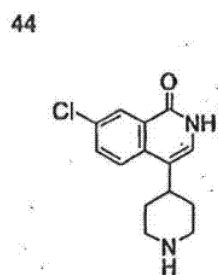
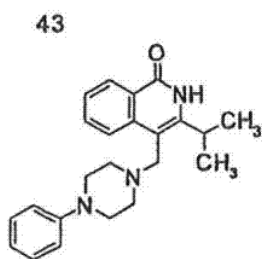
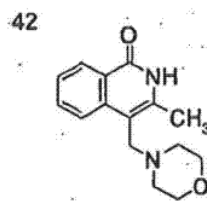
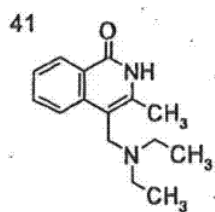


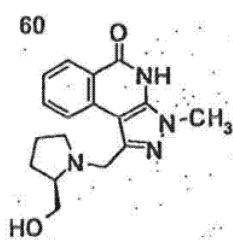
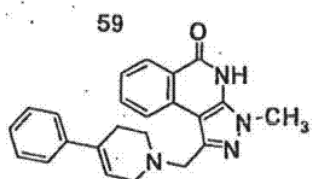
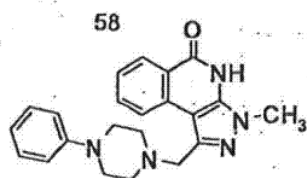
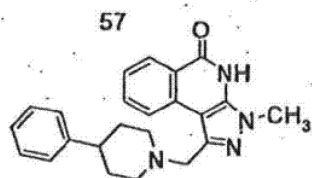
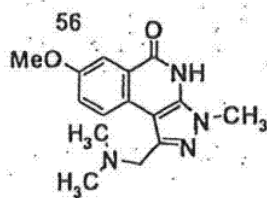
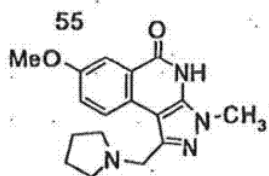
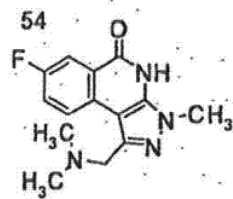
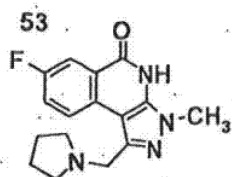
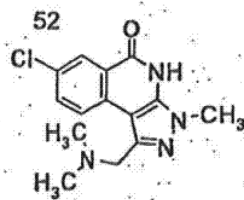
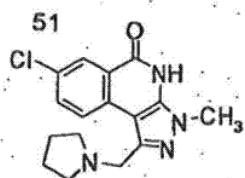


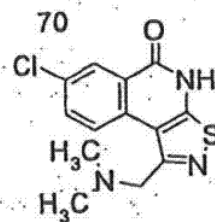
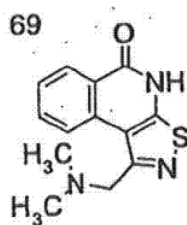
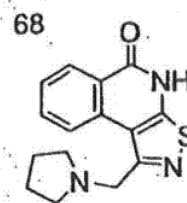
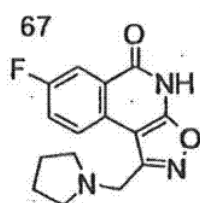
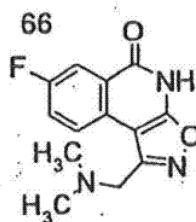
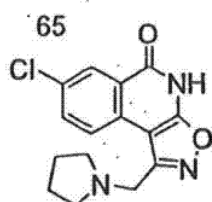
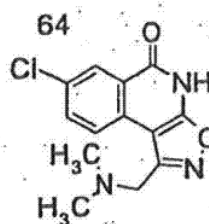
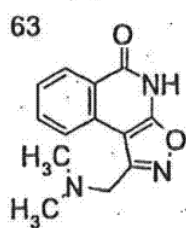
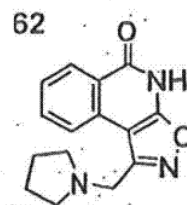
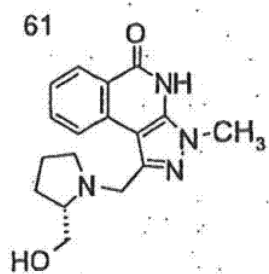


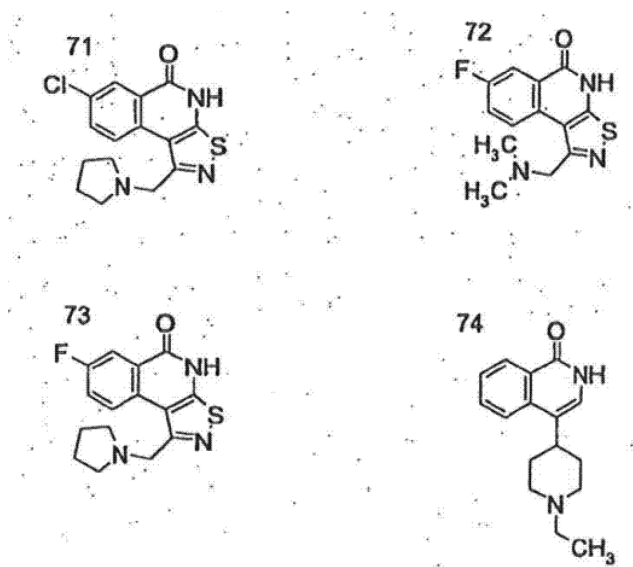






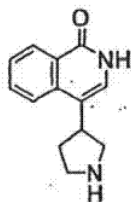




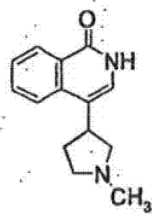


Los Ejemplos 75-90 son números faltantes.

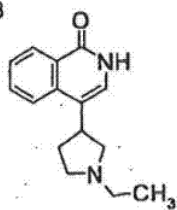
91



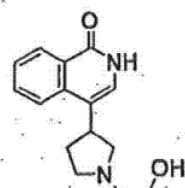
92



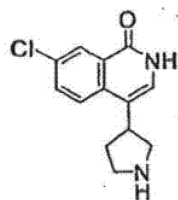
93



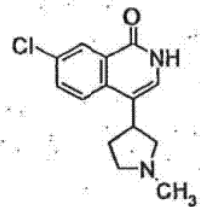
94



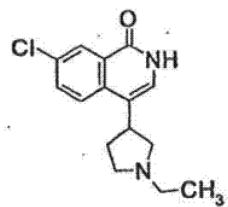
95



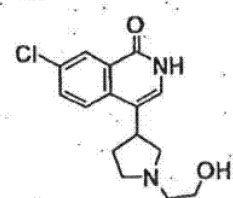
96



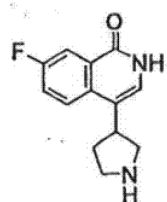
97



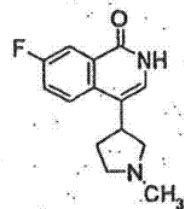
98



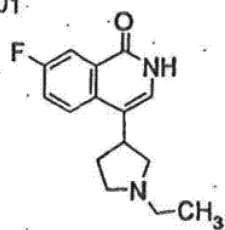
99



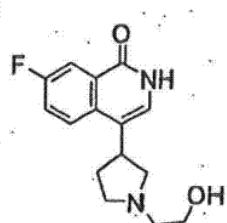
100



101



102

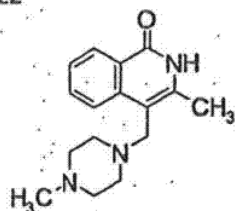


Los Ejemplos 103-121 son números faltantes.

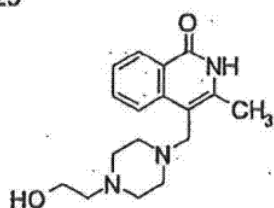
121

número faltante

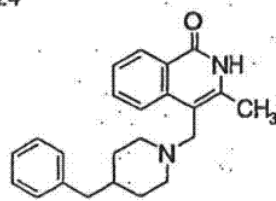
122



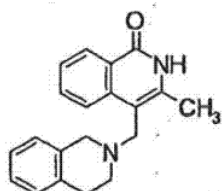
123



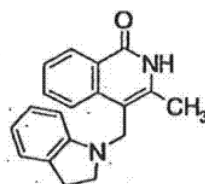
124



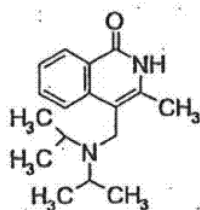
125



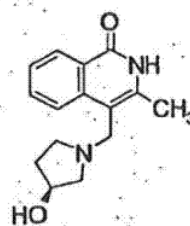
126



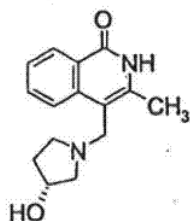
127



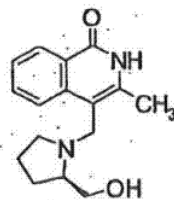
128



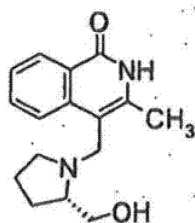
129



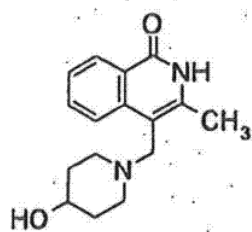
130



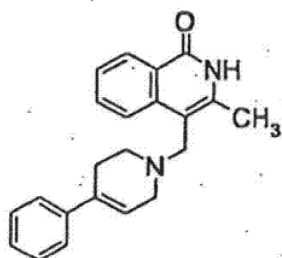
131



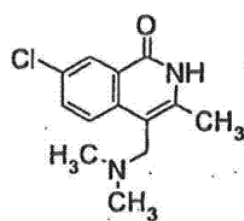
132



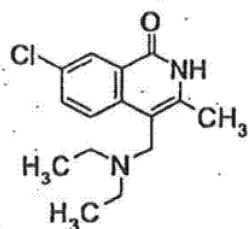
133



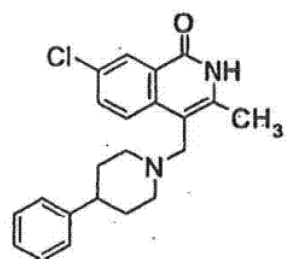
134



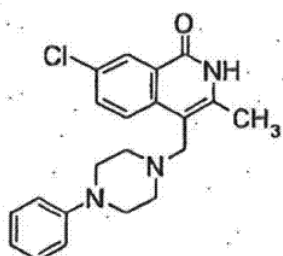
135



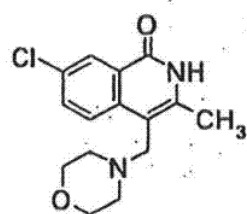
136



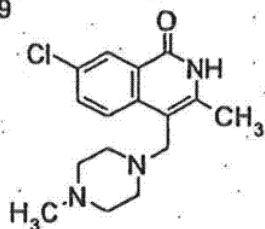
137



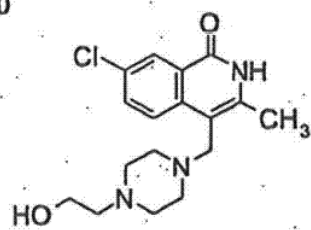
138



139

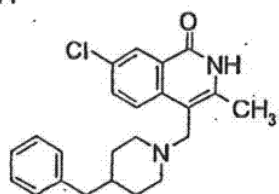


140

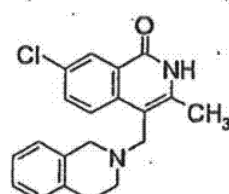




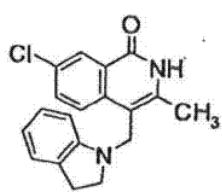
141



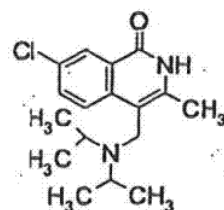
142



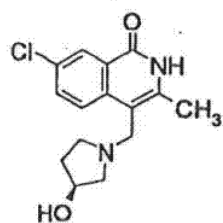
143



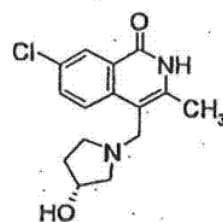
144



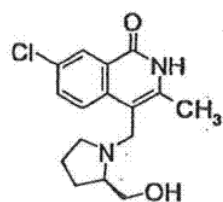
145



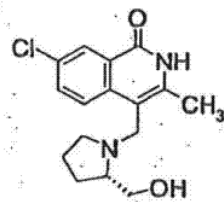
146



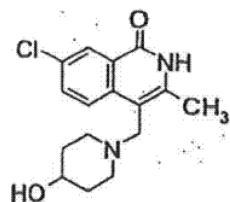
147



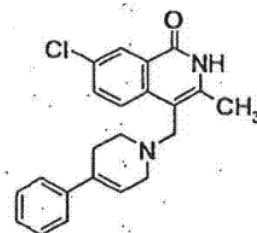
148



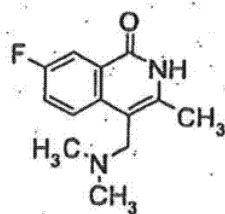
149



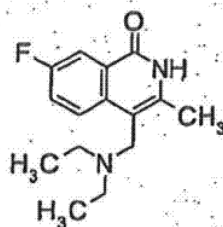
150



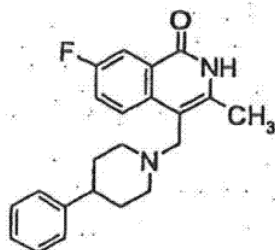
151



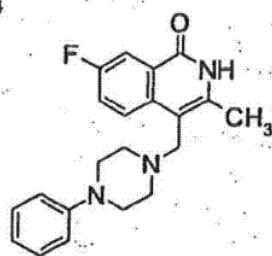
152



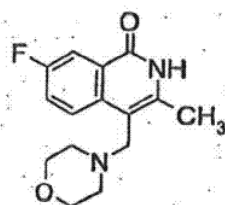
153



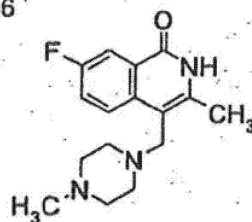
154



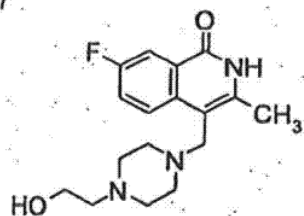
155



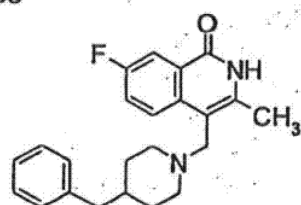
156



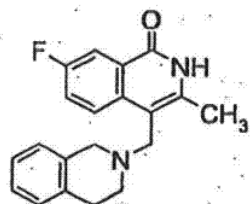
157



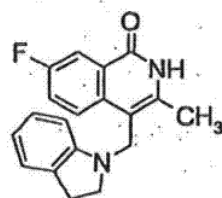
158



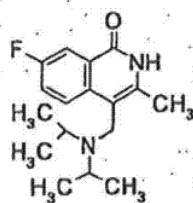
159



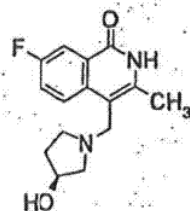
160



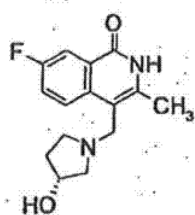
161



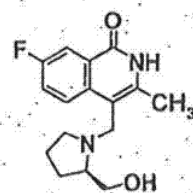
162



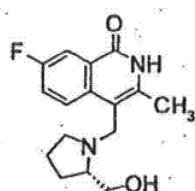
163



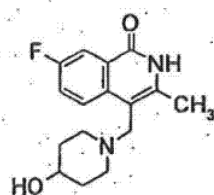
164



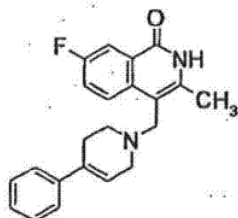
165



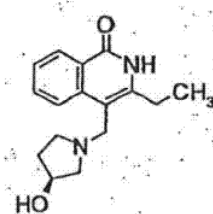
166



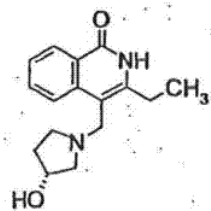
167



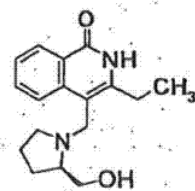
168



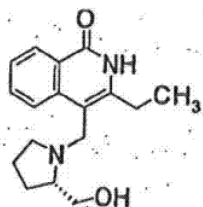
169



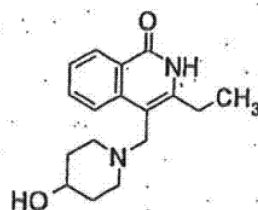
170



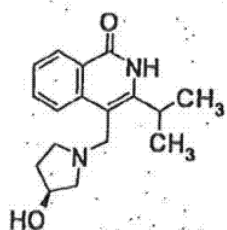
171



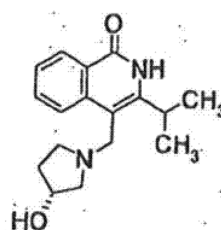
172



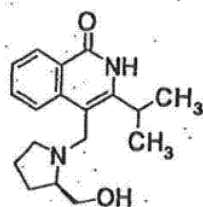
173



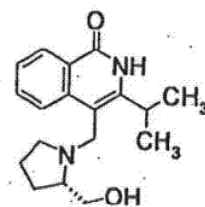
174



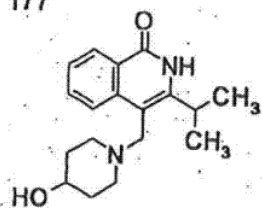
175



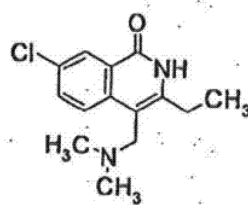
176



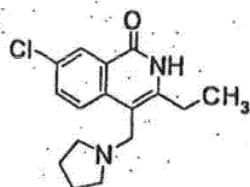
177



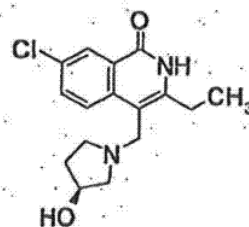
178



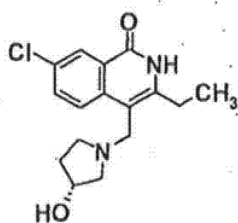
179



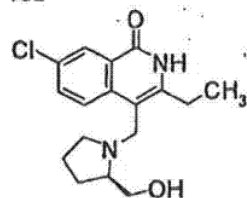
180



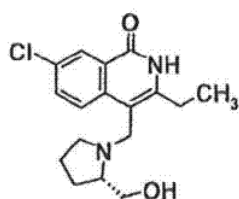
181



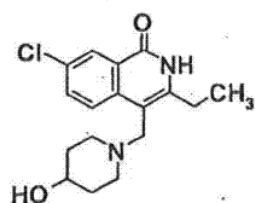
182



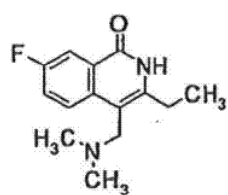
183



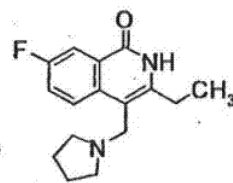
184



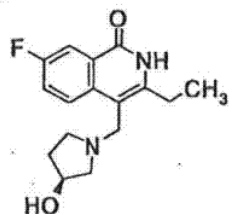
185



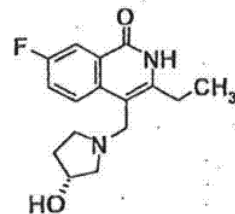
186



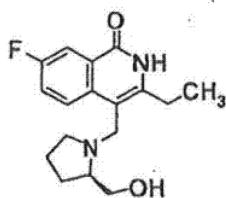
187



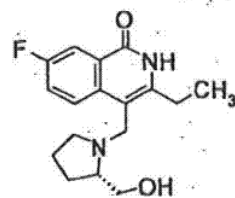
188



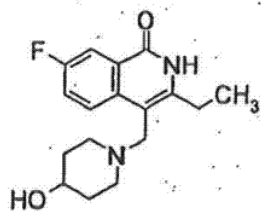
189



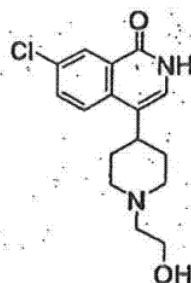
190



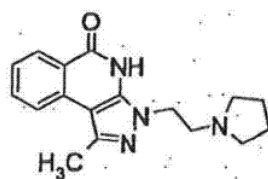
191



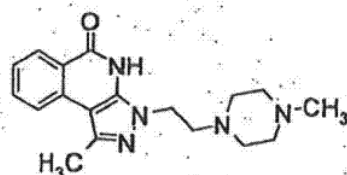
192



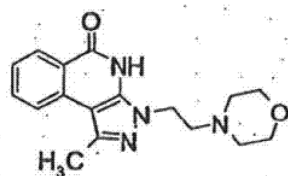
193



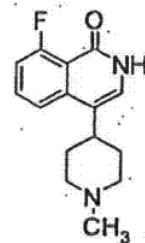
194



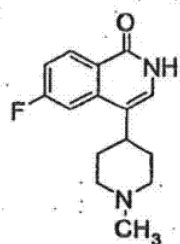
195



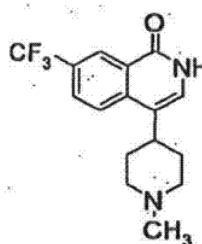
196



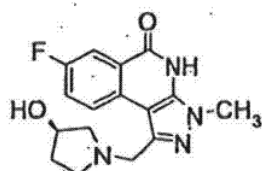
197



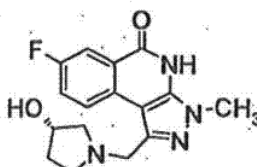
198

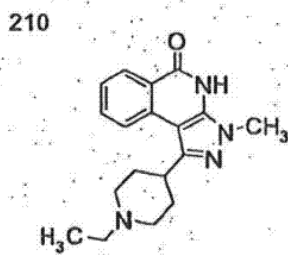
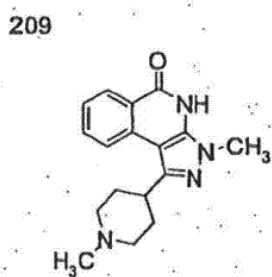
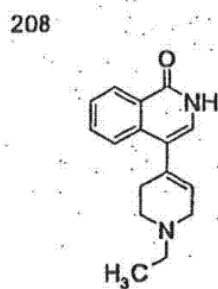
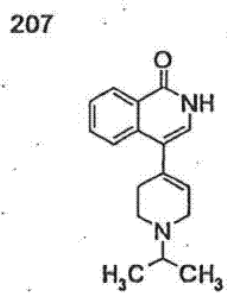
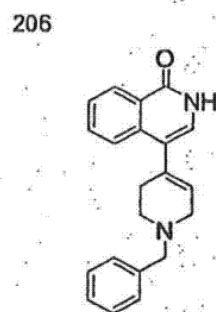
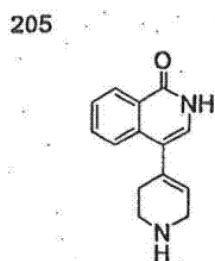
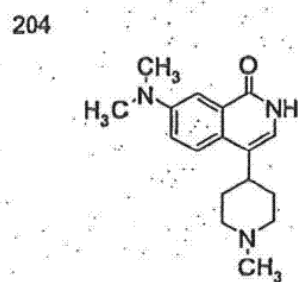
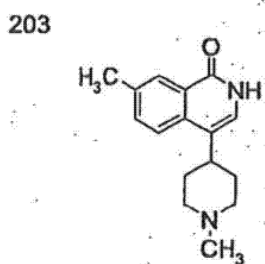
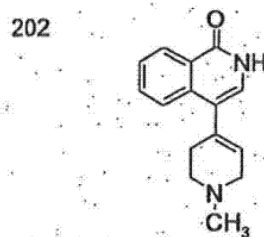
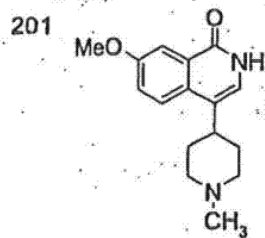


199

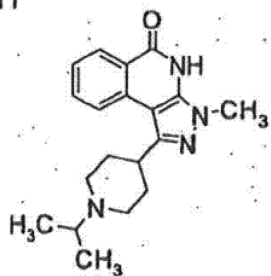


200

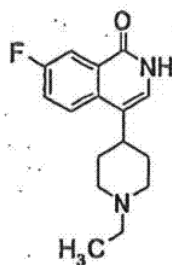




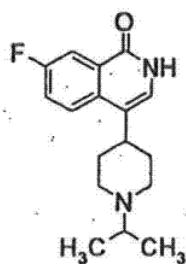
211



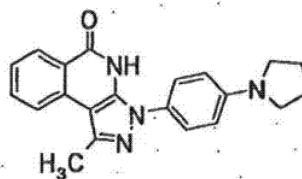
212



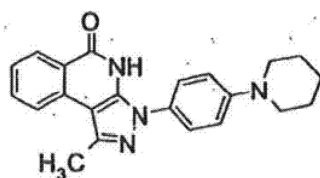
213



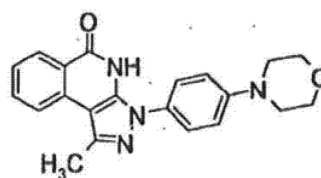
214



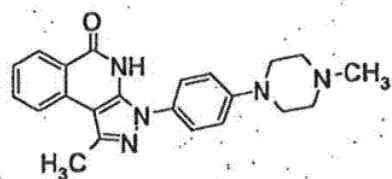
215



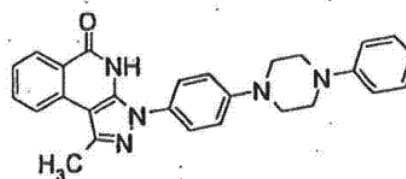
216



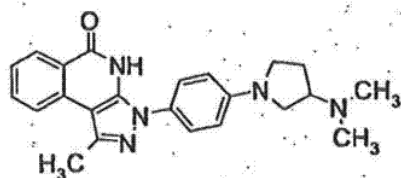
217



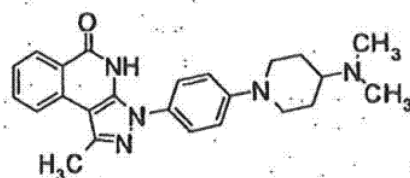
218



219

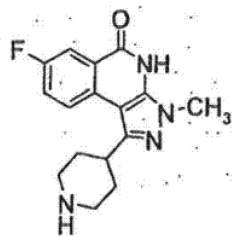


220

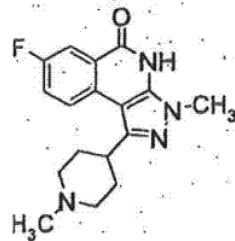




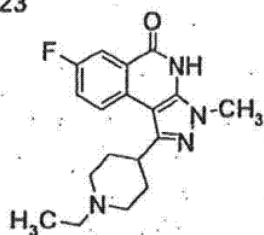
221



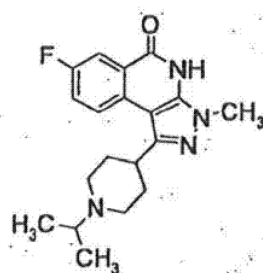
222



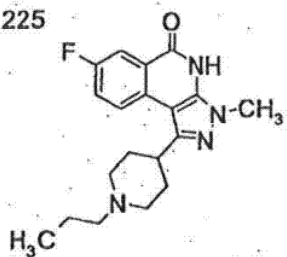
223



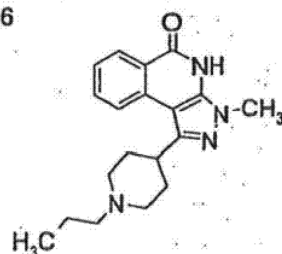
224



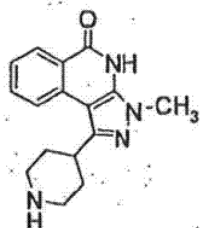
225



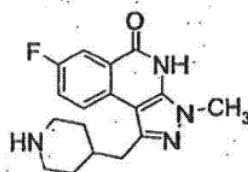
226



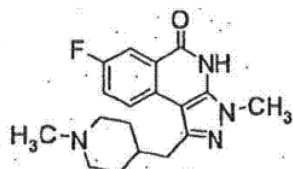
227



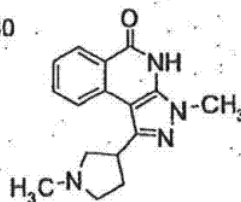
228



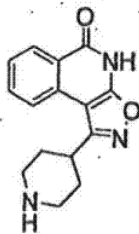
229



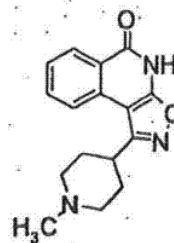
230



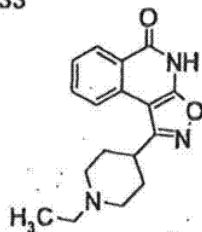
231



232



233



#### Ejemplo Experimental Acción Inhibidora de la Actividad de la Enzima PARP

Como fuente de enzima, se usó PARP humana recombinante (4667-02X, Trevigen). Se inició una reacción de poli ADP-ribosilación añadiendo  $^3\text{H}$ -NAD (1,85 kBq, NAD [adenina-2,8- $^3\text{H}$ ], Daiichi Chemicals Co., Ltd.) y ADN activado (0,02 mg/mL, 4667-03X, Trevigen) y después la fuente de enzima a un tampón de reacción enzimática (Tris/HCl 10 mM (pH 8,0),  $\text{MgCl}_2$  1 mM, KCl 28 mM, NaCl 28 mM). Tras la incubación a 25 °C durante 15 min., la reacción se paró añadiendo ácido tricloroacético del 20%, y la fracción insoluble ácida resultante se adsorbió en un filtro GF/B. Después, el filtro se lavó varias veces con ácido tricloroacético del 5%, y se midió la radiactividad del filtro con un contador de centelleo líquido.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. La actividad de PARP se determinó restando la radiactividad de una muestra sin adición de fuente de enzima como valor de blanco, y se calculó un valor de inhibición enzimática del 50% (valor de  $\text{Cl}_{50}$ ) de cada compuesto de ensayo con la radiactividad de una muestra sin adición de compuesto como el 100%.

**Tabla 1**

| Compuesto de ensayo | Actividad inhibitoria de la enzima PARP, $\text{Cl}_{50}$ (nM) | Compuesto de ensayo      | Actividad inhibitoria de la enzima PARP, $\text{Cl}_{50}$ (nM) |
|---------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Ej. Ref. 1          | 43                                                             | Ej. 46                   | 37                                                             |
| Ej. Ref. 7          | 32                                                             | Ej. 47                   | 23                                                             |
| Ej. Ref. 14         | 40                                                             | Ej. 48                   | 24                                                             |
| Ej. Ref. 21         | 143                                                            | Ej. 209                  | 43                                                             |
| Ej. Ref. 25         | 67                                                             | Ej. 210                  | 25                                                             |
| Ej. Ref. 27         | 39                                                             | Ej. 212                  | 47                                                             |
| Ej. Ref. 28         | 45                                                             | Ej. 221                  | 30                                                             |
| Ej. 31              | 31                                                             | Ej. 222                  | 44                                                             |
| Ej. 32              | 34                                                             | Ej. 223                  | 30                                                             |
| Ej. 33              | 40                                                             | Ej. 225                  | 42                                                             |
| Ej. 44              | 22                                                             | Ej. 226                  | 47                                                             |
| Ej. 45              | 22                                                             | Fármaco de control (DPQ) | 1000                                                           |

DPQ = 3,4-dihidro-5-[4-(1-piperidinil)-butoxi]-1(2H)-isoquinolinona (inhibidor de PARP descrito en los documentos WO99/08680 y WO99/11649)

A partir de los resultados anteriormente mencionados, se ha reconocido que los compuestos mostrados en los Ejemplos de la presente invención tienen una actividad inhibitoria de PARP superior en comparación con los compuestos conocidos.

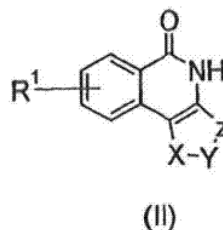
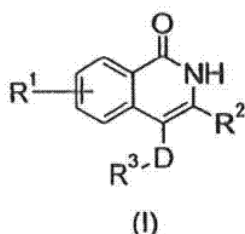
**Aplicabilidad Industrial**

5 El compuesto de la fórmula anteriormente mencionada (I) o (II), un isómero óptico del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, un aducto con agua del mismo y un solvato del mismo son estables en disoluciones acuosas, tienen una actividad inhibitoria de PARP potente en comparación con los compuestos conocidos, y son útiles como fármacos terapéuticos para el infarto cerebral, en particular para el infarto cerebral agudo.

10 Esta solicitud se basa en una solicitud de patente N° 340174/2002 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de isoquinolina representado por la fórmula (I) o (II) siguiente



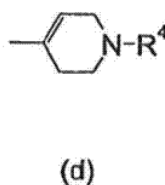
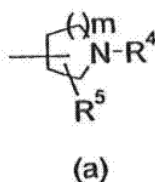
en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

R² es un átomo de hidrógeno;

D es nulo;

R³ es un grupo seleccionado de las fórmulas (a) y (d),



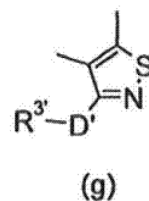
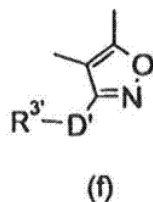
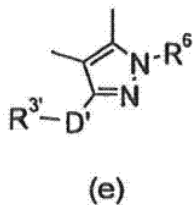
en las que

m es un número entero de 1 a 3,

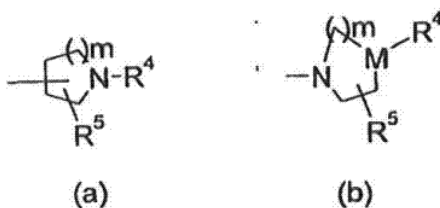
R⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, arilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), heteroarilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), arilalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), heteroarilalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s),

R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y

-X-Y-Z- es un grupo seleccionado de las fórmulas (e) a (g),



en el que, en las fórmulas (e) a (g), R³ tiene las fórmulas (a) o (b),



en las que  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $m$  son como se definieron anteriormente y  $M$  es  $-CH-$ , un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

$D'$  es nulo o alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y

$R^6$  es un átomo de hidrógeno o metilo;

una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.

2. El compuesto de isoquinolina de la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I) o (II),

$R^3$  es un grupo representado por la fórmula (a),

en la que

$m$  es un número entero de 1 a 3,

$R^4$  es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y

$R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; y

$-X-Y-Z-$  es un grupo seleccionado de las fórmulas (e) y (f),

en el que, en las fórmulas (e) y (f),  $R^{3'}$  es (a) para  $R^3$  ( $R^4$ ,  $R^5$  o  $m$  para  $R^{3'}$  son como se definieron para  $R^4$ ,  $R^5$  o  $m$  para  $R^3$  en esta reivindicación),

$D'$  es nulo, y

$R^6$  es un átomo de hidrógeno o metilo;

una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.

3. El compuesto de isoquinolina de la reivindicación 1 ó 2, en el que, en la fórmula (I) o (II),

$R^1$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o metoxi;

$R^3$  es un grupo representado por la fórmula (a), en la que

$m$  es 2,

$R^4$  es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo o 2-hidroxietilo, y

$R^5$  es un átomo de hidrógeno; y

$-X-Y-Z-$  es un grupo seleccionado de las fórmulas (e) y (f), en el que, en las fórmulas (e) y (f),

$R^{3'}$  es (a) para  $R^3$  ( $R^4$ ,  $R^5$  o  $m$  para  $R^{3'}$  son como se definieron para  $R^4$ ,  $R^5$  o  $m$  para  $R^3$  en esta reivindicación),

$D'$  es nulo, y

$R^6$  es un átomo de hidrógeno o metilo;

una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.

4. El compuesto de isoquinolina de la reivindicación 1, que se selecciona de

- (196) 8-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (197) 6-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (199) (R)-7-fluoro-3-metil-1-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (200) (S)-7-fluoro-3-metil-1-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (201) 7-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (202) 4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (203) 7-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (205) 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (206) 4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (207) 4-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (208) 4-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (209) 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (210) 1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (211) 1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (212) 7-fluoro-4-(1-etilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (213) 7-fluoro-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (221) hidrocloreuro de 7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (222) 7-fluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (223) 1-(1-etilpiperidin-4-il)-7-fluoro-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (224) 7-fluoro-1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (225) 7-fluoro-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (226) 1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (227) hidrocloreuro de 1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (228) hidrocloreuro de 7-fluoro-3-metil-1-[(piperidin-4-il)metil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,  
 (229) 7-fluoro-3-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,  
 (230) 3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,  
 (231) hidrocloreuro de 1-(piperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (232) 1-(1-metilpiperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona, y  
 (233) 1-(1-etilpiperidin-4-il)-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,

una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, y un solvato del mismo.

5. El compuesto de isoquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que, en la fórmula (I) o (II),

R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R<sup>3</sup> es un grupo representado por la fórmula (a), en la que

m es 2,

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo o 2-hidroxietilo, y

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno; y

-X-Y-Z- es un grupo representado por la fórmula (e), en el que, en la fórmula (e),

R<sup>3a</sup> es (a) para R<sup>3</sup> (R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o m para R<sup>3a</sup> son como se definieron para R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o m para R<sup>3</sup> en esta reivindicación),

D' es nulo, y

R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o metilo;

una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.

6. El compuesto de isoquinolina de la reivindicación 1, que se selecciona de

- (31) 4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (32) 4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,

- (33) 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (44) 7-cloro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (45) 7-fluoro-4-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (46) 7-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 5 (47) 7-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (48) 7-fluoro-4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (74) 4-(1-etilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (192) 7-cloro-4-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (209) 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 10 (210) 1-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (212) 7-fluoro-4-(1-etilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (221) hidrocloreto de 7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (222) 7-fluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (223) 1-(1-etilpiperidin-4-il)-7-fluoro-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 15 (225) 7-fluoro-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,  
 (226) 1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona, y  
 (227) hidrocloreto de 1-(piperidin-4-il)-3-metil-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5(4H)-ona,
- una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, y  
 20 un solvato del mismo.
7. Un agente para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral, que comprende el compuesto de isoquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.  
 25
8. El agente para el uso de la reivindicación 7 que es para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral agudo.
9. Un inhibidor de poli(ADP-ribosa)polimerasa que comprende el compuesto de isoquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.  
 30
10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de isoquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo.  
 35
11. El uso del compuesto de isoquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una forma ópticamente activa del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral.  
 40
12. El uso de la reivindicación 11, en el que el medicamento es para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral agudo.