

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 917**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03748659 .4**
96 Fecha de presentación: **01.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1557414**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Compuestos de isoquinolina y su uso medicinal**

30 Prioridad:
01.10.2002 JP 2002288833
22.11.2002 JP 2002340175
14.04.2003 JP 2003109160

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2012

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

72 Inventor/es:
FUJIO, Masakazu;
SATOH, Hiroyuki;
INOUE, Shinya;
MATSUMOTO, Toshifumi y
EGL, Yasuhiro

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 380 917 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 nuevo compuesto de isoquinolina y a un agente farmacéutico que contiene el mismo como un ingrediente activo.

Técnica Anterior

10 La poli(ADP-ribosa) polimerasa, posteriormente abreviada a veces en la presente memoria como "PARP", es una enzima intranuclear que utiliza nucleótido de nicotinamida (NAD) como un sustrato, segmenta el enlace entre la nicotinamida y la ribosa, transfiere residuo de ADP-ribosa a una proteína y provoca la polimerización por adición de residuos de ADP-ribosa plurales. Esta enzima es atractiva como una enzima relacionada con la apoptosis, que se considera que se activa al reconocer la muesca de DNA dañada 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 principal para ayudar a la reparación de DNA.

15 Se considera en los últimos años que la activación de PARP disminuye el NAD intracelular, una gran cantidad de ATP se consume para compensar la disminución, como resultado de lo cual la energía intracelular se agota, y la célula se conduce a la muerte. En un experimento que usa un ratón con inactivación total de expresión ("knockout") de PARP, se ha aclarado que células neuronales cultivadas muestran resistencia a trastornos debido a aminoácidos excitadores, tales como monóxido de nitrógeno, NMDA (N-metil-D-aspartato) y similares, y que muestra un enorme efecto protector al inhibir el infarto cerebral provocado por isquemia cerebral en no menos de 80% (Eliasson MJL. et ál., Nature Med., 3, 1089-95 (1997)). Sin embargo, ninguno de los inhibidores de PARP presentados hasta la fecha se ha sometido a un ensayo clínico como un agente terapéutico para el infarto cerebral. Como los inhibidores de PARP presentados hasta la fecha, por ejemplo, se conocen derivados de 3,4-dihidro-2H-isoquinolina sustituidos en 5 (JP-A-H2-124874), derivados de 1,11b-dihidrobenzopirano[4.3.2-de]isoquinolin-3-ona (W099/11645), 3,4-dihidro-5-[4-(1-piperidinil)-butoxi]-1(2H)-isoquinolina (cualquiera de W099/08680 y W099/11649), derivados de pirimidina (WO00/42025), derivados de benzimidazol (cualquiera de WO00/64878 y WO00/68206), derivados de ftalazina (cualquiera de WO00/67734 y WO00/44726), derivados de quinazolinona (cualquiera de W002/48117 y W002/44157), pero su actividad inhibidora de PARP no es muy fuerte.

30 Por otra parte, JP-B-S46-12454 divulga derivados de isoquinolina que tienen una acción analgésica y una acción hipoglucémica, las Patentes de EE. UU. N° 1174272 y 1062357 divulgan respectivamente derivados de quinazolina que tienen una acción hipotensora, las Patentes de Gran Bretaña N° 1174272 y 1062357 y la Patente Alemana N° 2121031 divulgan respectivamente derivados de quinazolina que tienen una acción hipotensora, la Patente de EE. UU. N° 4808595 divulga derivados de furopiridina que tienen una actividad reductora de la presión intraocular, y JP-A-S64-42472 divulga derivados de quinazolina que tienen una acción mejoradora de disfunciones cerebrales, pero ninguna de estas apunta la actividad inhibidora de PARP.

35 [referencia de patente 1] JP-A-H2-124874

[referencia de patente 2] W099/11645

[referencia de patente 3] W099/08680

[referencia de patente 4] W099/11649

[referencia de patente 5] WO00/42025

40 [referencia de patente 6] WO00/64878

[referencia de patente 7] WO00/68206

[referencia de patente 8] WO00/67734

[referencia de patente 9] WO00/44726

[referencia de patente 10] W002/48117

45 [referencia de patente 11] W002/44157

[referencia de patente 12] JP-B-S46-12454

[referencia de patente 13] Patente de EE. UU. N° 1174272

[referencia de patente 14] Patente de EE. UU. N° 1062357

[referencia de patente 15] Patente de Gran Bretaña N° 1174272

[referencia de patente 16] Patente de Gran Bretaña N° 1062357

[referencia de patente 17] Patente Alemana N° 2121031

[referencia de patente 18] Patente de EE. UU. N° 4808595

5 [referencia de patente 19] JP-A-S64-42472

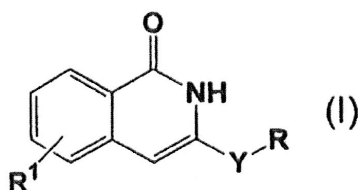
[referencia que no es de patente 1] Eliasson MJL. et ál., Nature Med., 3, 1089-95 (1997)

Descripción de la Invención

10 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga actividad inhibidora de PARP y útil como un agente terapéutico para el infarto cerebral, particularmente un agente terapéutico para el infarto cerebral agudo, y un compuesto útil como un producto intermedio.

15 Los presentes inventores han efectuado estudios intensivos y han encontrado que un compuesto de isoquinolina representado por la siguiente fórmula (I), una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus hidratos y uno de sus aductos con agua tienen potente actividad inhibidora de PARP, lo que daba como resultado la consumación de la presente invención. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona lo siguiente.

(1) Un compuesto de isoquinolina representado por la siguiente fórmula (I):

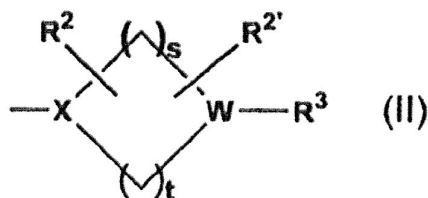


en la que

20 R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, un grupo hidroxilo, amino, dialquilamino, nitro, ciano, acilo, carboxilo, alcocarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, acilamino, diacilamino, tiol, alquiltio, alcocarbonilamino, sulfamoilo, N-alquilsulfamoilo, N,N-dialquilsulfamoilo o alcóxialquiloxi;

Y está ausente o es una cadena de alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, en la que un átomo de carbono opcional puede tener un grupo hidroxilo; y

25 R está representado por la siguiente fórmula (II):



en la que

X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y esté ausente en la fórmula (1), entonces X sea CH;

30 W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 a 5;

t es un número entero de 1 a 5;

cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno, un alquilo, un grupo hidroxilo o un

hidroxialquilo y $R^{2'}$ es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo;

cuando R^3 es alquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, acilo, acilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, benzoilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, arilalquilo, sulfamoilo o alquilsulfonilamino, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo; y

cuando R^3 es hidroxialquilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, dialquilaminoalquilo o dialquilcarbamoilo, o R^2 y $R^{2'}$ se toman conjuntamente para formar una cetona,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.

(2) El susodicho compuesto de isoquinolina de la fórmula (I), en la que

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo;

Y está ausente o es una cadena de alquileo que tiene 1 a 5 átomos de carbono, en la que un átomo de carbono opcional puede tener un grupo hidroxilo; y

R está representado por la fórmula (II),

en donde, en la fórmula (II),

X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y esté ausente en la fórmula (I), entonces X sea CH;

W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 a 5;

t es un número entero de 1 a 5;

cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno, un alquilo, un grupo hidroxilo o un hidroxialquilo y $R^{2'}$ es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo;

cuando R^3 es alquilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo; y

cuando R^3 es hidroxialquilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo o hidroxialquilo,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(3) El susodicho compuesto de isoquinolina de la fórmula (I), en la que

R^1 es un átomo de hidrógeno o metilo;

Y está ausente, es metileno, etileno, propileno o 2-hidroxipropileno; y

R está representado por la fórmula (II),

en donde, en la fórmula (II),

X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y esté ausente en la fórmula (I), entonces X sea CH;

W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno; .

s es un número entero de 1 a 3;

t es un número entero de 1 a 4;

cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, un grupo hidroxilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo y $R^{2'}$ es un grupo hidroxilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo;

cuando R^3 es metilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo; y

ES 2 380 917 T3

cuando R^3 es 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, 4-hidroxiobutilo o 2-hidroxiopropilo, R^2 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, metilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

- 5 (4) El susodicho compuesto de isoquinolina, que se selecciona de
- (1) (R)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 - (2) 3-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 - (3) 3-[3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (4) 3-[3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- 10 (5) 3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- (6) 3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (7) 3-[2-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 - (8) 3-[2-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (9) 3-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
- 15 (10) 3-[1-(3-hidroxi-propil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
- (11) 3-(1-(4-hidroxi-butil)piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona
 - (14) (S)-3-[2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 - (15) (S)-3-[2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (16) (S)-3-[3-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- 20 (17) (S)-3-[3-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona
- (18) (R)-3-[3-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (19) 3-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (20) (R)-3-[2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (21) 3-(1-metil-2-hidroximetilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona
- 25 (22) 3-[1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
- (23) 5-metil-3-[1-(3-hidroxi-propil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (24) 3-[1-(2-hidroxi-propil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (25) 3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 - (26) (R)-3-[3-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- 30 (27) 3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
- (28) 3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 - (29) 3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (30) 5-metil-3-[1-(2-hidroxi-propil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 - (31) 5-metil-3-[1-(4-hidroxi-butil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
- 35 (32) 3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- (33) 3-[1-(3-hidroxi-propil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 - (34) (S)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

- (35) (R)-3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (36) (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (37) (-)-3-[1-(2-hidroxiletíl)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y
 (38) (+)-3-[1-(2-hidroxiletíl)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

5 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus hidratos o uno de sus aductos con agua.

(5) El susodicho compuesto de isoquinolina de la fórmula (I), en la que
 R^1 es un átomo de hidrógeno o metilo;

Y está ausente; y

10 R está representado por la fórmula (II),

en donde, en la fórmula (II),

X es CH;

W es un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 o 2;

15 t es un número entero de 2;

cuando R^3 es metilo, R^2 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo o hidroximetilo; y

cuando R^3 es hidroxietilo, R^2 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o hidroximetilo,

20 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(6) El susodicho compuesto de isoquinolina, que se selecciona de

(2) 3-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(9) 3-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(10) 3-[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

25 (11) 3-[1-(4-hidroxibutil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(21) 3-(1-metil-2-hidroximetilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona

(22) 3-[1-(3-hidroxil-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(23) 5-metil-3-[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(24) 3-[1-(2-hidroxipropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

30 (28) 3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(29) 3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(30) 5-metil-3-[1-(2-hidroxipropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(31) 5-metil-3-[1-(4-hidroxibutil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(33) 3-[1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

35 (37) (-)-3-[1-(2-hidroxiletíl)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y

(38) (+)-3-[1-(2-hidroxiletíl)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(7) El susodicho compuesto de isoquinolina de la fórmula (I), en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno o metilo;

Y es etileno, propileno o 2-hidroxipropileno; y

R está representado por la fórmula (II),

5 en donde, en la fórmula (II), X es un átomo de nitrógeno;

W es CH;

s es un número entero de 1 a 3;

t es un número entero de 1 a 4;

10 R² y R^{2'} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo o hidroximetilo; y

R³ es un átomo de hidrógeno,

con la condición de que cuando R² sea un átomo de hidrógeno o alquilo, R^{2'} sea un grupo hidroxilo o hidroximetilo,

15 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(8) El susodicho compuesto de isoquinolina, que se selecciona de

(1) (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(3) 3-[3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona

(4) 3-[3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

20 (5) 3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(6) 3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona

(7) 3-[2-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(8) 3-[2-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona

(12) 3-[2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona

25 (13) 3-[2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(14) (S)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(15) (S)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona

(16) (S)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(17) (S)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona

30 (18) (R)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona

(19) 3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona

(20) (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona

(25) 3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(26) (R)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

35 (27) 3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona

(32) 3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(34) (S)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(35) (R)-3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y

(36) (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(9) El susodicho compuesto de isoquinolina de la fórmula (I), en la que

5 R¹ es un átomo de hidrógeno o metilo;

Y está ausente o es etileno;

R está representado por la fórmula (II), en donde, en la fórmula (II),

cuando Y está presente en la fórmula (I), X es un átomo de nitrógeno; cuando Y esté ausente en la fórmula (I), X es CH;

10 W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 o 2;

t es un número entero de 1 a 3;

cuando R³ es un átomo de hidrógeno, R² y R^{2'} son cada uno un grupo hidroxilo o hidroximetilo; y

15 cuando R³ es hidroxietilo, R² y R^{2'} son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o hidroximetilo,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(10) El susodicho compuesto de isoquinolina que se selecciona de

(1) (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

20 (2) 3-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(5) 3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(28) 3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(34) (S)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(36) (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

25 (37) (-)-3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y

(38) (+)-3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(11) El susodicho compuesto de isoquinolina de la fórmula (I), en la que,

30 R¹ es metilo;

Y está ausente; y

R está representado por la fórmula (II), en la que

X es CH;

W es un átomo de nitrógeno;

35 s es 1 o 2;

t es un número entero de 2;

R² y R^{2'} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o hidroxialquilo; y

R³ es hidroxietilo,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con

agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(12) El compuesto de isoquinolina de (1) anterior, que es

(2) 3-[1-(2-Hidroxietil)piperidin-4-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

5 (13) El compuesto de isoquinolina de (1) anterior, que es

(28) 3-[1-(2-Hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.

(14) El compuesto de isoquinolina de (1) anterior, que es

10 (37) (+)-3-[1-(2-Hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.

(15) El compuesto de isoquinolina de (1) anterior, que es

(38) (-)-3-[1-(2-Hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.

(16) El susodicho compuesto de isoquinolina de la fórmula (I), en la que

15 R¹ es metilo;

Y es etileno;

R está representado por la fórmula (II), en donde, en la fórmula (II),

X es un átomo de nitrógeno;

W es CH;

20 s es 1;

t es un número entero de 2 o 3;

R² y R^{2'} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o hidroximetilo; y

R³ es un átomo de hidrógeno,

con la condición de que cuando R² sea un átomo de hidrógeno, entonces R^{2'} sea un grupo hidroxilo o hidroximetilo,

25 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

(17) El compuesto de isoquinolina de (1) anterior, que es

(1) (R)-3-[2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.

30 (18) El compuesto de isoquinolina de (1) anterior, que es

(5) 3-[2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.

(34) (S)-3-[2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.

35 (20) El compuesto de isoquinolina de (1) anterior, que es

(36) (R)-3-[2-(2-Hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.

40 (21) El susodicho compuesto de isoquinolina de fórmula (I), una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad provocada por la hiperactividad de poli(ADP-ribosa)polimerasa.

(22) El compuesto de isoquinolina de (21) anterior, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral.

(23) El compuesto de isoquinolina de (22) anterior, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral agudo.

(24) El compuesto de isoquinolina de (23) anterior, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento que mejora síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral.

5 (25) El susodicho compuesto de isoquinolina de fórmula (I), una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral.

(26) El compuesto de isoquinolina de (25) anterior, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral agudo.

10 (27) El compuesto de isoquinolina de (25) o (26) anteriores, para el uso en la mejora de síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral.

(28) El susodicho compuesto de isoquinolina de fórmula (I), una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la inhibición de una poli(ADP-ribosa)polimerasa.

15 (29) Uso del susodicho compuesto de isoquinolina de fórmula (1), una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para la producción de un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad provocada por la hiperactividad de poli(ADP-ribosa)polimerasa.

(30) El uso de (29) anterior, en el que la enfermedad es el infarto cerebral.

20 (31) El uso de (29) anterior, en el que la enfermedad es el infarto cerebral agudo.

(32) Un compuesto seleccionado de los siguientes:

(R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida

(R)-N,N-dietil-2-[4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida

(R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina

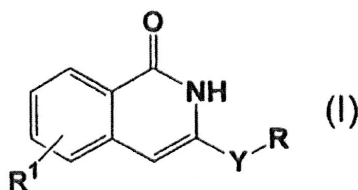
25 (R)-3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida

(R)-N,N-dietil-2-[4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida

(R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina e

hidrocloruro de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina.

(33) Un método para producir un compuesto de la siguiente fórmula (I):



30

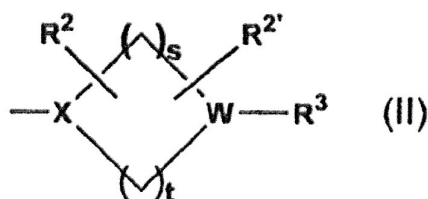
en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, un grupo hidroxilo, amino, dialquilamino, nitro, ciano, acilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, acilamino, diacilamino, tiol, alquiltio, alcóxicarbonilamino, sulfamoilo, N-alquilsulfamoilo, N,N-dialquilsulfamoilo o alcóxialquiloxi;

35

Y está ausente o es una cadena de alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, en la que un átomo de carbono opcional puede tener un grupo hidroxilo; y

R está representado por la siguiente fórmula (II):



en la que

X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y esté ausente en la fórmula (I), entonces X sea CH;

5 W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 a 5;

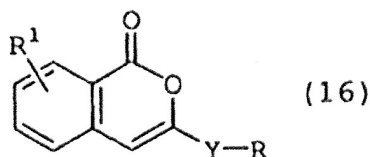
t es un número entero de 1 a 5;

10 cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno, un alquilo, un grupo hidroxilo o un hidroxialquilo y $R^{2'}$ es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo;

cuando R^3 es alquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, acilo, acilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, benzoilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, arilalquilo, sulfamoilo o alquilsulfonilamino, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo; y

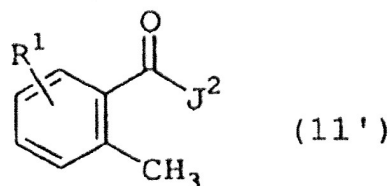
15 cuando R^3 es hidroxialquilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, dialquilaminoalquilo o dialquilcarbamoilo, o R^2 y $R^{2'}$ se toman conjuntamente para formar una cetona,

que comprende usar un compuesto de la siguiente fórmula (16):



20 en la que cada símbolo es como se define anteriormente.

(34) El método de (33) anterior, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula (11'):

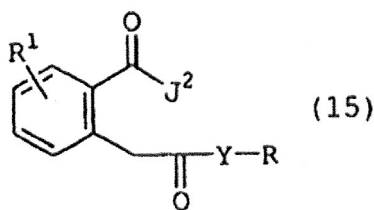


en la que

25 R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, un grupo hidroxilo, amino, dialquilamino, nitro, ciano, acilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, acilamino, diacilamino, tiol, alquiltio, alcoxicarbonilamino, sulfamoilo, N-alquilsulfamoilo, N,N-dialquilsulfamoilo o alcoxialquiloxi;

J^2 es dialquilamino,

con un compuesto de la siguiente fórmula (14):



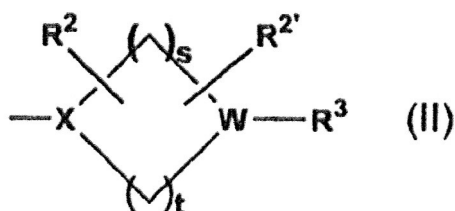
en la que

J² es dialquilamino,

5 R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, un grupo hidroxilo, amino, dialquilamino, nitro, ciano, acilo, carboxilo, alcocarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, acilamino, diacilamino, tiol, alquiltio, alcocarbonilamino, sulfamoilo, N-alquilsulfamoilo, N,N-dialquilsulfamoilo o alcóxialquiloxi;

Y está ausente o es una cadena de alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, en la que un átomo de carbono opcional puede tener un grupo hidroxilo; y

10 R está representado por la siguiente fórmula (II):



en la que

X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y esté ausente en la fórmula (I), entonces X sea CH;

15 W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 a 5;

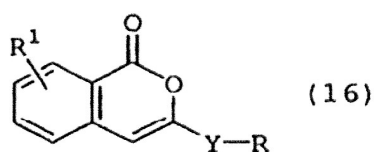
t es un número entero de 1 a 5;

20 cuando R³ es un átomo de hidrógeno, R² es un átomo de hidrógeno, un alquilo, un grupo hidroxilo o un hidroxialquilo y R^{2'} es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo;

cuando R³ es alquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcocarbonilo, alquilsulfonilo, acilo, acilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, benzoilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, arilalquilo, sulfamoilo o alquilsulfonilamino, R² y R^{2'} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo; y

25 cuando R³ es hidroxialquilo, R² y R^{2'} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcocarbonilo, dialquilaminoalquilo o dialquilcarbamoilo, o R² y R^{2'} se toman conjuntamente para formar una cetona,

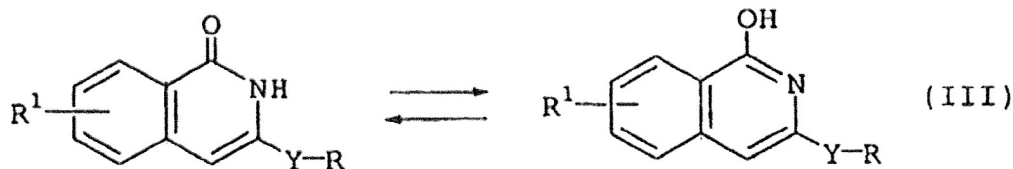
para producir un compuesto de la siguiente fórmula (16):



30 en la que cada símbolo es como se define anteriormente.

Mejor Modo para Realizar la Invención

La presente invención se explica con detalle en lo siguiente. El compuesto de la fórmula (I) puede estar en forma de un tautómero mostrado mediante la siguiente fórmula (III). La presente invención abarca ambos tautómeros.



5 Ejemplos específicos de cada grupo en la susodicha fórmula (I) son como sigue.

Ejemplos específicos del sustituyente con respecto a R¹ son como sigue, sustituyente que está sobre cualquier átomo de carbono del anillo.

átomo de halógeno: átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo, dando preferencia al átomo de flúor, el átomo de cloro y el átomo de bromo.

10 alquilo: alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo, dando preferencia al metilo.

alcoxi: alcoxi que consiste en alquilo (según se define anteriormente) y un átomo de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y terc-butoxi, dando preferencia al metoxi.

15 haloalquilo: alquilo (según se define anteriormente) sustituido por uno o más átomos de halógeno (según se definen anteriormente), tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, dando preferencia al trifluorometilo.

dialquilamino: dialquilamino en el que los restos alquilo son iguales o diferentes y cada uno independientemente alquilo (según se define anteriormente) y los restos alquilo pueden formar un anillo. Por ejemplo, pueden mencionarse dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, dando preferencia al dimetilamino.

acilo: acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono en total, que consiste en alquilo (según se define anteriormente) y carbonilo, tal como formilo, acetilo, propionilo, 2-metilpropionilo y butirilo.

alcoxicarbonilo: el éster consiste en alcoxi (según se define anteriormente) y carbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

25 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 y N-butilcarbamoilo.

N,N-dialquilcarbamoilo: N,N-dialquilcarbamoilo que consiste en dialquilamino (según se define anteriormente) y carbonilo, tal como N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo y N,N-dibutilcarbamoilo.

30 acilamino: acilamino que consiste en acilo (según se define anteriormente) y amino, tal como formilamino, acetilamino, propionilamino y butirilamino.

diacilamino: diacilamino que consiste en dos acilos (según se definen anteriormente) y amino, en el que los restos acilo son independientes y pueden ser iguales o diferentes, tal como N,N-diacetilamino, N,N-dipropionilamino y N,N-dibutililamino.

35 alquiltio: alquiltio que consiste en alquilo (según se define anteriormente) y un átomo de azufre, tal como metiltio, etiltio, propiltio y butiltio, dando preferencia al metiltio.

alcoxicarbonilamino: alcoxicarbonilamino que consiste en alcoxicarbonilo (según se define anteriormente) y amino, tal como metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino y butoxicarbonilamino.

N-alquilsulfamoilo: N-alquilsulfamoilo que consiste en monoalquilamino (según se define anteriormente) y sulfona, tal como N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo y N-butilsulfamoilo.

40 N,N-dialquilsulfamoilo: N,N-dialquilsulfamoilo que consiste en dialquilamino (según se define anteriormente) y sulfona, tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo y N,N-dibutilsulfamoilo.

alcoxialquiloxi: alcoxialquiloxi que consiste en alcoxi (según se define anteriormente), alquilo (según se define anteriormente) y oxígeno, en el que alcoxi y alquilo son según se definen anteriormente, tal como metoximetiloxi y

etoximetiloxi, dando preferencia al metoximetiloxi.

Como el sitio de sustitución con respecto a R^1 , es preferible la sustitución en la posición 5 o la posición 7 del anillo de isoquinolina, particularmente es preferible la posición 5.

5 Y está ausente o es una cadena de alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, en la que un átomo de carbono opcional puede tener un grupo hidroxilo. Por ejemplo, pueden mencionarse

(1) $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$

(2) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$,

(3) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$,

(4) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$,

10 (5) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$,

(6) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$,

(7) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$,

(8) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-$ y

(9) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-$,

15 dando preferencia a (2). Como el alquileo lineal, son preferibles etileno y propileno.

Ejemplos específicos del sustituyente con respecto a R^2 y R^2 son como sigue, sustituyente que está sobre cualquier átomo de carbono del anillo.

alquilo: según se define para alquilo con respecto a R^1 .

20 hidroxialquilo: hidroxialquilo que consiste en alquilo (según se define para alquilo con respecto a R^1) y un grupo hidroxilo, dando preferencia al hidroximetilo.

alcoxicarbonilo: alcoxicarbonilo que consiste en alcoxi (según se define para alcoxi con respecto a R^1) y carbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo, dando preferencia al etoxicarbonilo.

25 dialquilaminoalquilo: dialquilaminoalquilo que consiste en dialquilamino (según se define para dialquilamino con respecto a R^1) y alquilo (según se define para alquilo con respecto a R^1), dando preferencia al dimetilaminometilo.

dialquilcarbamoilo: dialquilcarbamoilo que consiste en dialquilamino (según se define para dialquilamino con respecto a R^1) y carbonilo, dando preferencia al dimetilcarbamoilo.

Ejemplos específicos del sustituyente con respecto a R^3 son como sigue.

30 alquilo: según se define para alquilo con respecto a R^1 , dando preferencia a metilo, etilo, propilo e isobutilo, de forma particularmente preferible metilo.

hidroxialquilo: según se define para hidroxialquilo con respecto a R^2 , tal como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo y 4-hidroxibutilo, dando preferencia a hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dimetil-3-hidroxipropilo, de forma particularmente preferible hidroximetilo e hidroxietilo.

35 monoalquilamino: según se define para monoalquilamino con respecto a R^1 , dando preferencia al metilamino.

dialquilamino: según se define para dialquilamino con respecto a R^1 , dando preferencia al dimetilamino.

alcoxicarbonilo: según se define para alcoxicarbonilo con respecto a R^1 , dando preferencia al etoxicarbonilo.

alquilsulfonilo: alquilsulfonilo que consiste en alquilo (según se define para alquilo con respecto a R^1) y sulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo.

40 acilo: según se define para acilo con respecto a R^1 .

acilamino que tiene opcionalmente un sustituyente: según se define para acilamino con respecto a R^1 , un grupo que consiste en acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y un grupo amino, que se selecciona de formilamino, acetilamino, propionilamino, 2-metilpropionilamino y butirilamino. Como el sustituyente, puede mencionarse preferiblemente un átomo de halógeno (particularmente un átomo de flúor). Por ejemplo, puede mencionarse el

trifluoroacetilamino.

benzoilamino que tiene opcionalmente un sustituyente: como el sustituyente, pueden mencionarse los similares a los sustituyentes para R¹.

- 5 arilalquilo: arilalquilo que consiste en arilo y alquilo (según se define para acilamino con respecto a R¹), tal como bencilo y fenetilo, dando preferencia al bencilo.

alquilsulfonilamino: alquilsulfonilamino que consiste en alquilsulfonilo (según se define anteriormente) y amino, tal como metanosulfonilamino y etanosulfonilamino, dando preferencia al metanosulfonilamino.

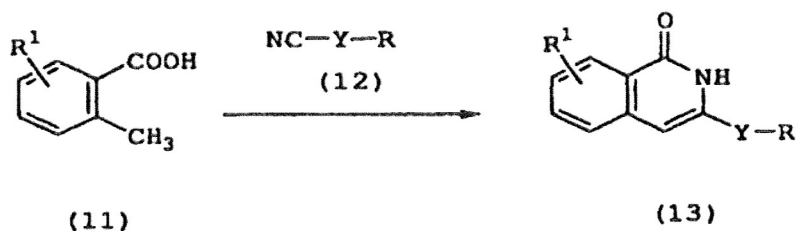
Como el compuesto de la fórmula (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden mencionarse sus sales por adición de ácidos con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos.

- 10 El compuesto de la fórmula (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede estar en la forma de uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, y estos aductos con agua, hidratos y solvatos también están comprendidos en la presente invención.

Cuando el compuesto de la fórmula (I) tiene un átomo asimétrico, están presentes al menos dos isómeros ópticos. Estos isómeros ópticos y sus mezclas (incluyendo el racemato) están comprendidos en la presente invención.

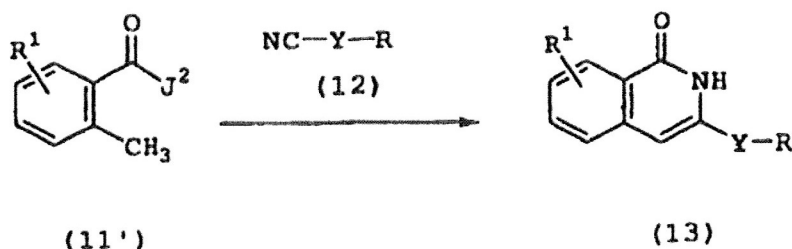
- 15 Los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes métodos. En los siguientes esquemas de reacción, cada símbolo es según se define anteriormente a menos que se indique particularmente.

Método de Síntesis 1



- 20 Un compuesto de la fórmula (11) obtenido mediante un método conocido se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (12) obtenido mediante un método conocido, en presencia de una base adecuada usada generalmente en la química orgánica sintética, tal como n-butil-litio, diisopropilamida de litio, dietilamida de litio, bistrimetilsililamida de litio y similares, en un disolvente adecuado que no inhiba el avance de la reacción, tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, un disolvente opcionalmente mixto de los mismos y similares, a -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a -78°C hasta temperatura ambiente, durante 0,1 (6 min) a 48 h, preferiblemente 1 h a 24 h, para dar un compuesto de la fórmula (13).

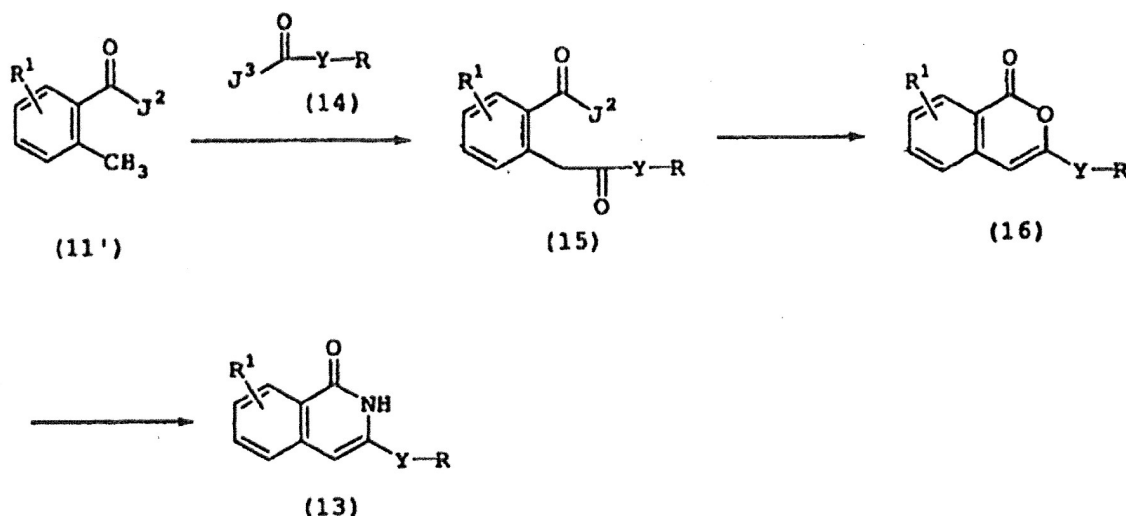
Método de Síntesis 2



- 30 Un compuesto de la fórmula (13) puede obtenerse al sintetizar de acuerdo con el método descrito en el Método de Síntesis 1 usando un compuesto de la fórmula (11') obtenido mediante un método conocido, en la que J² es amino, monoalquilamino (según se define para monoalquilo con respecto a R³) o dialquilamino (según se define para dialquilamino con respecto a R³) y un compuesto de la fórmula (12) obtenido mediante un método conocido.

35

Método de Síntesis 3



Un compuesto de la fórmula (11') se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (14), en la que J^3 es N-alquil-N-alcoxi-amino o dialquil-amino (según se define para dialquil-amino con respecto a R^3), dando preferencia al N-metil-N-metoxiamino, en presencia de una base adecuada usada generalmente en la química orgánica sintética, tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, diisopropilamida de litio, dietilamida de litio, bistrimetilsililamida de litio y similares, en un disolvente adecuado mencionado anteriormente que no inhiba el avance de la reacción, a -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante 0,1 (6 min) a 48 h, para dar un compuesto de la fórmula (15). El compuesto de la fórmula (15) se hace reaccionar, en ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o un disolvente mixto opcional de los mismos, a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante 0,1 (6 min) a 48 h, para dar el compuesto de la fórmula (16). El compuesto de la fórmula (16) se hace reaccionar con una fuente de amoníaco (p. ej., una sal amónica usada generalmente en la química orgánica sintética tal como lactato amónico, carbonato amónico, cloruro amónico, solución acuosa de amoníaco y similares) en un disolvente adecuado que no inhiba el avance de la reacción (metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, dimetoxietano, 2-metoxietanol, ácido acético, solución acuosa de amoníaco, un disolvente mixto opcional de los mismos y similares) a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante 0,1 (6 min) a 48 h, para dar un compuesto de la fórmula (13).

El compuesto de la presente invención así obtenido puede aislarse o purificarse de acuerdo con un método convencional.

El compuesto de la presente invención comprendido en la fórmula (I) también puede sintetizarse usando los productos intermedios mostrados en lo siguiente.

Por ejemplo, (R)-3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propionitrilo, (R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propionitrilo, (S)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propionitrilo, (R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida, (R)-N,N-dietil-2-[4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida, (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina, (R)-3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida, (R)-N,N-dietil-2-[4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida, (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina e hidrocloreuro de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina son nuevos compuestos y son útiles como productos intermedios para sintetizar, de la fórmula (I) de la presente invención, (1) (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, (34) (S)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y (36) (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

Además, (1) (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, (34) (S)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y (36) (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona de la fórmula (I) de la presente invención pueden sintetizarse al hacer reaccionar (R)-3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propionitrilo, (R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propionitrilo o (S)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propionitrilo con N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida o N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida de acuerdo con el Método de Síntesis 1.

El compuesto de la fórmula (I), uno de sus isómeros ópticos y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos obtenidos mediante los métodos susodichos tienen una potente actividad inhibidora de PARP, y son útiles como agentes para los agentes profilácticos y/o terapéuticos que mejoran el infarto cerebral, particularmente agentes para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral agudo. Por otra parte, son útiles como agentes profilácticos y/o terapéuticos que mejoran síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral, particularmente el infarto cerebral agudo. Por otra parte, los síntomas

neurológicos asociados con el infarto cerebral, particularmente el infarto cerebral agudo, pueden evaluarse al valorar de acuerdo con la Escala de Apoplejía del NIH (Brott T, et ál.; Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke vol. 20, pp. 864-870 (1989)) definida por el US National Institute of Health (NIH).

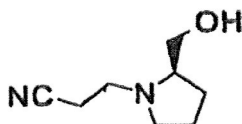
5 Cuando el compuesto de isoquinolina, uno de sus isómeros ópticos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos de acuerdo con la presente invención se usa como un agente farmacéutico, el compuesto de la presente invención puede administrarse oralmente o parenteralmente en la forma de una composición farmacéutica o una preparación (comprimido, píldora, cápsula, gránulo, polvo, jarabe, emulsión, elixir, suspensión, solución, inyección, infusión, supositorio y similares) obtenida al mezclar con un vehículo (excipiente, aglutinante, desintegrante, correctivo, sabor, emulsionante, diluyente, adyuvantes de disolución y similares) farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse de acuerdo con un método convencional. En la presente memoria descriptiva, la administración parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, goteo y similares. Una preparación para inyección puede prepararse de acuerdo con un método conocido en este campo. El supositorio para administración rectal puede producirse al mezclar el fármaco con un excipiente adecuado y similares. Como la forma de dosificación de una preparación sólida para administración oral, pueden mencionarse las mencionadas anteriormente, tales como un polvo, un gránulo, un comprimido, una píldora, una cápsula y similares. Como el líquido para administración oral, pueden mencionarse una emulsión, un jarabe, un elixir, una suspensión, una solución y similares aceptables como un agente farmacéutico.

20 La dosis se determina teniendo en cuenta la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, el método de administración, la velocidad de depuración, la combinación de fármacos, el estado de enfermedad del paciente bajo tratamiento y otros factores. El compuesto de la presente invención, uno de sus isómeros ópticos y una de sus sales farmacéuticamente aceptables son poco tóxicos y pueden usarse con seguridad. Aunque la dosis diaria varía dependiendo de la condición y el peso corporal del paciente, el tipo del compuesto, la ruta de administración y similares, por ejemplo, deseablemente se administra parenteralmente (subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente o rectalmente) a aproximadamente 0,01-50 mg/individuo/día, preferiblemente 0,01-20 mg/individuo/día, y oralmente a aproximadamente 0,01-150 mg/individuo/día, preferiblemente 0,1-100 mg/individuo/día.

Ejemplos

30 La presente invención se explica con más detalle en lo siguiente haciendo referencia a los Ejemplos, que no deben considerarse limitativos con tal de que no se desvíen del espíritu de la invención. La unidad de J es el Hz.

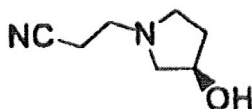
Ejemplo 1 de Síntesis de Materias Primas



35 (R)-2-hidroximetilpirrolidina (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.) (50 g) se disolvió en cloruro de metileno (500 ml), y se añadió gota a gota acrilonitrilo (36 ml) a la solución con agitación a temperatura ambiente. Subsiguientemente, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, el disolvente se concentró para dar (R)-3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propionitrilo (76 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,61-1,94 (5H, m), 2,33 (1H, q, J=8Hz), 2,53 (2H, dd, J=6Hz, 8Hz), 2,61-2,71 (2H, m), 3,01-3,10 (1H, m), 3,16-3,24 (1H, m), 3,37-3,46 (1H, m), 3,64 (1H, dd, J=3Hz, 11Hz)

Ejemplo 2 de Síntesis de Materias Primas

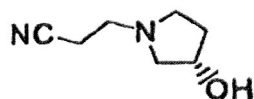


40 Hidrocloruro de (R)-(-)-3-pirrolidinol (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.) (50 g) y carbonato potásico (55,8 g) se disolvieron en un disolvente mixto de acetonitrilo (500 ml) y agua (100 ml), y se añadió gota a gota acrilonitrilo (29 ml) a la solución a temperatura ambiente. Subsiguientemente, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, el disolvente se concentró y el residuo obtenido se disolvió en agua. Se añadió carbonato potásico hasta saturación. La mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo y el extracto se secó sobre carbonato potásico. El disolvente se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=10:1) para dar (R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propionitrilo (53 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68-1,81 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,13-2,27 (1H, m), 2,34-2,43 (1H, m), 2,51-2,63 (3H, m),

2,72-2,84 (3H, m), 2,91-2,99 (1H, m), 4,30-4,40 (1H, m)

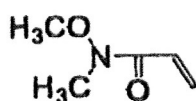
Ejemplo 3 de Síntesis de Materias Primas



5 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1 de Síntesis de Materias Primas usando (S)-(+)-3-pirrolidinol (Omega Corporation) (12,3 g) y acrilonitrilo (10,2 ml), se obtuvo (S)-3-(3-hidoxipirrolidin-1-il)propionitrilo (53 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68-1,81 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,13-2,27 (1H, m), 2,34-2,43 (1H, m), 2,51-2,63 (3H, m), 2,72-2,84 (3H, m), 2,91-2,99 (1H, m), 4,30-4,40 (1H, m)

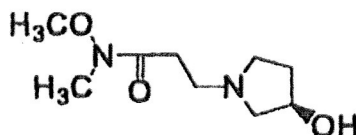
Ejemplo 4 de Síntesis de Materias Primas



10 Se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (198,6 g), bicarbonato sódico (620,9 g), cloruro de metileno (1,5 l) y agua (1,1 l), y se añadió acrilonitrilo (150 ml) a la mezcla bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 4 h y la capa de cloruro de metileno se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se concentró para dar N-metil-N-metoxiacrilamida (223,79 g). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,27 (3H, s), 3,71 (3H, s), 5,76 (1H, dd, J=2Hz, 11Hz), 6,43 (1H, dd, J=2Hz, 17Hz), 6,74 (1H, dd, J=11Hz, 17Hz)

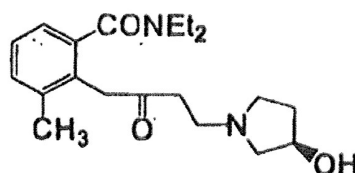
Ejemplo 5 de Síntesis de Materias Primas



20 Se añadieron hidrocloreto de (R)-(-)-3-pirrolidinol (51,8 g), carbonato potásico (69,6 g), agua (125 ml) y acetonitrilo (500 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una solución (60 ml) de N-metil-N-metoxiacrilamida (42 g) obtenida en el Ejemplo 4 de Síntesis de Materias Primas en acetonitrilo se añadió gota a gota a la mezcla, y la reacción se dejó avanzar durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, el acetonitrilo se concentró bajo presión reducida, y se añadió carbonato potásico a la capa acuosa residual para alcanzar la sobresaturación. La capa acuosa se extrajo con cloroformo, el extracto se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar (R)-3-(3-hidoxipirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida (76,7 g).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,65-1,75 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,36 (1H, dd, J=8,79Hz, 15,2Hz), 2,60-2,70 (4H, m), 2,75-2,80 (2H, m), 2,80-2,90 (3H, m), 3,18 (3H, s), 3,48 (1H, s an), 3,70 (3H, s), 4,33-4,35 (1H, m)

Ejemplo 6 de Síntesis de Materias Primas

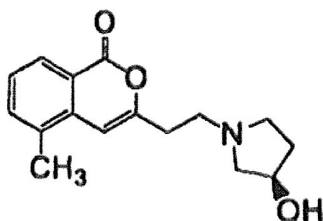


30 Bajo una corriente de nitrógeno, se añadieron diisopropilamina (63,8 ml) y tetrahidrofurano (90 ml), y una solución (1,56 mol/l, 280 ml) de n-butil-litio en hexano se añadió gota a gota a la mezcla a -78°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y una solución (120 ml) de N,N-di(2,3-dimetilbenzilo)propanamida (42,5 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota a la mezcla, y la mezcla se agitó a -78°C

durante 1 h. A continuación, se añadió gota a gota una solución (120 ml) de (R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida (38,6 g) obtenida en el Ejemplo 5 de Síntesis de Materias Primas en tetrahidrofurano. La temperatura se elevó gradualmente hasta temperatura ambiente y la reacción se dejó avanzar durante la noche. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua (200 ml) y el tetrahidrofurano se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró para dar (R)-N,N-dietil-2-[4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida (79,4 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,04 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,21 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,65-1,80 (1H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,40-2,50 (1H, m), 2,60-2,80 (5H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,40-3,70 (1H, m), 3,70-4,00 (2H, m), 4,29-4,32 (1H, m), 7,01-7,07 (1H, m), 7,16-7,20 (2H, m)

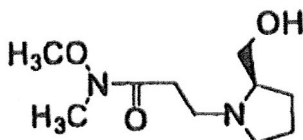
10 Ejemplo 7 de Síntesis de Materias Primas



(R)-N,N-dietil-2-[4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida (124 g) obtenida en el Ejemplo 6 de Síntesis de Materias Primas se disolvió en solución acuosa de ácido sulfúrico al 25% (v/v) (600 ml) y la solución se calentó bajo reflujo durante 12 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con cloroformo y la capa acuosa se alcalinizó con carbonato potásico. Se añadió cloroformo y los materiales insolubles se retiraron mediante filtración con celita. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró, y los cristales precipitados se lavaron con éter dietílico-acetato de etilo y se recogieron mediante filtración por succión para dar (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina (55,6 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,65-1,80 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,56-2,61 (1H, m), 2,74-2,78 (1H, m), 2,85-2,96 (3H, m), 4,32-4,36 (1H, m), 6,43 (1H, s), 7,34 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,51 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 8,12 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$)

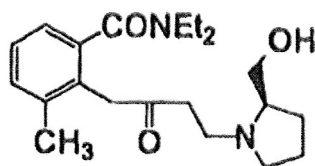
Ejemplo 8 de Síntesis de Materias Primas



Se añadieron O-prolinol (30 g) y tetrahidrofurano (300 ml), y se añadió N-metil-N-metoxiacrilamida (28,7 g) a la mezcla con agitación a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar cuantitativamente (R)-3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida como un aceite.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,62-1,89 (4H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,48-2,80 (4H, m), 3,16-3,48 (6H, m), 3,18 (3H, s), 3,65-3,71 (1H, m), 3,70 (3H, s)

30 Ejemplo 9 de Síntesis de Materias Primas

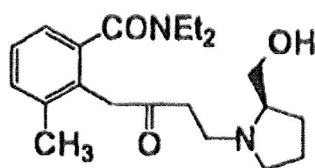


Se añadieron diisopropilamina (104 ml) y tetrahidrofurano (500 ml), y una solución (457 ml, 1,56 mol/l) de n-butil-litio en hexano se añadió gota a gota a la mezcla con agitación a -78°C bajo una corriente de nitrógeno. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y se enfrió de nuevo hasta -78°C . Una solución de N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida (67,0 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió gota a gota a la mezcla

de reacción. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente a -78°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de (R)-3-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida (64 g) obtenida en el Ejemplo 8 de Síntesis de Materias Primas en tetrahidrofurano (150 ml). Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó adicionalmente a -78°C durante 1 h. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se añadieron hielo y agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se concentró, se combinó con la capa acuosa mencionada anteriormente y la capa combinada se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se concentró para dar (R)-N,N-dietil-2-[4-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida como un aceite. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

- 5
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,04 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,21 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,62-1,94 (4H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,36-2,44 (1H, m), 2,52-2,63 (2H, m), 2,68-2,82 (1H, m), 2,97-3,24 (5H, m), 3,32-3,40 (2H, m), 3,62-3,90 (4H, m), 7,03-7,08 (1H, m), 7,16-7,20 (2H, m)

Ejemplo 10 de Síntesis de Materias Primas



- 15 Toda la cantidad de (R)-N,N-dietil-2-[4-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida obtenida en el Ejemplo 9 de Síntesis de Materias Primas se disolvió en ácido clorhídrico conc. (250 ml) y agua (250 ml), y la solución se calentó bajo reflujo durante 10 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con tolueno (200 ml). Una solución acuosa de carbonato potásico (300 g) se añadió a la capa acuosa para basificar la capa, y la capa se extrajo dos veces con cloroformo y el extracto se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se concentró y se añadió acetona al residuo obtenido. La mezcla se concentró adicionalmente para dar (R)-3-[2-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina (67 g).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66-1,92 (4H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,65-2,70 (4H, m), 3,12-3,28 (2H, m), 3,38 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 11Hz), 3,64 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 11Hz), 6,43 (1H, s), 7,34 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,51 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,12 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

- 25 Usando un método conocido, se convirtió (R)-3-[2-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina en un hidrocloreto para dar hidrocloreto de (R)-3-[2-(2-hidroxi metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,70-2,18 (4H, m), 2,47 (3H, s), 3,08-3,22 (3H, m), 3,60-3,85 (5H, m), 5,51 (1H, s an), 6,82 (1H, s), 7,47 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,69 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,99 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10,31 (1H, s an)

Ejemplo 1

- 30 Se disolvió diisopropilamina (122 ml) en tetrahidrofurano (400 ml), y se añadió gota a gota n-butil-litio (1,56 mol/l) (534 ml) a la solución bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min. y a continuación se enfrió hasta -78°C . Una solución (150 ml) de N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida (85,4 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a -78°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y una solución (150 ml) de (R)-1-(2-cianoetil)-3-hidroxipirrolidina (53 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo y la solución se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico. La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1N y la capa acuosa se basificó. La capa acuosa se extrajo con cloroformo y el extracto se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (23,6 g).

35
40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,83-1,96 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,49-2,55 (1H, m), 2,72-2,79 (3H, m), 2,81-2,92 (3H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 4,42-4,49 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,29 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,43 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8,22 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11,40 (1H, s an).

- 45 MS (EI) 272 (M⁺)

Usando un método conocido, (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona se convirtió en un hidrocloreto para dar hidrocloreto de (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,83-2,00 (1,5H, m), 2,15-2,30 (0,5H, m), 2,48 (3H, m), 2,96-3,10 (2,5H, m), 3,14-3,66 (5,5H, m), 4,37-4,50 (1H, m), 5,55 (1H, s an), 6,52 (0,5H, s), 6,54 (0,5H, s), 7,34 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,53 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8,02

(1H, d, J=8Hz), 10,70 (0,5H, s an), 11,27 (0,5H, s an), 11,43 (0,5H, s an), 11,46 (0,5H, s an). MS (EI) 272 (M+). $[\alpha]_D^{25} = -3,52^\circ$ (c=1,15, MeOH)

Un método de síntesis diferente de (R)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona se muestra en lo siguiente.

- 5 Se añadió gradualmente carbonato amónico (65,3 g) a ácido acético (165 ml). Después del burbujeo, se añadió a la mezcla (R)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (54,3 g) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a solución acuosa de hidróxido sódico (115 g) (300 ml) (con generación de calor y olor a amoníaco). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se extrajo con cloroformo, el extracto se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y la suspensión se lavó. La recogida mediante filtración daba (R)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (45,1 g).

Ejemplo 2

- 15 5-Metil-3-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (1,0 g), bicarbonato sódico (0,52 g) y 2-bromoetanol (0,67 g) se disolvieron en acetonitrilo (20 ml) y la solución se calentó bajo reflujo. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se añadió agua al residuo obtenido. La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,4 g).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,80-1,95 (2H, m), 1,96-2,10 (2H, m), 2,24-2,33 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,56-2,65 (3H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,67 (2H, t, J=5Hz), 6,44 (1H, s), 7,34 (1H, t, J=7Hz), 7,48 (1H, d, J=7Hz), 8,24 (1H, d, J=7Hz), 10,72 (1H, s an).

MS (EI) 286 (M+)

Ejemplo 3

- 25 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2-metilbenzamida (3,45 g) y 4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)butironitrilo (1,5 g), se obtuvo 3-[3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona (536,3 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,78-1,95 (2H, m), 2,03-2,20 (2H, m), 2,31-2,49 (2H, m), 2,62-2,90 (4H, m), 3,09-3,30 (2H, m), 4,35-4,49 (1H, m), 5,83 (1H, s an), 6,32 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 7,56-7,62 (1H, m), 8,34 (1H, d, J=8Hz), 14,41 (1H, s an)

- 30 MS (EI) 272 (M+)

Ejemplo 4

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida (2,00 g) y 4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)butironitrilo (0,8 g), se obtuvo 3-[3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (157,5 mg).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,88-2,00 (2H, m), 2,08-2,19 (2H, m), 2,36-2,42 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,62-2,98 (4H, m), 3,16-3,30 (2H, m), 4,39-4,48 (1H, m), 5,86 (1H, s an), 6,43 (1H, s), 7,27-7,32 (1H, m), 7,44 (1H, a, J=7Hz), 8,22 (1H, a, J=8Hz), 14,45 (1H, s an)

MS (EI) 286 (M+)

Ejemplo 5

- 40 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida (4,10 g) y 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propionitrilo (1,5 g), se obtuvo 3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (157,5 mg).

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,88-1,99 (1H, m), 2,22-2,38 (1H, m), 2,48-2,57 (4H, m), 2,71-2,95 (6H, m), 3,01-3,10 (1H, m), 3,51 (1H, s an), 4,42-4,51 (1H, m), 6,34 (1H, s), 7,27-7,31 (1H, m), 7,43 (1H, a, J=7Hz), 8,22 (1H, a, J=8Hz), 11,42 (1H, s an).

MS (EI) 272 (M+)

Ejemplo 6

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida (4,347 g) y 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propionitrilo (1,6 g), se obtuvo 3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona (397,6 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,84-1,97 (1H, m), 2,21-2,37 (1H, m), 2,43-2,55 (1H, m), 2,70-2,82 (3H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 3,00-3,11 (1H, m), 4,44-4,50 (1H, m), 6,25 (1H, s), 7, 38-7,45 (1H, m), 7,57-7,62 (1H, t, J=7Hz), 8,34 (1H, d, J=8Hz), 11,41 (1H, s an)

MS (EI) 258 (M+)

5 Ejemplo 7

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida (3,17 g) y 3-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)propionitrilo (1,51 g), se obtuvo 3-[2-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (268 mg).

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 11,5 (s an, 1H) (8,24 (d, J=8,1, 1H), 7,49 (d, J=8,1, 1H), 7,30 (t, J=8,1, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,65-3,80 (m, 2H), 3,30 (s an, 1H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,35-2,60 (m, 2H), 1,30-1,75 (m, 6H).

MS (EI) 300 (M+)

Ejemplo 8

15 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2-metilbenzamida (3,42 g) y 3-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)propionitrilo (1,51 g), se obtuvo 3-[2-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona (392 mg).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 11,5 (s an, 1H), 8,36 (d, J=7,8, 1H), 7,60 (t, J=7,8, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,30 (s an, 1H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 1,30-1,75 (m, 6H).

20 MS (EI) 286 (M+)

Ejemplo 9

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 2, usando hidrocloreuro de 3-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (1,1 g) y 2-bromoetanol (1,0 g) como materias primas, se obtuvo 3-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona (0,39 g).

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,71-1,91 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,22-2,33 (2H, m), 2,50-2,65 (3H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,62-3,67 (2H, m), 6,34 (1H, s), 7,42-7,52 (2H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 8,34-8,38 (1H, m), 10,69 (1H, s an).

MS (EI) 272 (M+)

Ejemplo 10

30 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 2, usando hidrocloreuro de 3-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (500 mg) y 3-bromo-1-propanol (315 mg), se obtuvo 3-[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona (136 mg).

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,79-1,91 (4H, m), 2,12-2,17 (2H, m), 2,69-3,02 (5H, m), 3,44-3,52 (5H, m), 6,37 (1H, s), 7,42-7,47 (1H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 8,13 (1H, d, J=7,8Hz), 11,31 (1H, s an).

MS (EI) 286 (M+)

35 Ejemplo 11

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 21, usando hidrocloreuro de 3-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (500 mg) y 4-bromo-1-butanol (434 mg), se obtuvo 3-[1-(4-hidroxibutil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg).

40 ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,44-1,47 (4H, m), 1,57-1,63 (2H, m), 1,88-1,97 (4H, m), 2,27-2,41 (3H, m), 2,95-2,99 (2H, m), 3,40-3,42 (2H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 6,36 (1H, s), 7,38-7,43 (1H, m), 7,57-7,65 (2H, m), 8,12 (1H, d, J=7,8Hz), 11,20 (1H, s an).

MS (EI) 300 (M+)

Ejemplo 12

45 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2-metilbenzamida (1,91 g) y 3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-il)butironitrilo (1,54 g), se obtuvo 3-[2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona (0,089 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,75-1,84 (4H, m), 2,32-2,84 (8H, m), 4,00-4,06 (1H, m), 6,26 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,61

(1H, t, J=8Hz), 8,36 (1H, d, J=8Hz), 9,85 (1H, s an).

MS (EI) 272 (M+)

Ejemplo 13

5 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida (2,65 g) y 3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-il)butironitrilo (2,31 g), se obtuvo 3-[2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,066 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,75-1,84 (4H, m), 2,32-2,90 (8H, m), 2,39 (3H, s), 4,06-4,11 (1H, m), 6,36 (1H, s), 7,28 (1H, t, J=8Hz), 7,42 (1H, d, J=8Hz), 8,19 (1H, d, J=8Hz), 10,00 (1H, s an).

MS (EI) 286 (M+)

10 Ejemplo 14

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida (4,60 g) y (S)-3-(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il)propionitrilo (2,01 g), se obtuvo (S)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (351 mg).

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 12,4 (s an, 1H), 8,23 (d, J=8,1, 1H), 7,45 (d, J=8,1, 1H), 7,31 (t, J=8,1, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,10 (s an, 1H), 3,76 (d, J=14,1, 1H), 3,56 (d, J=14,1, 1H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 4H) .

MS (EI) 286 (M+)

Ejemplo 15

20 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2-metilbenzamida (4,96 g) y (S)-3-(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il)propionitrilo (2,00 g), se obtuvo (S)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona (515 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 12,4 (s an, 1H), 8,35 (d, J=7,8, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,06 (s an, 1H), 3,76 (d, J=14,1, 1H), 3,55 (d, J=14,1, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 4H).

25 MS (EI) 272 (M+)

Ejemplo 16

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida (4,84 g) y (S)-4-(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il)butironitrilo (2,30 g), se obtuvo (S)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (363 mg).

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 12,1 (s an, 1H), 8,23 (d, J=8,1, 1H), 7,46 (d, J=8,1, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,16 (s an, 1H), 3,80 (d, J=14,1, 1H), 3,60 (d, J=14,1, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 1,70-2,05 (m, 6H).

MS (EI) 300 (M+)

Ejemplo 17

35 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2-metilbenzamida (5,23 g) y (S)-4-(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il)butironitrilo (2,30 g), se obtuvo (S)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona (331 mg).

40 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 12,2 (s an, 1H), 8,34 (d, J=8,1, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,05 (s an, 1H), 3,80 (d, J=14,1, 1H), 3,60 (d, J=14,1, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 1,70-2,10 (m, 6H)

Ejemplo 18

45 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida (5,0136 g) y (R)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)butironitrilo (2,2 g), se obtuvo (R)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona (627,3 mg). Se añadió a esto solución acuosa de HCl 1N (2,4 ml) en disolvente de acetona, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para dar hidrocloreto de (R)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona (555,3 mg) .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,83-2,25 (7H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,08-3,22 (2H, m), 3,43-3,70 (4H, m), 3,85-3,90 (1H, m),

6,54 (1H, s), 7,45-7,50 (1H, m), 7,59 (1H, d, J=8Hz), 7,70 (1H, t, J=8Hz), 8,24 (1H, d, J=8Hz).

MS (EI) 286 (M+)

Ejemplo 19

5 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida (5,6017 g) y 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propionitrilo (2,26 g), se obtuvo 3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona (327,5 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,63-1,76 (2H, m), 1,84-2,02 (2H, m), 2,22-2,39 (2H, m), 2,62-2,99 (6H, m), 3,61-3,80 (2H, m), 6,25 (1H, s), 7,36-7,46 (2H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 8,30 (1H, d, J=8Hz), 11,37 (1H, s an).

MS (EI) 272 (M+)

10 Ejemplo 20

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida (4,975 g) y (R)-3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propionitrilo (2,0 g), se obtuvo (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona (408,4 mg).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,75-2,00 (3H, m), 2,36-2,48 (1H, m), 2,59-2,78 (2H, m), 2,83-2,96 (2H, m), 3,11-3,23 (1H, m), 3,35-4,45 (1H, m), 3,50-3,62 (1H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 4,02 (1H, s an), 6,29 (1H, s), 7,39-7,50 (2H, m), 7,58-7,64 (1H, m), 8,35 (1H, d, J=8Hz), 12,41 (1H, s an).

MS (EI) 272 (M+)

Ejemplo 21

20 Se añadió clorofornio de etilo (3,45 ml) a ácido 2-N-t-butoxicarbonil-4-oxopipecolínico (7,96 g), en presencia de trietilamina, en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo para dar un anhídrido de ácido mixto. La sal precipitada se filtró y el filtrado se enfrió con hielo de nuevo. Se añadió etanol (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente secante se separó por filtración y el disolvente se concentró para dar 2-N-t-butoxicarbonil-4-oxopipecolato de etilo (6,39 g).

25 El 2-N-t-butoxicarbonil-4-oxopipecolato de etilo obtenido (6,39 g) se disolvió en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y etanol. Se añadió isocianuro de tosilmetilo (5,30 g) y la mezcla se enfrió hasta -78°C . Se añadió cuidadosamente t-butoxido potásico (6,09 g) para no elevar la temperatura de la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se añadió solución acuosa de ácido cítrico al 10% y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente secante se separó por filtración y el disolvente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (n-hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar 2-N-t-butoxicarbonil-4-cianopipecolato de etilo (1,21 g).

35 El 2-N-t-butoxicarbonil-4-cianopipecolato de etilo obtenido (1,21 g) se disolvió en tetrahidrofurano y la solución se enfrió con agua. Se añadió borohidruro de litio (279 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente secante se separó por filtración y el disolvente se concentró para dar (N-t-butoxicarbonil-2-hidroximetil-4-ciano)piperidina (961 mg).

40 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando (N-t-butoxicarbonil-2-hidroximetil-4-ciano)piperidina (1,14 g) y N,N-dietil-2-metilbenzamida (1,84 g), se obtuvo 3-(1-t-butoxicarbonil-2-hidroximetilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (616 mg).

45 La 3-(1-t-butoxicarbonil-2-hidroximetilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona obtenida (616 mg) se disolvió en acetato de etilo, y se añadió a la solución una solución de cloruro de hidrógeno 4N-acetato de etilo (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. La mezcla de reacción se concentró y los cristales precipitados se lavaron con éter dietílico y se secaron bajo presión reducida para dar hidrocloreto de 3-(2-hidroximetilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (433 mg).

50 El hidrocloreto de 3-(2-hidroximetilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona obtenido (433 mg) se disolvió en acetonitrilo y agua. Se añadieron a la solución formalina al 35% (340 μl) y triacetoxiborohidruro sódico (697 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa de carbonato potásico al 20% y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente secante se separó por filtración y el disolvente se concentró. Los cristales precipitados se lavaron con éter dietílico y se secaron bajo presión reducida para dar 3-(1-metil-2-hidroximetilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (146 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,1 (s an, 1H), 8,12 (d, J=7,8, 1H), 7,55-7,70 (m, 2H), 7,44 (t, J=7,8, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,48 (s an, 1H), 3,55-3,75 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 3H), 2,40-2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,70-2,00 (m, 4H).

MS (EI) 272 (M+)

Ejemplo 22

5 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 2, usando hidrocloreuro de 3-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (510 mg) y 3-bromo-2,2-dimetil-1-propanol (474 mg), se obtuvo 3-[1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona (92 mg).

10 ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,79 (6H, s), 1,54-1,63 (2H, m), 1,89-1,93 (2H, m), 2,64-2,65 (1H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 3,13-3,20 (2H, m), 3,78-3,79 (2H, m), 4,10-4,14 (2H, m), 4,14-4,60 (1H, m), 6,38 (1H, s), 7,39-7,44 (1H, m), 7,57-7,65 (2H, m), 8,12 (1H, d, J=8,1Hz), 11,25 (1H, s an).

MS (EI) 314 (M+)

Ejemplo 23

15 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 2, usando hidrocloreuro de 5-metil-3-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (1 g) y 3-bromo-1-propanol (751 mg), se obtuvo 5-metil-3-[1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona (221 mg).

punto de fusión: 197-199°C,

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,54-1,69 (4H, m), 1,74-1,96 (4H, m), 2,33-2,38 (2H, m), 2,47-2,50 (3H, m), 2,96-3,00 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,43-3,48 (2H, m), 4,48-4,49 (1H, m), 6,35 (1H, s), 7,26-7,31 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=7,0Hz), 7,99 (1H, d, J=7,8Hz), 11,24 (1H, s an).

20 MS (EI) 300 (M+)

Ejemplo 24

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 2, usando hidrocloreuro de 3-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (500 mg) y 1-bromo-2-propanol (394 mg), se obtuvo 3-[1-(2-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona (87 mg).

25 ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J=5,9Hz), 1,61-1,70 (2H, m), 1,85-1,89 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,20-2,26 (2H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 2,94-2,98 (1H, m), 3,75-3,76 (1H, m), 4,26-4,28 (1H, m), 6,36 (1H, s), 7,38-7,43 (1H, m), 7,57-7,67 (2H, m), 8,11 (1H, d, J=7,8Hz), 11,20 (1H, s an).

MS (EI) 286 (M+)

Ejemplo 25

30 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida (5,6095 g) y 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propionitrilo (2,44 g), se obtuvo 3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (418,2 mg).

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,71-1,91 (3H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,30-2,42 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,71-2,79 (4H, m), 2,89-2,98 (2H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,26-7,30 (1H, m), 7,44 (1H, a, J=7Hz), 8,24 (1H, a, J=8Hz), 11,38 (1H, s an)

MS (EI) 286 (M+)

Ejemplo 26

40 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida (5,8040 g) y (R)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)butironitrilo (2,75 g), se obtuvo (R)-3-(3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (344,1 mg).

punto de fusión: 150,0-151,0°C,

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,73-2,08 (6H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,70-2,80 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,75-3,87 (1H, m), 6,34 (1H, s), 7,27-7,32 (1H, m), 7,44 (1H, a, J=7Hz), 8,23 (1H, a, J=8Hz), 11,43 (1H, s an)

Ejemplo 27

45 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida (5,2474 g) y 3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propionitrilo (2,62 g), se obtuvo 3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona (888,2 mg).

mg).

punto de fusión: 192,0-193,0°C,

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42-1,53 (1H, m), 1,63-1,71 (1H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,39-2,40 (2H, m), 2,61-2,76 (5H, m), 2,84-2,91 (1H, m), 3,19-3,21 (1H, m), 3,86-3,98 (1H, m), 6,23 (1H, s), 7,37-7,45 (2H, m), 8,33 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11,25 (1H, s an)

Ejemplo 28

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 2, usando hidrocloreto de 5-metil-3-(pirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona (200 mg) y 2-bromoetanol (270 μl), se obtuvo 3-[1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (39 mg).

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10,8 (s an, 1H), 8,19 (d, $J=8,0$, 1H), 7,42 (d, $J=8,0$, 1H), 7,28 (t, $J=8,0$, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,70-3,85 (m, 2H), 3,10-3,35 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 1H).

MS (ESI) 273 (M+1)

Ejemplo 29

15 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 2, usando hidrocloreto de 3-(pirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona (201 mg) y 2-bromoetanol (285 μl), se obtuvo 3-[1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-3-il]-2H-isoquinolin-1-ona (58 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10,8 (s an, 1H), 8,32 (d, $J=8,1$, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 1H).

20 MS (ESI) 259 (M+1)

Ejemplo 30

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 2, usando hidrocloreto de 5-metil-3-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (1 g) y 1-bromo-2-propanol (994 mg), se obtuvo 5-metil-3-[1-(2-hidroxi-propil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona (147 mg).

25 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 1,68-1,77 (2H, m), 1,85-1,89 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 2,39-2,50 (4H, m), 2,95-2,99 (2H, m), 3,77-3,78 (1H, m), 4,23-4,25 (1H, m), 6,34 (1H, s), 7,26-7,32 (1H, m), 7,49 (1H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 7,99 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 11,23 (1H, s an).

MS (EI) 300 (M+)

Ejemplo 31

30 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 2, usando hidrocloreto de 5-metil-3-(piperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona (1 g) y 4-bromo-1-butanol (433 mg), se obtuvo 5-metil-3-[1-(4-hidroxi-butil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona (201 mg).

35 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,44-1,47 (4H, m), 1,61-1,74 (2H, m), 1,74-1,97 (4H, m), 2,26-2,39 (2H, m), 2,43-2,49 (4H, m), 2,95-2,99 (2H, m), 3,33-3,42 (2H, m), 4,37-4,54 (1H, m), 6,34 (1H, s), 7,26-7,32 (1H, m), 7,49 (1H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 7,99 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 11,24 (1H, s an).

MS (EI) 314 (M+)

Ejemplo 32

40 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida (5,1101 g) y 3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propionitrilo (2,2 g), se obtuvo 3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (269,6 mg).

punto de fusión: 184,0-185,0°C,

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,49-1,98 (4H, m), 2,36-2,83 (12H, m), 3,90-4,01 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,27-7,32 (1H, m), 7,43 (1H, a, $J=7\text{Hz}$), 8,22 (1H, a, $J=8\text{Hz}$), 11,29 (1H, s an).

MS (EI) 286 (M+)

Ejemplo 33

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 2, usando hidrocloreto de 5-metil-3-(pirrolidin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona (501 mg) y 3-bromo-1-propanol (991 µl), se obtuvo 3-[1-(3-hidroxiopropil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (216 mg).

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 11,3 (s an, 1H), 8,21 (d, $J=7,8$, 1H), 7,45 (d, $J=7,8$, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,80-4,95 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,07 (d, $J=9,6$, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,20-2,40 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 3H).

MS (EI) 286 (M+)

Ejemplo 34

10 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida (4,07 g) y (S)-1-(2-cianoetil)-3-hidroxipirrolidina (1,6 g), se obtuvo (S)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,228 g).

punto de fusión: 176-178°C,

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,83-1,96 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,49-2,55 (1H, m), 2,72-2,79 (3H, m), 2,81-2,92 (3H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 4,42-4,49 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,29 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,43 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8,22 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11,40 (1H, s an).

MS (EI) 272 (M+)

Ejemplo 35

20 Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dimetil-2,3-dimetilbenzamida (1,41 g) y (R)-3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propionitrilo (1,44 g), se obtuvo (R)-3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (147 mg).

punto de fusión: 180,0-181,0°C,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,49-1,98 (4H, m), 2,36-2,83 (12H, m), 3,90-4,01 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,27-7,32 (1H, m), 7,43 (1H, a, $J=7\text{Hz}$), 8,22 (1H, a, $J=8\text{Hz}$), 11,29 (1H, s an)

MS (EI) 286 (M+)

Ejemplo 36

Mediante la reacción del mismo modo que en el Ejemplo 1, usando N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida (81,4 g) y (R)-3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propionitrilo (55,6 g), se obtuvo (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (12,5 g).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,76-1,96 (4H, m), 2,39-2,44 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,62-2,76 (2H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 3,11-3,22 (1H, m), 3,38-3,46 (1H, m), 3,55 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 11Hz), 3,76 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 12Hz), 6,39 (1H, s), 7,31 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12,43 (1H, s an).

MS (EI) 286 (M+)

35 Usando un método conocido, (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona se convirtió en un hidrocloreto para dar dihidrato de hidrocloreto de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,69-2,14 (4H, m), 2,48 (3H, s), 2,94-3,44 (4H, m), 3,52-3,84 (5H, m), 5,48 (1H, b an), 6,55 (1H, s), 7,34 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,53 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8,02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10,29 (1H, s an), 11,47 (1H, s an).

MS (EI) 286 (M+).

$[\alpha]_D^{25} = +24,5^\circ$ ($c=1,009$, MeOH).

40 Un método de síntesis diferente de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona se muestra en lo siguiente.

45 Se añadieron hidrocloreto de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina (62 g) y ácido acético (186 ml), y se añadió gradualmente carbonato amónico (74,4 g) a la mezcla con agitación. Después del burbujeo, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 130°C durante 2 h con calentamiento. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió solución acuosa (200 ml) de hidróxido sódico (140 g). La mezcla se agitó a 80°C y, después de la terminación de la reacción, la mezcla de

reacción se concentró. La fracción de metanol se evaporó y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 3N (300 ml y 100 ml), y se añadió carbonato potásico a la capa acuosa para basificar la capa. La capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo y el extracto se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se concentró y se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. La mezcla se concentró adicionalmente y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo con calentamiento. Se añadió a la solución éter dietílico y la solución y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para dar (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (41,5 g).

Ejemplo 37

Una solución (400 ml) de diisopropilamina (26,9 g) en tetrahidrofurano se enfrió hasta -5°C y se añadió gota a gota a la solución una solución 1,57 M (154 ml) de n-butil-litio en hexano. Después de agitar a 0°C durante 30 min, la mezcla se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota una solución (50 ml) de N,N-dietil-2,3-dimetilbenzamida (45,1 g) en tetrahidrofurano. Después de agitar a -78°C durante 1 h, se añadió gota a gota una solución (50 ml) de 1-bencil-3-cianopirrolidina (37,18 g) en tetrahidrofurano. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se agitó adicionalmente bajo reflujo durante 1 h y la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen. Se añadieron agua y cloruro de metileno y la capa orgánica se sometió a reparto, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo) para dar (±)-3-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (66,38 g).

A la (±)-3-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona obtenida (66,38 g) se añadió ácido D-tartárico (31,32 g) en metanol (1580 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo y se enfrió hasta temperatura ambiente para dar D-tartrato de (±)-3-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona precipitado (44,56 g).

Esto se recrystalizó adicionalmente dos veces en metanol para dar D-tartrato de (-)-3-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (27,06 g).

Subsiguientemente, los cristales recuperados de las aguas madres de la recrystalización se recrystalizaron tres veces en metanol para dar (11,74 g). O-tartrato de (-)-3-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (38,8 g) se agitó en metanol (150 ml)-cloruro de metileno (300 ml), se añadieron gota a gota solución acuosa de hidróxido sódico 1N (200 ml) y agua (100 ml) para alcalinizar la solución. La capa de cloruro de metileno se sometió a reparto y se lavó con agua, y a continuación se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar (-)-3-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (27,5 g).

$[\alpha]_D^{22} = -101,8$ (c=0,998, CHCl₃).

A la (-)-3-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona obtenida (27,5 g) se añadieron paladio al 10%-carbono (6 g) y etanol (400 ml) acuosos al 50% y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 6 h. Después de la filtración con celita, el filtrado se concentró y se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para dar (-)-3-(pirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (16,8697 g).

A la (-)-3-(pirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona obtenida (3,0 g) se añadieron bromoetanol (8,21 g), hidrogenocarbonato sódico (5,6 g), metil-etil-cetona (84 ml) y agua (8,4 ml), y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con cloruro de metileno y el extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (metanol/acetato de etilo; 2/5) y se cristalizó en acetato de etilo para dar (-)-3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (1,5425 g).

punto de fusión: 137,3-138,6°C,

$[\alpha]_D^{22} = -53,1$ (C=1,005, CHCl₃),

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,85-2,01 (1H, m), 2,27-2,42 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,55-2,64 (1H, m), 2,69-2,85 (2H, m), 3,10-3,16 (1H, m), 3,20-3,31 (2H, m), 3,74-3,88 (2H, m), 6,35 (1H, s), 7,23-7,33 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=7Hz), 8,20 (1H, d, J=8Hz), 10,66 (1H, s an)

MS (EI) 272 (M⁺)

Ejemplo 38

Las aguas madres obtenidas mediante resolución óptica para D-tartrato de (-)-3-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona en el Ejemplo 37 se sometió a tratamiento alcalino. La conversión en el L-tartrato mediante un método similar al mencionado anteriormente y 3 veces de recrystalización en metanol daba L-tartrato de (+)-3-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona (38,99 g). Subsiguientemente, la desalación, la desbencilación y la hidroxietilación del mismo modo que anteriormente daban (+)-3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-

ES 2 380 917 T3

1-ona.

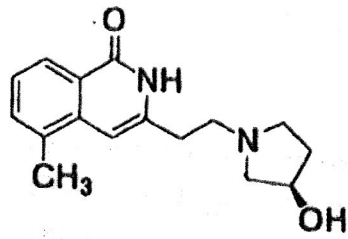
punto de fusión: 137,0-138,6°C, $[\alpha]_D^{22} +52,7$ (C=1,004, CHCl₃),

5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,85-2,01 (1H, m), 2,27-2,42 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,55-2,64 (1H, m), 2,69-2,85 (2H, m), 3,10-3,16 (1H, m), 3,20-3,31 (2H, m), 3,74-3,88 (2H, m), 6,35 (1H, s), 7,23-7,33 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=7Hz), 8,20 (1H, d, J=8Hz), 10,66 (1H, s an)

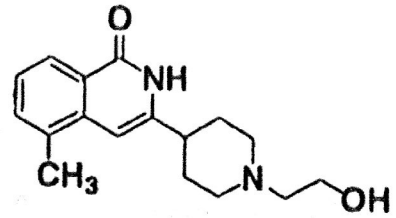
MS (EI) 272 (M⁺)

La fórmula estructural del compuesto en cada Ejemplo se muestra en lo siguiente. Los siguientes números corresponden a los números de Ejemplo mencionados anteriormente.

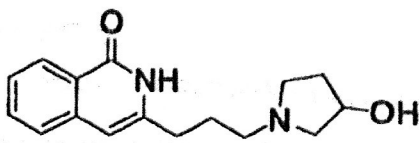
1.



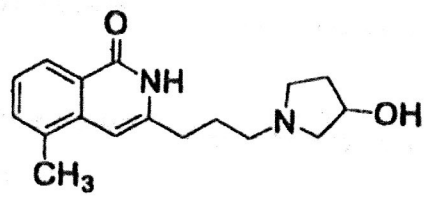
2



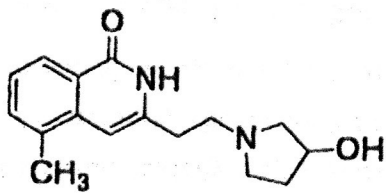
3



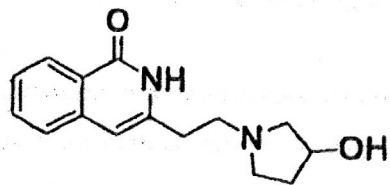
4



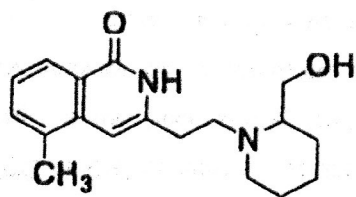
5



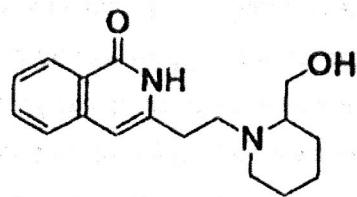
6



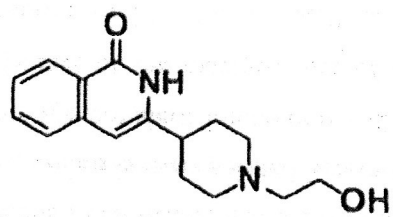
7



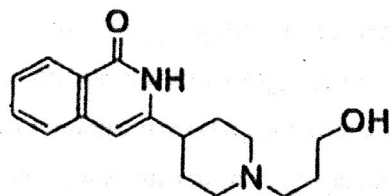
8



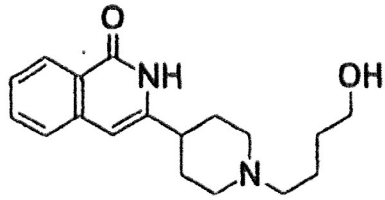
9



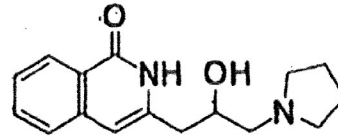
10



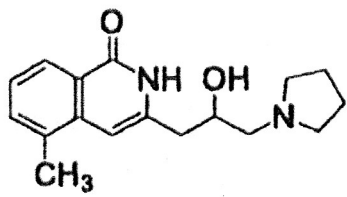
11



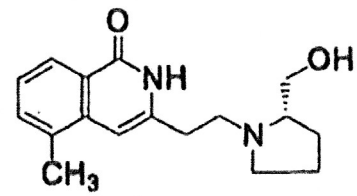
12



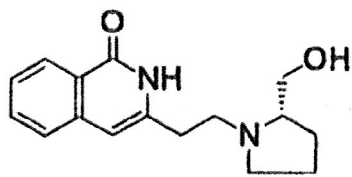
13



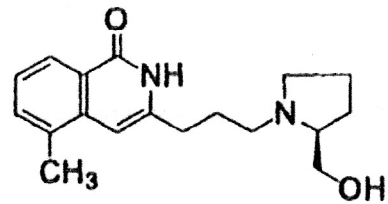
14



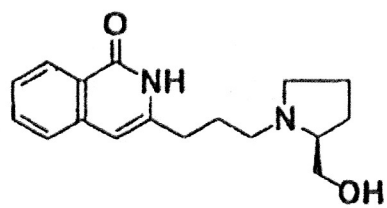
15



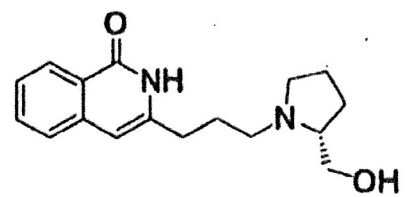
16



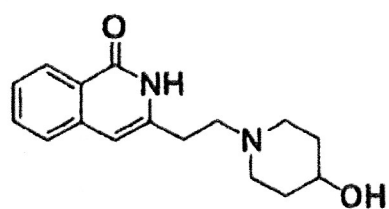
17



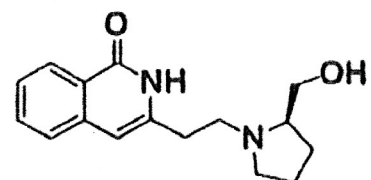
18



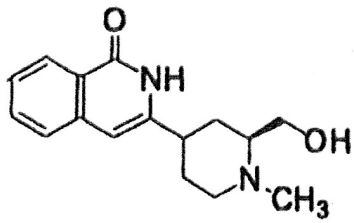
19



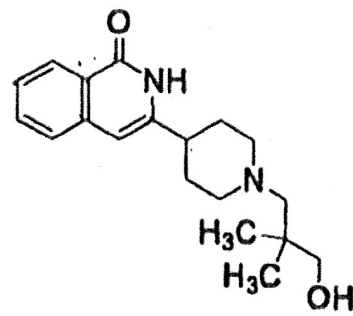
20



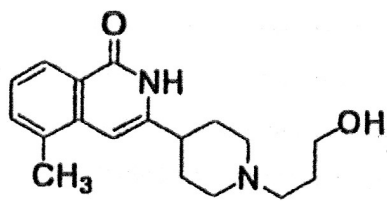
21



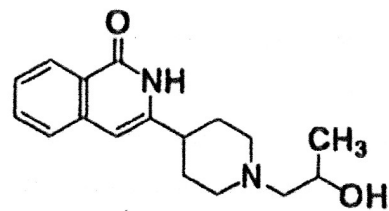
22



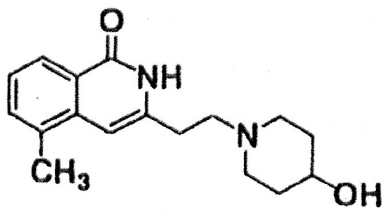
23



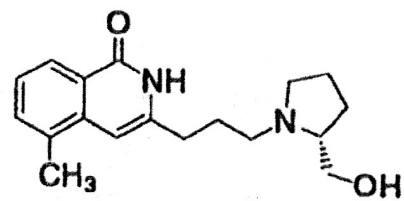
24



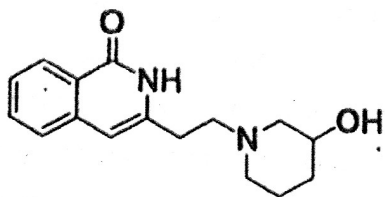
25



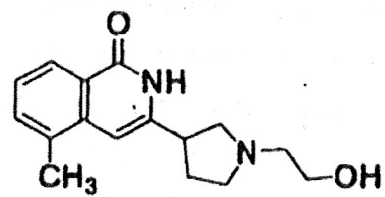
26



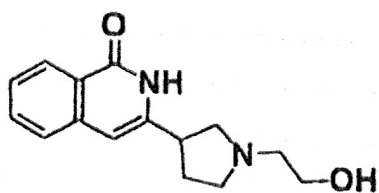
27



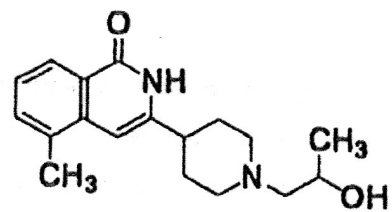
28



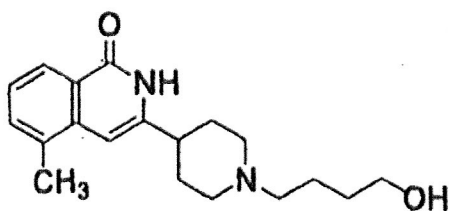
29



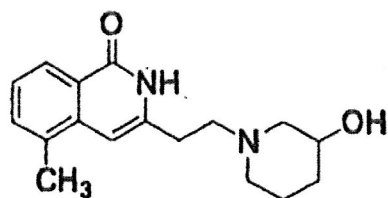
30



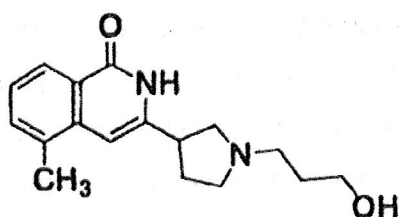
31



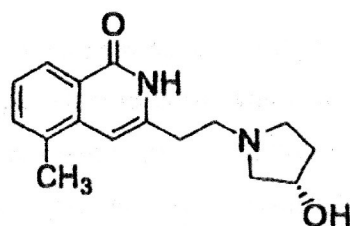
32



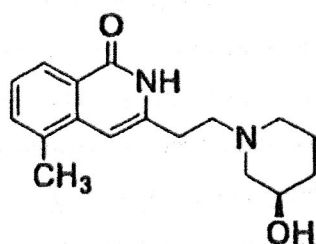
33



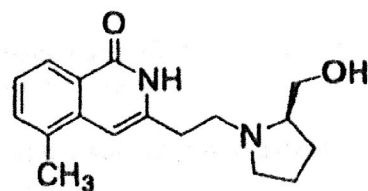
34



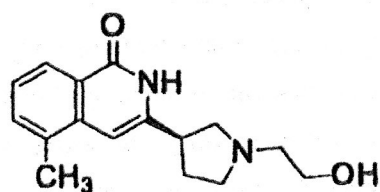
35



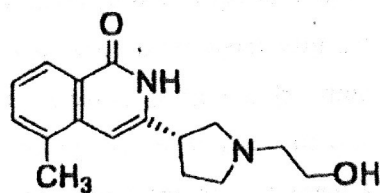
36



37



38



Ejemplo Experimental Acción inhibitora de la actividad enzimática de PARP

Como una fuente de enzima, se usó PARP humana recombinante (4667-02X, Trevigen). Se inició una reacción de polirribosilación de ADP al añadir $^3\text{H-NAD}$ (1,85 kBq, NAD [adenina-2, 8- ^3H], Daiichi Chemicals Co., Ltd.) y DNA activado (0,02 mg/ml, 4667-03X, Trevigen) y a continuación la fuente de enzima a un tampón de reacción enzimática (Tris/HCl 10 mM (pH 8,0), MgCl_2 1 mM, KCl 28 mM, NaCl 28 mM). Después de la incubación a 25°C durante 15 min., la reacción se detuvo al añadir ácido tricloroacético al 20%, y la fracción insoluble en ácido resultante se adsorbió a un filtro GF/B. El filtro se lavó varias veces con ácido tricloroacético al 5%, y la radiactividad sobre el filtro se midió con un contador de centelleo de líquidos.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. La actividad de PARP se determinó al sustraer la radiactividad de una muestra sin adición de fuente de enzima como un valor de referencia, y un valor de la actividad inhibitora de enzima al 50% (valor IC_{50}) de cada compuesto se calculó con la radiactividad de una muestra sin adición de compuesto como 100%.

Tabla 1

Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PARP IC ₅₀ (nM)	Compuesto de prueba	Actividad inhibidora de PARP IC ₅₀ (nM)
Ej. 1	39	Ej. 28	35
Ej. 2	17	Ej. 34	34
Ej. 4	46	Ej. 36	29
Ej. 5	SO	Ej. 37	20
Ej. 9	44	Ej. 38	29
		Fármaco de control (DPQ)	1000

DPQ = 3,4-dihidro-5-[4-(1-piperidinil)-butoxi]-1(2H)-isoquinolinona (puede sintetizarse de acuerdo con el Ejemplo 32 de JP-A-H2-124874, inhibidor de PARP descrito en cada una de W099/08680 y W099/11649)

- 5 A partir de estos resultados, queda claro que los compuestos mostrados en los Ejemplos de la presente invención tienen una actividad inhibidora de PARP superior en comparación con DPQ.

Ejemplo Experimental 2 determinación de la estabilidad

10 Cada compuesto se disolvió en solución salina fisiológica para dar soluciones que tienen una concentración de 1,0 mg/ml o 10 mg/ml. Se conservaron a temperatura ambiente, bajo protección o sin protección, y la relación residual el día 7 y el día 11 se midió mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

columna: Inertsil ODS3V (GL Science Inc.)

Fase móvil: metanol: solución acuosa de acetato amónico de 0,01 mol/l

longitud de onda de detección: 254 nm

caudal: 1,0 ml/min

Compuesto de prueba	Concentración (mg/ml)	Relación residual (%) bajo protección		Relación residual (%) sin protección	
		7 días más tarde	11 días más tarde	7 días más tarde	11 días más tarde
Ej. 1	1,0	≈100	≈100	≈100	≈100
	10	≈100	≈100	≈100	≈100
Ej. 2	1,0	≈100	≈100	≈100	≈100
	10	≈100	≈100	≈100	≈100
Ej. 3	1,0	≈100	≈100	≈100	≈100
	10	≈100	≈100	≈100	≈100

- 15 A partir de estos resultados, queda claro que los compuestos de la presente invención son estables en soluciones acuosas.

Ejemplo Experimental 3 efecto mejorador sobre síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral

20 Un mono *Cynomolgus* mantenido en ayunas por adelantado durante 12 h o más fue anestesiado con administración intramuscular de hidrocloreto de ketamina (10 mg/kg) mediante inyección y fue fijado sobre una mesa de operaciones. Se administró intramuscularmente sulfato de atropina (0,5 mg/cuerpo) bajo anestesia con pentobarbital y se realizó un pequeño orificio de aproximadamente 5 mm con una broca dental cerca del foramen orbital y la fisura

orbital, y a continuación se realizó una incisión en la duramadre y la aracnoides. A continuación, se expuso la arteria cerebral media (MCA) cerca de la bifurcación de la arteria carótida interna. La MCA cerca de la bifurcación de la arteria carótida interna se coaguló/ocluyó con un coagulador bipolar para formar un infarto cerebral. Posteriormente, un disolvente o un fármaco de los Ejemplos se administró de un modo sostenido a 3 mg/kg/h durante 6 h.

5 Los síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral se observaron 26 horas después de la oclusión de la MCA.

Los síntomas neurológicos se evaluaron de acuerdo con tablas de valoración de 5 puntos, según se muestra en lo siguiente, con respecto a consciencia, parálisis y movilidad.

1. Nivel de consciencia

10 Valoración 5: casi sin respuesta a movimientos/actividades humanos circundantes y ruido

Valoración 4: aunque sensibles a los movimientos/actividades humanos circundantes y el ruido, los animales volvían rápidamente al estado insensible

Valoración 3: aunque sensibles a los movimientos/actividades humanos circundantes y el ruido, la respuesta es de corta duración

15 Valoración 2: continuamente sensibles a movimientos/actividades humanos circundantes y ruido

Valoración 1: continuamente sensibles a movimientos/actividades humanos circundantes y ruido con expresiones faciales apropiadas

Valoración 0: respuesta normal a movimientos/actividades humanos circundantes y ruido

2. Parálisis

20 Valoración 5: incapacitación completa de las extremidades en el lado hemipléjico

Valoración 4: uso ocasional de las extremidades en el lado hemipléjico sin apriete/fuerza

Valoración 3: aunque se observa uso de las extremidades en el lado hemipléjico, no es evidente agarre de alimentos

Valoración 2: movimiento relativamente frecuente de las extremidades en el lado hemipléjico, pero no es evidente agarre de alimentos

25 Valoración 1: uso voluntario de las extremidades en el lado hemipléjico, y el agarre de alimentos es evidente

Valoración 0: uso normal de las extremidades en el lado hemipléjico

3) Movilidad

Valoración 5: mantener la postura sentada

Valoración 4: andar ocasionalmente desde la posición sentada, a continuación pasear

30 Valoración 3: trepar ocasionalmente por las jaulas

Valoración 2: pasear frecuentemente

Valoración 1: trepar frecuentemente por la jaula

Valoración 0: comportamiento normal

Tabla 3

Nombre del grupo	n	Valoración
Grupo con administración de disolvente	4	14,8±0,3
Grupo con administración de fármaco de los Ejemplos	5	8,6±1,9 (P<0,05)

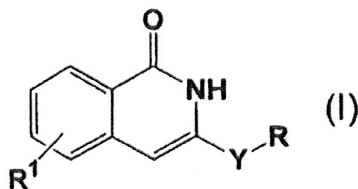
35 A partir de estos resultados, queda claro que los compuestos de la presente invención tienen una acción mejoradora sobre síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral.

Aplicabilidad Industrial

5 El compuesto de la fórmula (I) mencionada anteriormente, uno de sus isómeros ópticos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus hidratos y uno de sus aductos con agua son estables en soluciones acuosas, tienen una potente actividad inhibidora de PARP en comparación con compuestos conocidos, y son útiles como un fármaco terapéutico del infarto cerebral, particularmente el infarto cerebral agudo. Además, la (R)-3-(3-hidroxi-
10 pirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida, la (R)-N,N-dietil-2-[4-(3-hidroxi-
pirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida, la (R)-3-[2-(3-hidroxi-
pirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina, la (R)-3-(2-hidroxi-
metilpirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida, la (R)-N,N-dietil-2-[4-(2-hidroxi-
metilpirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida, la (R)-3-
[2-(2-hidroxi-
metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina y el hidrocloreto de (R)-3-[2-(2-hidroxi-
metilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina son compuestos nuevos y útiles como productos intermedios para la síntesis del compuesto de la fórmula (I).

REIVINDICACIONES

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

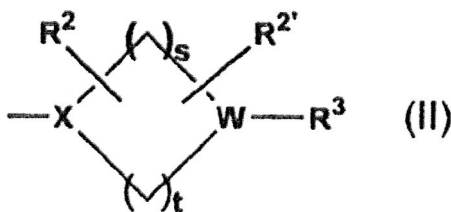


en la que

5 R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, un grupo hidroxilo, amino, dialquilamino, nitro, ciano, acilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, acilamino, diacilamino, tiol, alquiltio, alcoxicarbonilamino, sulfamoilo, N-alquilsulfamoilo, N,N-dialquilsulfamoilo o alcoxialquiloxi;

10 Y está ausente o es una cadena de alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, en la que un átomo de carbono opcional puede tener un grupo hidroxilo; y

R está representado por la siguiente fórmula (II):



en la que

15 X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y esté ausente en la fórmula (I), entonces X sea CH;

W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 a 5;

t es un número entero de 1 a 5;

20 cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno, un alquilo, un grupo hidroxilo o un hidroxialquilo y $R^{2'}$ es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo;

25 cuando R^3 es alquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, acilo, acilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, benzoilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, arilalquilo, sulfamoilo o alquilsulfonilamino, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo; y

cuando R^3 es hidroxialquilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, dialquilaminoalquilo o dialquilcarbamoilo, o R^2 y $R^{2'}$ se toman conjuntamente para formar una cetona,

30 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.

2. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula (I), en la que

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo;

35 Y está ausente o es una cadena de alquileo que tiene 1 a 5 átomos de carbono, en la que un átomo de carbono opcional puede tener un grupo hidroxilo; y

R está representado por la fórmula (II),

en donde, en la fórmula (II),

X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y esté ausente en la fórmula (I), entonces X sea CH;

5 W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 a 5;

t es un número entero de 1 a 5;

10 cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno, un alquilo, un grupo hidroxilo o un hidroxialquilo y $R^{2'}$ es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo;

cuando R^3 es alquilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo; y

cuando R^3 es hidroxialquilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo o hidroxialquilo,

15 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

3. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que está representado por la fórmula (I), en la que

R^1 es un átomo de hidrógeno o metilo;

Y está ausente, es metileno, etileno, propileno o 2-hidroxipropileno; y

20 R está representado por la fórmula (II),

en donde, en la fórmula (II),

X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y esté ausente en la fórmula (I), entonces X sea CH;

25 W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 a 3;

t es un número entero de 1 a 4;

cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, un grupo hidroxilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo y $R^{2'}$ es un grupo hidroxilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo;

30 cuando R^3 es metilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo; y

cuando R^3 es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo o 2-hidroxipropilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, metilo, hidroximetilo o 2-hidroxietilo,

35 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

4. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se selecciona de

(1) (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(2) 3-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(3) 3-[3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona

40 (4) 3-[3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(5) 3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(6) 3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona

- (7) 3-[2-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (9) 3-[2-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
 (9) 3-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 (10) 3-[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 5 (11) 3-[1-(4-hidroxibutil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 (14) (S)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (15) (S)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
 (16) (S)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (17) (S)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona
 10 (18) (R)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona
 (19) 3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
 (20) (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
 (21) 3-(1-metil-2-hidroximetilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona
 (22) 3-[1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 15 (23) 5-metil-3-[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 (24) 3-[1-(2-hidroxipropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 (25) 3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (26) (R)-3-[3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (27) 3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
 20 (28) 3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (29) 3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 (30) 5-metil-3-[1-(2-hidroxipropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 (31) 5-metil-3-[1-(4-hidroxibutil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona
 (32) 3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 25 (33) 3-[1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (34) (S)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (35) (R)-3-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (36) (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
 (37) (-)-3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y
 30 (38) (+)-3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus hidratos o uno de sus aductos con agua.

5. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está representado por la fórmula (I), en la que

35 R¹ es un átomo de hidrógeno o metilo;

Y está ausente; y

R está representado por la fórmula (II),

en donde, en la fórmula (II),

X es CH;

W es un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 o 2;

5 t es un número entero de 2;

cuando R^3 es metilo, R^2 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo o hidroximetilo: y

cuando R^3 es hidroxietilo, R^2 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o hidroximetilo,

10 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

6. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona de

(2) 3-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(9) 3-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(10) 3-[1-(3-hidroxiopropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

15 (11) 3-[1-(4-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(21) 3-(1-metil-2-hidroximetilpiperidin-4-il)-2H-isoquinolin-1-ona

(22) 3-[1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(23) 5-metil-3-[1-(3-hidroxiopropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(24) 3-[1-(2-hidroxiopropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

20 (28) 3-[1-(2-hidroxietyl)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(29) 3-[1-(2-hidroxietyl)pirrolidin-3-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(30) 5-metil-3-[1-(2-hidroxiopropil)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(31) 5-metil-3-[1-(4-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2H-isoquinolin-1-ona

(33) 3-[1-(3-hidroxiopropil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

25 (37) (-)-3-[1-(2-hidroxietyl)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y

(38) (+)-3-[1-(2-hidroxietyl)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

30 7. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está representado por la fórmula (I), en la que

R^1 es un átomo de hidrógeno o metilo:

Y es etileno o propileno; y

R está representado por la fórmula (II),

en donde, en la fórmula (II),

35 X es un átomo de nitrógeno;

W es CH;

s es un número entero de 1 a 3;

t es un número entero de 1 a 4;

R² es un átomo de hidrógeno, un alquilo, un grupo hidroxilo o hidroximetilo y R^{2'} es un grupo hidroxilo o hidroximetilo; y

R³ es un átomo de hidrógeno,

5 con la condición de que cuando R² sea un átomo de hidrógeno o alquilo, R^{2'} sea un grupo hidroxilo o hidroximetilo,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

8. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 7, que se selecciona de

- (1) (R)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- 10 (3) 3-[3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona
- (4) 3-[3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- (5) 3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- (6) 3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
- (7) 3-[2-(2-hidroxi-metil-piperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- 15 (8) 3-[2-(2-hidroxi-metil-piperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
- (14) (S)-3-[2-(2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- (15) (S)-3-[2-(2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
- (16) (S)-3-[3-(2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- (17) (S)-3-[3-(2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona
- 20 (18) (R)-3-[3-(2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)propil]-2H-isoquinolin-1-ona
- (19) 3-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
- (20) (R)-3-[2-(2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
- (25) 3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- (26) (R)-3-[3-(2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)propil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- 25 (27) 3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)etil]-2H-isoquinolin-1-ona
- (32) 3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- (34) (S)-3-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona
- (35) (R)-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y
- (36) (R)-3-[2-(2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

30 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

9. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que está representado por la fórmula (I), en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno o metilo:

35 Y está ausente o es etileno:

R está representado por la fórmula (II),

en donde, en la fórmula (II),

cuando Y está presente en la fórmula (I), X es un átomo de nitrógeno; cuando Y está ausente en la fórmula (I), X es CH;

W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 o 2;

t es un número entero de 1 a 3;

5 cuando R³ es un átomo de hidrógeno, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un hidroximetilo y R² es un grupo hidroxilo o hidroximetilo; y

cuando R³ es hidroxietilo, R² y R² son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o hidroximetilo,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

10 10. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que se selecciona de

(1) (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(2) 3-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(5) 3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(28) 3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

15 (34) (S)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(36) (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona

(37) (-)-3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona y

(38) (+)-3-[1-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

20 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

11. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 9 y 10, que está representado por la fórmula (I), en la que,

R¹ es metilo;

Y está ausente; y

25 R está representado por la fórmula (II),

en la que

X es CH;

W es un átomo de nitrógeno;

s es 1 o 2;

30 t es un número entero de 2;

R² y R² son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o hidroxialquilo; y

R³ es hidroxietilo,

una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

35 12. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, que es

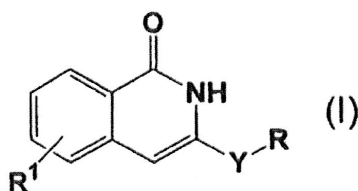
(2) 3-[1-(2-Hidroxietil)piperidin-4-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

13. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, que es

40 (28) 3-[1-(2-Hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.

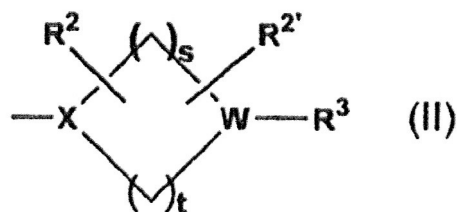
14. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- (37) (+)-3-[1-(2-Hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.
15. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- 5 (38) (-)-3-[1-(2-Hidroxietil)pirrolidin-3-il]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.
16. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 10, que está representado por la fórmula (I), en la que
- R¹ es metilo;
- 10 Y es etileno;
- R está representado por la fórmula (II),
- en donde, en la fórmula (II),
- X es un átomo de nitrógeno;
- W es CH;
- 15 s es 1;
- t es un número entero de 2 o 3;
- R² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o hidroximetilo y R^{2'} es un grupo hidroxilo o hidroximetilo; y
- R³ es un átomo de hidrógeno,
- con la condición de que cuando R² sea un átomo de hidrógeno, entonces R^{2'} sea un grupo hidroxilo o hidroximetilo,
- 20 una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
17. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- (1) (R)-3-[2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.
- 25 18. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- (5) 3-[2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.
19. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- (34) (S)-3-[2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.
- 30 20. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- (36) (R)-3-[2-(2-Hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos y uno de sus solvatos.
21. Un compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad provocada por la hiperactividad de poli(ADP-ribosa)polimerasa.
- 35 22. Un compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 21, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral.
- 40 23. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral agudo.

24. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la mejora de síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral.
- 5 25. Un compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral.
26. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con la reivindicación 25, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral agudo.
- 10 27. El compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 y 26, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la mejora de síntomas neurológicos asociados con el infarto cerebral.
- 15 28. Un compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para el uso en la inhibición de una poli(ADP-ribosa)polimerasa.
29. Uso del compuesto de isoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, una de sus formas ópticamente activas, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus aductos con agua, uno de sus hidratos o uno de sus solvatos, para la producción de un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad provocada por la hiperactividad de poli(ADP-ribosa)polimerasa.
- 20 30. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que la enfermedad es el infarto cerebral.
31. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que la enfermedad es el infarto cerebral agudo.
32. Un compuesto seleccionado de los siguientes:
- (R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida
- (R)-N,N-dietil-2-[4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida
- 25 (R)-3-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina
- (R)-3-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-N-metil-N-metoxipropanamida
- (R)-N,N-dietil-2-[4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-2-oxobutil]-3-metilbenzamida
- (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina e
- hidrocloruro de (R)-3-[2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)etil]-5-metilisocumarina.
- 30 33. Un método para producir un compuesto de la siguiente fórmula (I):



en la que

- 35 R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, un grupo hidroxilo, amino, dialquilamino, nitro, ciano, acilo, carboxilo, alcocarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, acilamino, diacilamino, tiol, alquiltio, alcocarbonilamino, sulfamoilo, N-alquilsulfamoilo, N,N-dialquilsulfamoilo o alcoxi alquiloxi;
- Y está ausente o es una cadena de alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, en la que un átomo de carbono opcional puede tener un grupo hidroxilo; y
- R está representado por la siguiente fórmula (II):



en la que

X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y esté ausente en la fórmula (I), entonces X sea CH;

5 W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 a 5;

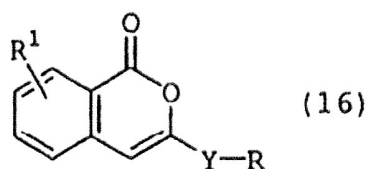
t es un número entero de 1 a 5;

10 cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno, un alquilo, un grupo hidroxilo o un hidroxialquilo y $R^{2'}$ es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo;

cuando R^3 es alquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcocarbonilo, alquilsulfonilo, acilo, acilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, benzoilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, arilalquilo, sulfamoilo o alquilsulfonilamino, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo; y

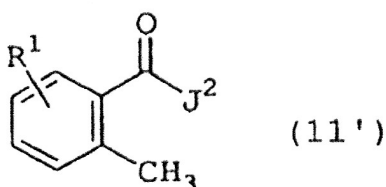
15 cuando R^3 es hidroxialquilo, R^2 y $R^{2'}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcocarbonilo, dialquilaminoalquilo o dialquilcarbamoilo, o R^2 y $R^{2'}$ se toman conjuntamente para formar una cetona,

que comprende usar un compuesto de la siguiente fórmula (16):



20 en la que cada símbolo es como se define anteriormente.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula (11'):

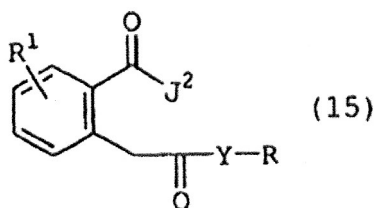


en la que

25 R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, un grupo hidroxilo, amino, dialquilamino, nitro, ciano, acilo, carboxilo, alcocarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, acilamino, diacilamino, tiol, alquiltio, alcocarbonilamino, sulfamoilo, N-alquilsulfamoilo, N,N-dialquilsulfamoilo o alcóxialquiloxi;

J^2 es dialquilamino,

30 con un compuesto de la siguiente fórmula (14):



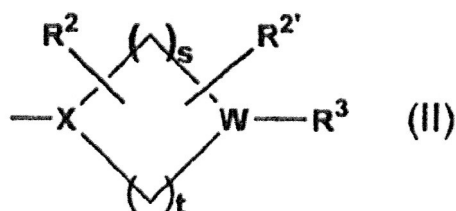
en la que

J² es dialquilamino,

5 R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, un grupo hidroxilo, amino, dialquilamino, nitro, ciano, acilo, carboxilo, alcocarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, acilamino, diacilamino, tiol, alquiltio, alcocarbonilamino, sulfamoilo, N-alquilsulfamoilo, N,N-dialquilsulfamoilo o alcóxialquiloxi;

Y está ausente o es una cadena de alquileo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, en la que un átomo de carbono opcional puede tener un grupo hidroxilo; y

10 R está representado por la siguiente fórmula (II):



en la que

X es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando Y esté ausente en la fórmula (I), entonces X sea CH;

15 W es CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que cuando X sea CH, entonces W sea un átomo de nitrógeno;

s es un número entero de 1 a 5;

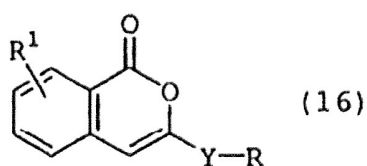
t es un número entero de 1 a 5;

20 cuando R³ es un átomo de hidrógeno, R² es un átomo de hidrógeno, un alquilo, un grupo hidroxilo o un hidroxialquilo y R^{2'} es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo;

cuando R³ es alquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcocarbonilo, alquilsulfonilo, acilo, acilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, benzoilamino que tiene opcionalmente un sustituyente, arilalquilo, sulfamoilo o alquilsulfonilamino, R² y R^{2'} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo hidroxilo o hidroxialquilo; y

25 cuando R³ es hidroxialquilo, R² y R^{2'} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcocarbonilo, dialquilaminoalquilo o dialquilcarbamoilo, o R² y R^{2'} se toman conjuntamente para formar una cetona,

para producir un compuesto de la siguiente fórmula (16):



30 en la que cada símbolo es como se define anteriormente.