(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 434 121**

(51) Int. Cl.:

C07D 217/24	(2006.01)
C07D 493/08	(2006.01)
C07D 495/08	(2006.01)
A61K 31/472	(2006.01)
A61P 27/00	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2009** **E 09768941 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013** **EP 2303845**

(54) Título: **Derivados de isoquinolina e isoquinolinona bi- y policíclicos sustituidos como inhibidores de rho cinasa**

(30) Prioridad:

24.06.2008 EP 08290607
17.02.2009 US 153155 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2013

(73) Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris , FR

(72) Inventor/es:

PLETTENBURG, OLIVER;
LORENZ, KATRIN;
LOEHN, MATTHIAS;
DUCLOS, OLIVIER y
BISCARRAT, SANDRINE

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 434 121 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

Derivados de isoquinolina e isoquinolinona bi- y policíclicos sustituidos como inhibidores de rho cinasa

La presente invención se refiere a derivados de isoquinolina e isoquinolinona bi- y policíclicos sustituidos, a su preparación, a preparaciones farmacéuticas que contienen estos derivados y a su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con la inhibición de la Rho-cinasa y/o de la fosforilación mediada por la Rho-cinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina.

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

Se sabe que la cinasa Rho está implicada en la vasoconstricción, incluyendo el desarrollo del tono miogénico y la hipercontractilidad del músculo liso (Gokina et al. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-1948), la contracción del músculo liso bronquial (Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 1999, 20, 1190-1200), el asma (Setoguchi et al. Br. J. Pharmacol., 2001, 132, 111 -118. Nakahara, et al. Eur. J. Pharmac. 2000, 389, 103-106) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-1987), hipertensión, hipertensión pulmonar (Fukumoto et al. Heart, 2005, 91, 391-392, Mukai et al. Nature 1997, 389, 990-994) e hipertensión ocular y regulación de la presión intraocular (Honjo et al. Invest. Ophtalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), disfunción endotelial (Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249), angina (Masumoto et al. Circulation 2002, 105, 1545-47, Shimokawa et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002, 40, 751-761), nefropatía, incluyendo nefropatías inducidas por hipertensión, no inducidas por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal y enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD) (Wakino et al. Drug News Perspect. 2005, 18, 639-643), infarto de miocardio (Demiryurek et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 527, 129-140, Hattori et al. Circulation 2004, 109, 2234-2239), hipertrofia e insuficiencia cardiaca (Yamakawa et al. Hypertension 2000, 35, 313-318; Liao et al. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2006, 290, $C661_{-668}$; Kishi et al. Circulation 2005, 111, 2741-2747), cardiopatía coronaria, aterosclerosis, restenosis (Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254; Retzer et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Negoro et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999, 262, 211-215), diabetes, complicaciones diabéticas, utilización de glucosa y síndrome metabólico (Sandu et al. Diabetes 2000, 49, 2178-2189 ; Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-129), impotencia sexual, p. ej., disfunción eréctil masculina (Chitaley et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), retinopatía, inflamación, enfermedades inmunitarias, sida, osteoporosis, trastornos endocrinos, p. ej., hiperaldosteronismo, trastornos del sistema nervioso central tales como degeneración neuronal y lesión de la médula espinal (Hara et al. J. Neurosurg. 2000, 93, 94-101), isquemia cerebral (Uehara et al. Nature 1997, 389, 990-994; Satoh et al. Life Sci. 2001, 69, 1441-1453; Hitomi et al. Life Sci. 2000, 67, 1929-1939; Yamamoto et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000, 35, 203-211), vasoespasmo cerebral (Sato et al. Circ. Res. 2000, 87, 195-200; Kim et al. Neurosurgery 2000, 46, 440-447), dolor, p. ej., dolor neuropático (Tatsumi et al. Neuroscience 2005, 131, 491-498 ; Inoue et al. Nature medicine 2004, 10, 712-718), infección bacteriana del tubo digestivo (WO 98/06433), desarrollo y progresión de cáncer, neoplasia en la que se ha demostrado que la inhibición de cinasa Rho inhibe el desarrollo de células tumorales y metástasis (Itoh et al. Nature Medicine 1999, 5, 221-225; Somlyo et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 652-659), angiogénesis (Uchida et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640; Gingras, et al. Biochem J 2000, 348, 273-280), proliferación y motilidad de células del músculo liso vascular (Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327), proliferación de células endoteliales, retracción y motilidad de células endoteliales (Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), formación de fibras de tensión (Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000,150, , 797-806), trastornos trombóticos (Kikkawa et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672; Klages et al. J. Cell Biol. 1999,144, 745-754; Retzer et al. Cell Signal 2000,12, 645-648) y agregación leucocitaria (Kawaguchi et al. Eur. J. Pharmacol. 2000, 403, 203-208; Sanchez-Madrid et al. J. Immunol. 2003, 171, 1023-1034; Sanchez-Madrid, et al. J. Immunol. 2002, 168, 400-410), y resorción ósea (Chellaiah et al. J. Biol. Chem. 2003, 278, 29086-29097). activación del sistema de transporte de intercambio de Na/H (Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-208), enfermedad de Alzheimer (Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217), activación de aducina (Fukata et al. J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548), y en la señalización de SREB (elemento de unión de respuesta a esterol) y sus efectos sobre el metabolismo de los lípidos (Lin et al. Circ. Res., 2003, 92, 1296-304).

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

renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, accidente cerebrovascular, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovario, cerebro y pulmón, y sus metástasis.

El documento WO 2001/64238 describe derivados de isoquinolina-5-sulfonamida opcionalmente sustituidos con un grupo heterocíclico unido a $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$, a $-(CH_2)_{0-6}-S-(CH_2)_{0-6}-$ o a $-(CH_2)_{0-6}$ útiles como agentes neuroprotectores.

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

El documento WO 2001/039726 describe genéricamente derivados de ciclohexilo sustituidos con -O-alquil(C_0-C_{10})-heteroarilo útiles para el tratamiento de infecciones microbianas.

El documento JP 10087629 A describe derivados de isoquinolina útiles para el tratamiento de enfermedades provocadas por Helicobacter pilori tales como, por ejemplo, gastritis, cáncer o úlcera. Los derivados de isoquinolina pueden estar sustituidos con OH en la posición 1 y preferiblemente están sustituidos en la posición 5 con X-[alquileno(C_1-C_6))]$_{0-1}$-Y en el que X puede ser oxígeno e Y puede ser un arilo o un grupo heterocíclico.

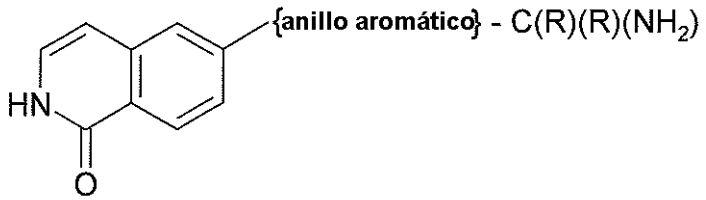
Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) describen la 6-benciloxi-isoquinolina para el tratamiento de infecciones provocadas por Helicobacter pilori.

El documento US 5.480.883 describe genéricamente como inhibidores del receptor de PDGF y/o EGF útiles para inhibir la proliferación celular, compuestos de la fórmula "Ar I - X - Ar II" en la que X puede ser $(CHR_1)m-Z-(CHR_1)n$, por ejemplo $Z-CH_2$, en donde Z puede ser O, R_1 es hidrógeno o alquilo, Ar I puede ser entre otros una isoquinolona opcionalmente sustituida y Ar II puede ser entre otros un sistema heterocíclico saturado monocíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido.

El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardiacas, apoplejía, insuficiencia cardiaca congestiva, etc., derivados de isoquinolona que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CReRf)_pOR^{43}$ en donde p puede ser cero y R^{43} es, por ejemplo, un resto cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con $NR^{51}R^{52}$, donde R^{51} y R^{52} pueden ser hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) etc.; o R43 es un grupo R81 definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.

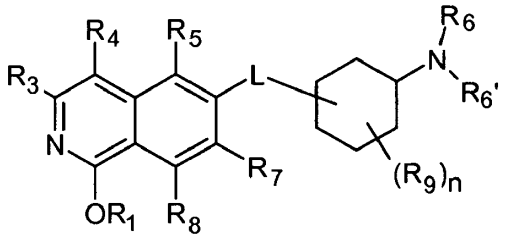
El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardiacas, apoplejía, insuficiencia cardiaca congestiva etc., derivados de isoquinolina que pueden estar sustituidos con hidroxilo en la posición 1 y que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CReRf)_pOR^{43}$ en donde p puede ser cero y R^{43} es, por ejemplo, un resto cicloalquilo(C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con $NR^{51}R^{52}$, en donde R^{51} y R^{52} pueden ser hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), etc.; o R43 es un grupo R81 definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.

El documento WO 2003/053330 (Ube) describe genéricamente derivados de isoquinolona de la fórmula



como inhibidores de la Rho cinasa.

El documento WO2007/012422 (Sanofi-Aventis) describe genéricamente derivados de isoquinolina e isoquinolona de la fórmula



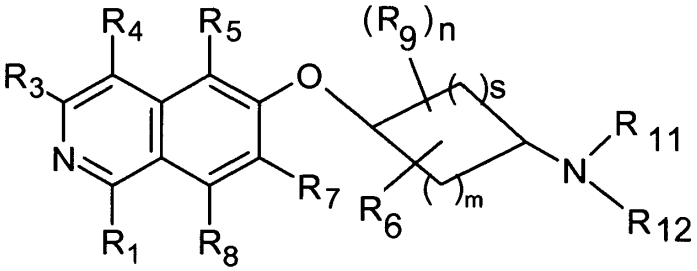
como inhibidores de la cinasa Rho.

Los documentos WO2008/077555 y WO 2008/077556 (Sanofi-Aventis) también describen derivados de isoquinolina e isoquinolinona sustituidos en posición 6 en calidad de inhibidores de Rho-cinasa.

Los documentos WO2007/039563 y WO 2008/020081 (Organon) describen derivados de isoquinolina sustituidos en posición 6 en calidad de inhibidores de Rho-cinasa.

A pesar de que se han descrito varios inhibidores de Rho-cinasa, sigue existiendo la necesidad de compuestos adicionales que sean útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por Rho-cinasa.

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



(I)

en la que

R_1 es OH;

R_3 es H, halógeno, CN, alquilo(C_1-C_6), OH, NH_2 o NHR';

R_4 es H, halógeno, hidroxi, CN, alquilo(C_1-C_6), R' o alquilen(C_1-C_6)-R';

R_5 es H, halógeno, CN, alquilo(C_1-C_6) o R';

R_7 es H, halógeno, CN, alquilo(C_1-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), R' o SO_2-NH_2;

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

R_6 es un alquileno(C_1-C_4) unido al anillo de cicloalquilo, en el que el alquileno(C_1-C_4) forma un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo de cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico,

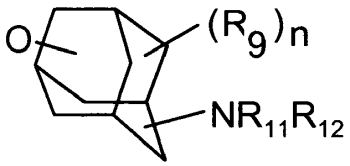
en donde en el sistema de anillo bicíclico uno o dos átomos de carbono están reemplazados por un grupo independientemente seleccionado de O, N-R_{13}, S, SO o SO_2;

o, si m y s son 2, m es 3 y s es 1, o m es 4 y s es 0,

R_6 es CH_2-CH-$(CH_2)_2$, el cual está unido con un CH_2 al anillo de cicloalquilo y los otros dos CH_2 están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo de cicloalquilo,

y, si m es 3 y s es 3,

R_6 son dos grupos metileno unidos a diferentes átomos de carbono del anillo de cicloalquilo, en donde los grupos metileno del grupo CH_2-CH-$(CH_2)_2$ están unidos a átomos de carbono del anillo de cicloalquilo y forman un sistema de adamantano de la fórmula



(XX)

en donde el átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier átomo de carbono secundario o terciario,

o R_6 junto con R_{11} y el átomo de N forman un heterocicloalquilo(C_3-C_8) que está conectado como un sistema de anillo espirocíclico al cicloalquilo;

en donde el sistema de anillo bicíclico o el sistema de adamantano o el sistema de anillo que contiene heterocicloalquilo(C_3-C_8) no está sustituido o está opcionalmente sustituido con R_9;

R_9 es

R',

OH,

halógeno,

alquilo(C_1-C_6);

O-alquilo(C_1-C_6),

alquileno(C_1-C_6)-R',

alquenilo(C_2-C_6),

alquinilo(C_2-C_6),

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

alquileno(C_1-C_6)-CH[R']$_2$,

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

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

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

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

alquilen(C_1-C_6)-C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$,

alquilen(C_1-C_6)-C(O)N[R']$_2$,

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

COOH,

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

C(O)OR'

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

C(O)R',

$CONH_2$,

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

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

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

C(O)NHR',

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

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

C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$,

C(O)-alquileno(C_1-C_6)-R', o

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

R_{11} es H

y R_{12} es

H,

cicloalquilo(C_3-C_8),

alquilo(C_1-C_6);

o

R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo(C_3-C_8);

R_{13} es H o alquilo(C_1-C_6);

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 1, 2, 3 ó 4;

s es 0, 1, 2 ó 3;

R' es

cicloalquilo(C_3-C_8),

heteroarilo (C_5-C_{10}),

heterocicloalquilo(C_3-C_8),

arilo (C_6-C_{10});

en donde en los restos R_3 a R_{13} alquilo o alquileno está no sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, N(CH_3)$_2$, C(O)NH2, C(O)$NHCH_3$ o C(O)N(CH_3)$_2$ o halógeno;

en donde en los restos R_3 a R_{13} cicloalquilo o heterocicloalquilo está no sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo(C_1-C_6), halógeno, OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, N(CH_3)$_2$, C(O)NH2, C(O)$NHCH_3$ o C(O)N(CH_3)$_2$;

en donde en los restos R_3 a R_{13} arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están no sustituidos o están opcionalmente sustituidos, una o más veces, con un grupo independientemente seleccionado de halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo(C_1-C_6), C(O)NH_2, C(O)NHalquilo(C_1-C_6), C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-NHalquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NHalquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, SF_5,

C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-arilo(C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo(C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo(C_3-C_8), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6)], arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_{10}), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8) O-alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heeterocicloalquilo(C_3-C_8), sus formas estereoisoméricas y/o tautómeras y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento. También se refiere al uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por Rho-cinasa, tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis o desarrollo y progresión de cánceres. La invención se refiere, además, a un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro objeto de la presente invención es un método para producir un compuesto de fórmula (I).

El término alquilo, tal como se emplea en alquilo(C_1-C_2), alquilo(C_1-C_4) o alquilo(C_1-C_6) y los correspondientes sustituyentes alquileno, se entienden como un residuo hidrocarburo que puede ser lineal, es decir de cadena recta, o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, respectivamente. Esto también se aplica si un grupo alquilo se presenta como un sustituyente en otro grupo, por ejemplo, en un grupo alcoxi (O-alquilo), S-alquilo o un grupo -O-alquilen(C_1-C_6)-O-, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo arilalquilo. Son ejemplos de grupos alquilo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo y los n-isómeros de todos estos grupos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. Los grupos alquilo o alquileno pueden estar opcionalmente halogenados una o más veces, por ejemplo los grupos alquilo pueden estar fluorados, por ejemplo perfluorados. Los ejemplos de grupos alquilo halogenados son CH_2F, CHF_2, CF_3 y CH_2CF_3, OCF_3, SCF_3, o -O-$(CF_2)_2$-O-.

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

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

Halógeno significa fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

La expresión heteroalquilo(C_1-C_8) o los correspondientes sustituyentes heteroalquileno(C_1-C_8) se entienden como grupos alquilo(C_1-C_8) o alquileno(C_1-C_8) en los que por lo menos un átomo de carbono, preferiblemente uno o dos átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de carbono, se reemplaza por un grupo seleccionado entre O, NH o S y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El heteroátomo puede estar reemplazado en cualquier posición del grupo alquilo o alquileno. Los ejemplos de grupos heteroalquilo(C_1-C_8) incluyen $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_2-CH_3$, $-CH_2-N(CH_2-CH_3)_2$ $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3$, $-CH_2-O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ o $O-CH_2-CH_3$.

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

Un grupo arilo (C_6-C_{10}) significa un anillo aromático o un sistema de anillos que comprende dos anillos aromáticos que están condensados o unidos, o que comprende dos anillos aromáticos condensados en los que un anillo está saturado o parcialmente saturado, es decir, contiene por lo menos un enlace sencillo C-C, por ejemplo un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa o beta-tetralon-, indanilo o indan--1-on-ilo. Un grupo arilo (C_6-C_{10}) preferido es fenilo.

Un grupo heterocicloalquilo(C_3-C_8) significa un sistema de anillos de carbono monocíclico saturado (no contiene dobles enlaces) que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos en el anillo, en que uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o combinaciones de diferentes heteroátomos. Los residuos heterocicloalquilo pueden estar enlazados en cualquier posición, por ejemplo en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. También se incluyen los correspondientes N-óxidos, sulfóxidos o sulfonas de estos compuestos.

Ejemplos de grupos heterocicloalquilo(C_3-C_8) son oxiranilo, oxetanilo, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, por ejemplo 1,3-dioxolanilo, dioxanilo, por ejemplo 1,4-dioxanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, triazolidinilo, hexahidropirimidinilo, piperazinilo, triazinanilo, por ejemplo, 1,3,5-triazinanilo, 1,2,3-triazinanilo ó 1,2,4-triazinanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, ditiolanilo, por ejemplo 1,3-ditiolanilo, ditianilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxatiolanilo, por ejemplo 1,3-oxatiolanilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, diazepanilo, por ejemplo 1,4-diazepanilo.

Un grupo heterocicloalquilo(C_3-C_8) preferido es morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo.

Un grupo heteroarilo (C_5-C_{10}) se refiere a un sistema de anillos mono- o bicíclicos en el que uno o más átomos de carbono pueden reemplazarse por uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o combinaciones de diferentes heteroátomos. Los residuos heteroarilo pueden estar enlazados en cualquier posición, por ejemplo en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. Grupos heteroarilo (C_5-C_{10}) pueden ser (1) un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos aromáticos o (2) un sistema de anillos bicíclicos, en donde un anillo es aromático y el segundo anillo está al menos parcialmente saturado.

También se incluyen los correspondientes N-óxidos, sulfóxidos o sulfonas de estos compuestos.

Grupos heteroarilo(C_5-C_{10}) adecuados son benzimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, azaindolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, benztriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, cromanilo, cromenilo, naftiridinilo, pftalacinilo, piridoimidazolilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, furilo, furazanilo, tienilo, imidazolilo, imidazolinilo, 1H-indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolinilo, pirrolilo,1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo.

Piridilo se refiere a 2-, 3- y 4-piridilo. Tienilo representa 2- y 3-tienilo. Furilo se refiere a 2- y 3-furilo. También se incluyen los N-óxidos correspondientes de estos compuestos, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- o 4-piridilo.

Las sustituciones en residuos heteroarilo (C_5-C_{10}) pueden darse sobre átomos de carbono libres o sobre átomos de nitrógeno.

Los ejemplos preferidos de residuos heteroarilo (C_5-C_{10}) son benzofurilo, quinolinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tetrazolilo.

Un heteroarilo (C_5-C_{10}) preferido es un grupo heteroarilo (C_5-C_6). Los residuos heteroarilo (C_5-C_6) preferidos son furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo. Los ejemplos preferidos de residuos heteroarilo (C_5-C_6)preferidos son 2 ó 3-tienilo, 2 ó 3-furilo, 1, 2 ó 3-pirrolilo, 1, 2, 4 ó 5-imidazolilo, 1, 3, 4 ó 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó -5-ilo, 2, 4 ó 5-oxazolilo, 3, 4 ó 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2- ó -5-ilo, 2, 4 ó 5-tiazolilo, 3, 4 ó 5-isotiazolilo, 2, 3 ó 4-piridilo, 2, 4, 5 ó 6-pirimidinilo, 3 ó 4-piridazinilo, o pirazinilo.

En los residuos R_3 a R_{13} los residuos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están no sustituidos o, si no se especifica de otro modo, están opcionalmente sustituidos, una o más veces, preferiblemente una a tres veces con un grupo independientemente seleccionado de

halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo(C_1-C_6), C(O)NH_2, C(O)NHalquilo(C_1-C_6), C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-NHalquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NHalquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, SF_5,

C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-arilo(C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo(C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo(C_3-C_8), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6)], arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_{10}), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8) O-alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8);

Sustituyentes preferidos para grupos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) son OH, alquilo(C_1-C_4), O-alquilo(C_1-C_4), O-fenilo, fenilo, C(O)O-alquilo(C_1-C_6), C(O)OH, C(O)-alquilo(C_1-C_4), halógeno, NO_2, SO_2NH_2, CN, SO_2-alquilo(C_1-C_4), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-SO_2-alquilo(C_1-C_4), NH_2, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_4)-OH, C(O)N[alquilo(C_1-C_4)]$_2$, CONHalquilo(C_1-C_6), C(O)NH_2, N[alquilo(C_1-C_4)]$_2$, alquileno(C_1-C_4)-N[alquilo(C_1-C_4)]$_2$, alquileno(C_1-C_4)-O-alquilo(C_1-C_4), heteroarilo (C_5-C_6), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquileno(C_1-C_4)-

arilo (C_6-C_{10}), en donde el arilo (C_6-C_{10}) puede estar sustituido, adicionalmente una a tres veces, preferiblemente una vez, con halógeno, alquilo(C_1-C_4), O-alquilo(C_1-C_4), alquileno(C_1-C_4)-O-alquilo(C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), O-alquileno(C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), o puede estar vecinalmente sustituido con un grupo O-alquileno(C_1-C_4)-O, en que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están fijados los átomos de oxígeno.

Los sustituyentes más preferidos para arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) son OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_4), C(O)-alquilo(C_1-C_4), C(O)-O-alquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), O-alquilo(C_1-C_4), $CONH_2$, SO_2-NH_2, SO_2-alquilo(C_1-C_4) o SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_4)]$_2$, alquilen(C_1-C_4)-fenilo, alquilen(C_1-C_4)-O-alquilo(C_1-C_4) o heteroarilo (C_5-C_6), donde el fenilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno a tres, preferiblemente una vez, por OH, halógeno, alquilo(C_1-C_4) o O-alquilo(C_1-C_4).

Los sustituyentes incluso más preferidos para arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10})son OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_4) especialmente NH-C(O)-CH_3, C(O)-alquilo(C_1-C_4) especialmente C(O)-CH_3, C(O)-O-alquilo(C_1-C_4) especialmente C(O)-OCH_3, alquilo(C_1-C_4) especialmente CH_3 o CF_3, O-alquilo(C_1-C_4) especialmente O-CH_3, CONH2, SO_2-NH_2, SO_2-alquilo(C_1-C_4) especialmente SO_2-CH_3 o SO_2-CF_3; o SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_4)]$_2$ especialmente SO_2-N=CH-N[$(CH_3)_2$,

donde el fenilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, por OH, halógeno, alquilo(C_1-C_4) u O-alquilo(C_1-C_4).

Los sustituyentes más especialmente preferidos para grupos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) son OH, CN, alquilo(C_1-C_4), especialmente CH_3 o CF_3, O-alquilo(C_1-C_4), especialmente O-CH_3, halógeno o fenilo, donde el fenilo puede estar además sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, por OH, halógeno, alquilo(C_1-C_4), especialmente CH_3 o CF_3, o O-alquilo(C_1-C_4), especialmente O-CH_3.

Sustituyentes los más preferidos para grupos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) son OH, CN, halógeno, alquilo(C_1-C_4), en especial CH_3 o CF_3, Oalquilo(C_1-C_4), en especial O-CH_3, o halógeno.

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

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

En los restos R_3 a R_{13} un alquilo o alquileno no está sustituido o, si no se especifica de otro modo, está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno. Si está sustituido, el alquilo o alquileno está preferiblemente sustituido de una a tres veces con halógeno seleccionado entre cloro o bromo pero puede estar sustituido una o más veces con flúor, por ejemplo, estando fluorado. Preferiblemente, el halógeno es fluoro. Preferiblemente, alquileno no está halogenado. Más preferiblemente, un grupo alquilo o alquileno no está halogenado.

En los restos R_3 a R_{13} alquilo o alquileno no está sustituido o, si no se especifica de otro modo, está opcionalmente sustituido una o más veces con un grupo seleccionado independientemente de OH, OCH_3, COOH, $COOCH_3$, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ o $CON(CH_3)_2$. Si está sustituido, el número de sustituyentes está preferiblemente entre 1, 2, 3 ó 4, más preferiblemente 1 ó 2, prefiriéndose aún más 1. Preferiblemente, un alquileno no está sustituido por uno de estos grupos. Más preferiblemente, un alquilo o alquileno no está sustituido por uno de estos grupos. Preferiblemente, alquilo o alquileno en R_3, R_4, R_5, R_7 y R_8 no están sustituidos. En una realización adicional, alquilo o alquileno en R_4, R_5, R_7 y R_8 a R_{14} no está sustituido con uno de estos grupos.

En los restos R_3 a R_{13} cicloalquilo o heterocicloalquilo no está sustituido o, si no se especifica de otro modo, está opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo(C_1-C_6), halógeno, OH, OCH_3, COOH, $COOCH_3$, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, CONH2, $CONHCH_3$ o $CON(CH_3)_2$.

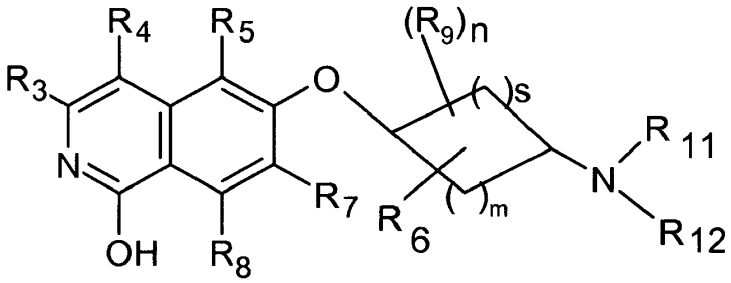
Si está sustituido, el número de sustituyentes está preferiblemente entre 1, 2, 3 ó 4, más preferiblemente 1 ó 2, prefiriéndose aún más 1. Preferiblemente, cicloalquilo o heterocicloalquilo en R_3, R_4, R_5, R_7 y R_9 no están sustituidos. En una realización adicional, cicloalquilo o heterocicloalquilo en R_3 a R_{13} no está sustituido. En una realización preferida, un heterocicloalquilo no está sustituido. En otra realización, cicloalquilo no está sustituido.

Los sustituyentes generales y preferidos de grupos arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}, heterocicloalquilo(C_3-C_8) y cicloalquilo(C_3-C_8), según se definen antes, se pueden combinar con las definiciones generales y preferidas de R_1,

R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}, R_{12}, R_{13}, n, s, m, p y L según se describe en las realizaciones siguientes de un compuesto de fórmula (I).

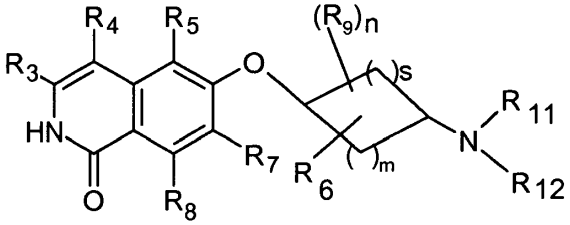
Las siguientes realizaciones de un compuesto de fórmula (I) se caracterizan adicionalmente y son parte de la presente invención.

En otra realización de la presente invención, R_1 es OH y el compuesto se caracteriza por la fórmula (IIIa)



(IIIa)

El derivado de isoquinolina de fórmula (I), en la que R_1 es OH, incluye el derivado de 1-isoquinolona tautomérico correspondiente que se caracteriza por la fórmula (IIIb)



(IIIb)

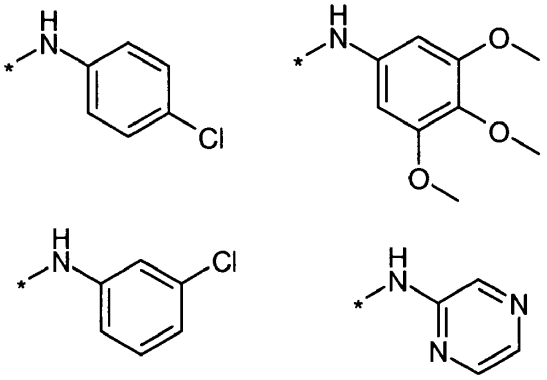
Esta forma tautomérica también es una realización de la presente invención.

Las siguientes realizaciones adicionales se refieren igualmente a los compuestos de fórmula (I), (IIIa) y (IIIb).

En una realización, R_3 es preferiblemente H, halógeno, alquilo(C_1-C_6) o NH-R'.

En otra realización más preferida, R_3 es H, halógeno, NH-heteroarilo (C_5-C_6) no sustituido o sustituido, NH-heterocicloalquilo(C_3-C_8) no sustituido o sustituido, o NH-fenilo no sustituido. En una realización incluso más preferida, R_3 es NH-heteroarilo (C_5-C_6)sustituido o no sustituido que contiene uno o más átomos N, o NH-fenilo sustituido o no sustituido. En la realización más preferida, R_3 es H.

Los ejemplos de sustituyentes NHR' en R_3 son



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

En una realización preferida, R_4 es H, halógeno, alquilo(C_1-C_6) o alquil(C_1-C_2)-fenilo. En una realización más preferida, R_4 es H, halógeno o alquilo(C_1-C_4) no sustituido o sustituido o alquil(C_1-C_2)-fenilo, preferiblemente alquilo(C_1-C_4) no sustituido o alquil(C_1-C_2)-fenilo. Lo más preferiblemente, R_4 es H.

En una realización preferida, R_5 es H, CN, halógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o no sustituido, arilo (C_6-C_{10}) sustituido o no sustituido, o heteroarilo (C_5-C_{10}) sustituido o no sustituido. Los ejemplos de R_5 son hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, fenilo, tienilo o piridilo, nitrilo, (p-metoxi)-fenilo, N-anilina, ciclopropilo, tetrazol, 4-metoxi-anilina. En una realización más preferida, alquilo(C_1- C_6), arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_{10}) no están sustituidos. En una realización incluso más preferida, R_5 es H, halógeno, metilo, etilo, fenilo, tienilo o piridilo, más específicamente H, halógeno, metilo o etilo. Lo más preferiblemente, R_5 es H.

En una realización preferida, R_7 es H, halógeno, nitrilo, alquilo(C_1-C_6) sustituido o no sustituido, O-alquilo(C_1-C_6) sustituido o no sustituido o R' sustituido o no sustituido. En una realización más preferida, R_7 es H, halógeno, nitrilo, alquilo(C_1-C_4) sustituido o no sustituido, O-alquilo(C_1-C_4) sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo (C_5-C_6) sustituido o no sustituido o cicloalquilo(C_3-C_6) sustituido o no sustituido. Preferiblemente, alquilo(C_1-C_6), fenilo o heteroarilo (C_5-C_6) no están sustituidos.

En una realización incluso más preferida, R_7 es H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, fenilo, nitrilo ciclopropilo o tienilo. Más preferiblemente, R_7 es H, fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi, en particular H o cloro. Aún más preferiblemente, R_7 es cloro.

En una realización preferida, R_8 es H, Cl, F, metilo o etilo. En una realización más preferida, R_8 es H.

En una realización preferida, R_9 es R', OH, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-R', alquenilo(C_2-C_6), alquileno(C_1-C_6)-C(O)NH-R', alquilen(C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo(C_1-C_6), COOH, $CONH_2$, C(O)NH-alquilo(C_1-C_6), C(O)NHR', C(O)-NH-alquinilo(C_1-C_6), C(O)-NH-alquileno(C_1-C_6)-R', o C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$; donde alquilo, alquileno y R' no están sustituidos o están sustituidos.

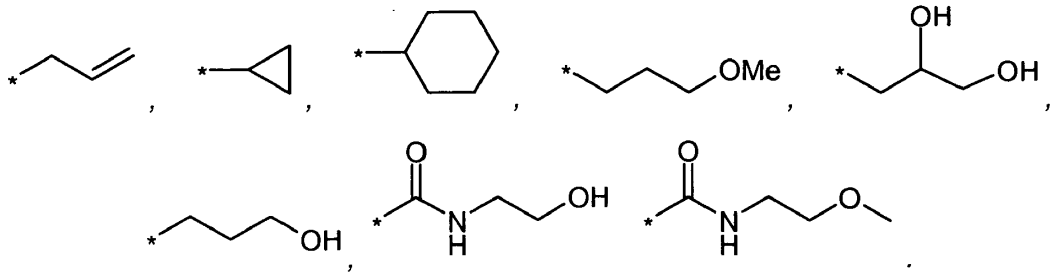
En una realización más preferida, R_9 es OH, halógeno, alquilo(C_1-C_6), R', alquileno(C_1-C_6)-R', alquenilo (C_2-C_6), COOH, $CONH_2$, C(O)NH-alquilo(C_1-C_6), C(O)NHR' o C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, en donde alquilo, alquileno y R' están no sustituidos o sustituidos.

Más preferiblemente, R_9 es OH, halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), COOH, $CONH_2$, O-CH_3, fenilo, heteroarilo (C_5-C_6), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquileno(C_1-C_2)-fenilo, cicloalquilo(C_3-C_8), en donde alquilo, fenilo, cicloalquilo(C_3-C_8), heteroarilo (C_5-C_6) o heterocicloalquilo(C_3-C_8) no está sustituido o sustituido. Incluso más preferiblemente, R_9 es OH, halógeno, alquilo(C_1-C_6), COOH, $CONH_2$, O-CH_3, fenilo, alquilen(C_1-C_2)-fenilo, cicloalquilo(C_3-C_8), en donde alquilo, fenilo o cicloalquilo(C_3-C_8) está no sustituido o sustituido.

Lo más preferido, R_9 es alilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, isopropiloximetileno, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo o bencilo.

R_2 puede unirse a cualquier átomo de carbono del anillo, incluyendo la posición en la que está unido el grupo enlazador L.

Como ejemplos de estas realizaciones, R_9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo,



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

R_{11} es H y

R_{12} es H, alquilo(C_1-C_6) o cicloalquilo(C_3-C_8), en donde alquilo(C_1-C_6) o cicloalquilo(C_3-C_8) están no sustituidos o sustituidos, preferiblemente están no sustituidos.

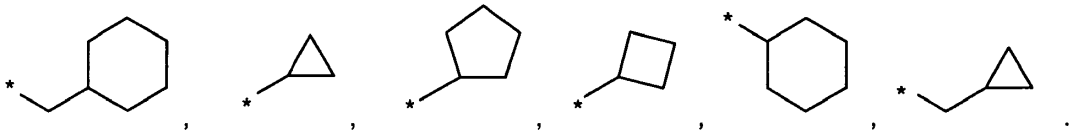
En una realización adicional, R_{11} es H y

R_{12} es H, alquilo(C_1-C_6) o cicloalquilo(C_3-C_8),

donde alquilo(C_1-C_6) o cicloalquilo(C_3-C_8) no están sustituidos.

Lo más preferido, R_{11} y R_{12} son H.

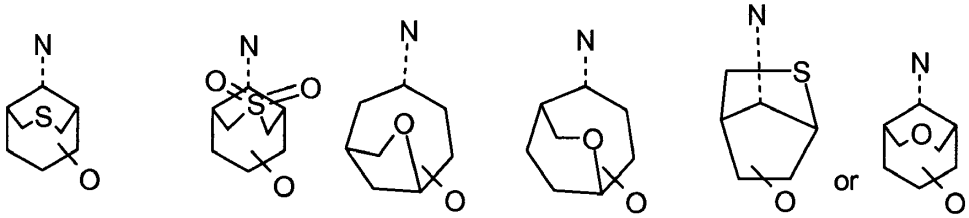
Como ejemplos de las realizaciones anteriormente mencionadas, R_{12} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-metil-butilo, 2-metil-propilo, butilo, pentilo, 3,3,3-trifuoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en



El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta con el átomo de N de la amina.

En una realización, R_{13} es H o alquilo(C_1-C_6), que está no sustituido o está opcionalmente sustituido, más preferiblemente R_{13} es H o alquilo(C_1-C_4), lo más preferiblemente es H. Preferiblemente, el alquilo no está sustituido.

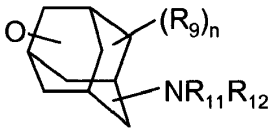
En una realización de un compuesto de fórmula (I), el biciclo formado con R_6 se selecciona del grupo de



que no está sustituido o está opcionalmente sustituido con R_9.

(la línea de puntos con el N indica la posición del resto $NR_{11}R_{12}$)

En otra realización de un compuesto de fórmula (I), el adamantano formado con R_6 se selecciona del grupo de

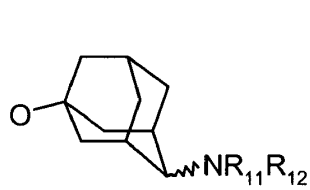


(XX)

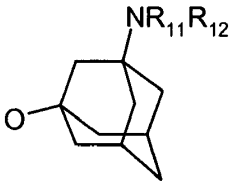
que no está sustituido o está opcionalmente sustituido con restos R_9.

Preferiblemente, el biciclo o adamantano no está sustituido (n es 0).

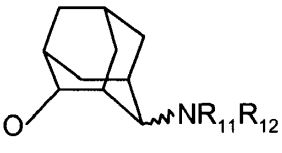
En una realización, el adamantano formado tiene la siguiente estructura



(XXa),



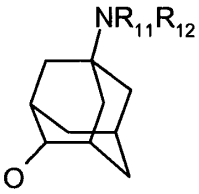
(XXb)



(XXc),

(XXd)

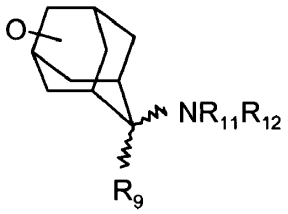
o



(XXe)

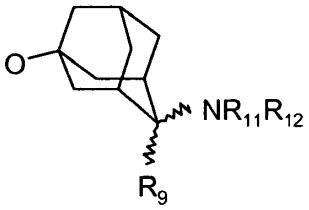
que no está sustituido o está opcionalmente sustituido con restos R_9.

Una realización preferida del adamantano formado con R_6 es un resto que tiene la fórmula

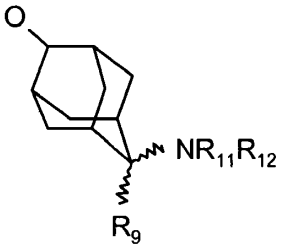


(XXI)

Realizaciones particulares de este resto son de la fórmula

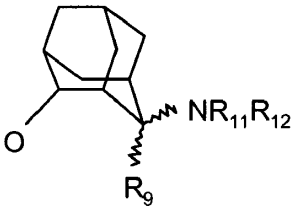


(XXIa),



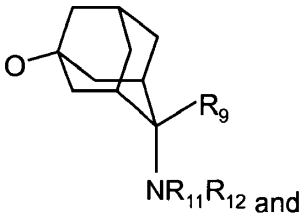
(XXIb)

o

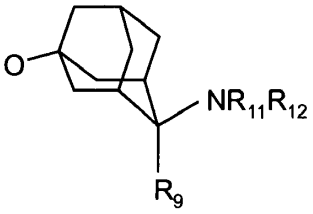


(XXIc).

Los isómeros cis y trans en los restos adamantano tales como, por ejemplo, en las estructuras



and

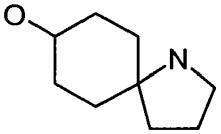


están incluidos.

En otra realización, R_6junto con R_{11} o R_{12} y el átomo de N forman un heterocicloalquilo(C_3-C_8) que está conectado en forma de un sistema de anillo espirocíclico al resto cicloalquilo

en donde dicho sistema de anillos está no sustituido o está opcionalmente sustituido con restos R_9;

Ejemplos de restos formados por R_6 y R_{11} son



.

En una realización, m es 2 y s es 2. En otra realización, m es 3 y s es 1.

En una realización adicional, m es 2 y s es 1. Incluso en otra realización, m es 3 y s es 0. Incluso en otra realización, m es 4 y s es 0.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), n es 0, 1 ó 2. Más preferiblemente, n es 0 ó 1. Lo más preferiblemente, n es 0.

En otra realización, L es $O(CH_2)p$. En otra realización, L es $S(CH_2)p$, $S(O)(CH_2)p$ o $SO_2(CH_2)p$. En otra realización, L es $NH(CH_2)p$, $N[alquilo(C_1-C_6)](CH_2)p$, $N[cicloalquil(C_3-C_6)](CH_2)p$, $N[alquilen(C_1-C_3)-aril](CH_2)p$ o $N[alquilen(C_1-C_3)-heteroaril\ (C_5-C_6)](CH_2)p$ prefiriéndose más $NH(CH_2)p$, $N-alquil(C_1-C_6)-(CH_2)p$. Un $N-alquilo(C_1-C_6)$ preferido es $N-alquilo(C_1-C_4)$, más preferiblemente, NCH_3 o NCH_2CH_3, siendo más preferido NCH_3. En una realización preferida, L es $O(CH_2)p$. En otra realización preferida, L es $S(CH_2)p$. En otra realización preferida, L es $NH(CH_2)p$. Lo más preferiblemente, L es O, S o NH, prefiriéndose especialmente O.

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

Más preferiblemente, L es O, S o NH, preferiblemente L es O.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) independientemente seleccionado del grupo que consiste en

6-(4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-alil-4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-amino-4-propil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-amino-4-metil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-amino-4-fenil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-amino-4-ciclopropil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-bencilamino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(3-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

6-{[(7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-{[(-7-amino-3-tiabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-{[(7-amino-3-(dioxo-tia)biciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,3-dióxido, o

6-(1-aza-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

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

En una realización adicional, un compuesto de fórmula (I) se selecciona el grupo que consiste en

cis-6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-{[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-{[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-{[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-tiabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-{[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-tiabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, y

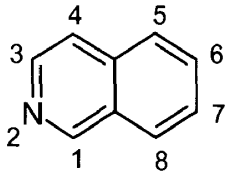
6-{[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-(dioxo-tia)biciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,3-dióxido,

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

En cualesquiera realizaciones de la presente invención uno o más o todos los grupos contenidos en los compuestos de fórmula (I) pueden, independientemente unos de otros, tener cualquiera de las definiciones preferidas, más preferidas o las más preferidas de los grupos especificados anteriormente o cualquiera o alguna de las denotaciones especificas que están comprendidas por las definiciones de los grupos y especificadas anteriormente, siendo todas las combinaciones de las definiciones preferidas, más preferidas o las más preferidas y/o denotaciones específicas un objeto de la presente invención. Además, con respecto a todas las realizaciones preferidas, la invención incluye

los compuestos de la fórmula (I) en todas las formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en todas las proporciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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



Los términos isoquinolona e isoquinolinona se utilizan como sinónimos.

Todas las referencias a “compuesto(s) de fórmula (I)” en la presente memoria se refieren a compuesto(s) de la fórmula (I), (II) (IIIa), (IIIb) y (IV) como se ha descrito anteriormente, y a sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o a sus formas estereoisoméricas, polimorfos y solvatos. También se incluyen derivados fisiológicamente funcionales como se describen en este documento.

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

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

La presente invención también incluye derivados fisiológicamente funcionales de un compuesto de fórmula (I). Un derivado fisiológicamente funcional como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula (I) de la invención, por ejemplo un N-óxido, que tras la administración a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano, es capaz de formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo del mismo.

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen profármacos de los compuestos de la invención, tal como se describe, por ejemplo, en H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Dichos profármacos pueden metabolizarse in vivo para dar un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser o no ser activos por sí mismos.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como sus formas estereoisoméricas, que incluyen racematos, mezclas enantioméricamente enriquecidas, enantiómeros puros y diastereómeros y mezclas de los mismos en cualquier relación.

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

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

La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y/o a sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como agentes farmacéuticos (o medicamentos), al uso de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para la producción de agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o

prevención de enfermedades asociadas con la Rho-cinasa y/o la fosforilación mediada por la Rho-cinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, es decir, para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y diabética, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón y sus metástasis.

En otra realización, la invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasmo cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, restenosis de los vasos sanguíneos o desarrollo y progresión de cáncer.

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

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

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

Además de los ingredientes activos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y de sustancias de soporte, las preparaciones farmacéuticas pueden contener uno o más aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saporíferos, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En caso de que una preparación farmacéutica contenga dos o más compuestos de la fórmula (I), la selección de los compuestos individuales puede tener como objetivo un perfil farmacológico global específico de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una duración de acción más corta se puede combinar con un compuesto de acción prolongada de menor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de sustituyentes en los compuestos de la fórmula (I) permite mucho control sobre las propiedades biológicas y fisico-químicas de los compuestos y de este modo permite la selección de tales compuestos deseados. Asimismo, además de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más ingredientes terapéutica o profilácticamente activos distintos.

Cuando se utilizan los compuestos de la fórmula (I) la dosis puede variar dentro de límites amplios y, como es habitual y es conocido por el médico, debe ser apropiada para las dolencias individuales en cada caso particular. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a ser tratada, del modo y programa de administración, de si la afección tratada es una afección aguda o crónica o de si se realiza una profilaxis. Se puede establecer una dosificación apropiada empleando métodos clínicos bien conocidos en la técnica médica. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pesa aproximadamente 75 kg es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias administraciones, por ejemplo en 2, 3 ó 4 administraciones separadas. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

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

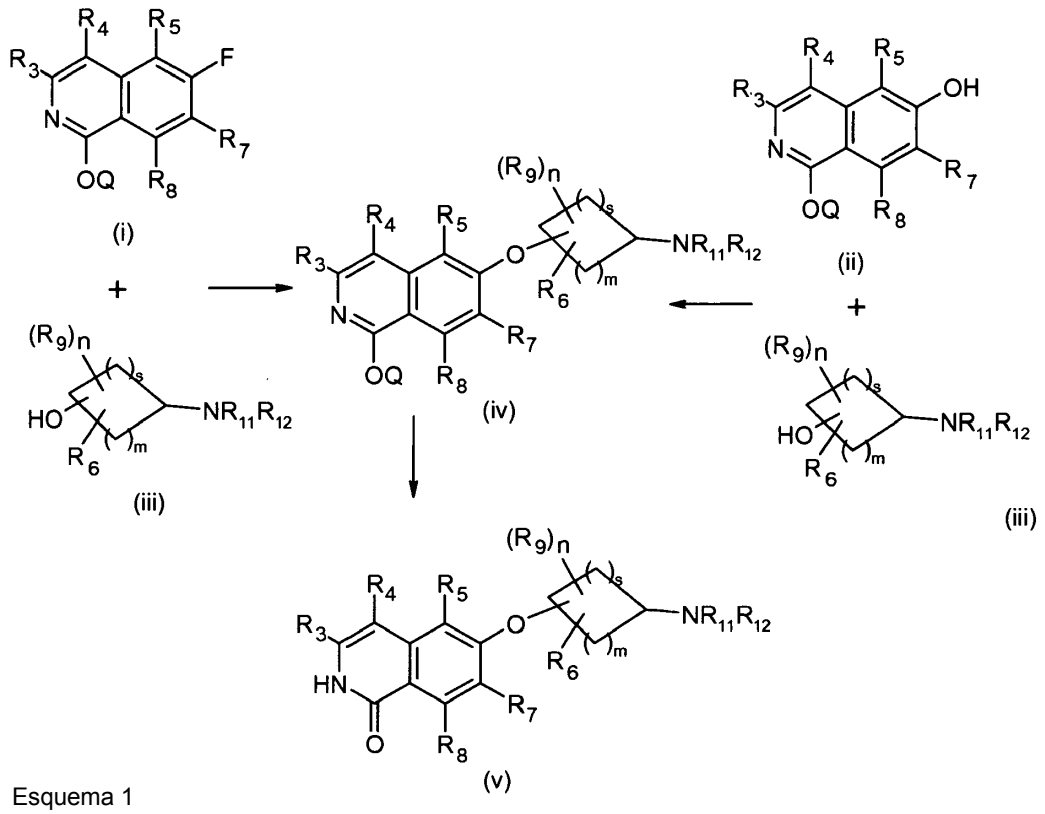
Los compuestos de fórmula (I) pueden elaborarse de la siguiente manera:

Compuestos de la fórmula general (I) se pueden ensamblar a partir de un resto isoquinolina adecuadamente sustituido y un resto cicloalquil-amina adecuadamente sustituido.

Las isoquinolinas e isoquinolonas como (i) o (ii), que portan un residuo útil para acoplamiento en la posición 6, se pueden obtener mediante una amplia diversidad de métodos, por ejemplo revisados en Alvarez et al. Science of Synthesis 2005, 15, 661-838 y 839-906 y referencias allí citadas. Las isoquinolinas pueden también convertirse en isoquinolonas por los métodos descritos en la bibliografía, p. ej., en el documento WO 2007/012421 o en el documento WO 2007/012422, como conversión de una isoquinolina adecuada en el correspondiente N-óxido con un agente oxidante como peróxido de hidrógeno o ácido metacloroperbenzoico y posterior conversión al correspondiente derivado 1-cloro mediante un agente de cloración como oxicloruro de fósforo, seguido de desplazamiento del cloro por un alcohol bajo condiciones básicas, como metóxido de sodio en metanol o conversión a la correspondiente 2H-isoquinolona, por ejemplo mediante tratamiento con acetato de amonio en ácido acético a temperatura elevada. Se ha de entender que el grupo hidroxilo en la posición 6 de (ii) puede liberarse en una etapa adecuada de la síntesis, p. ej. a partir del tratamiento de un derivado 6-metoxi correspondiente con ácidos de lewis como cloruro de aluminio o tribromuro de boro. Se entiende también que las 2H-isoquinolonas pueden convertirse en 1-alcoxi isoquinolonas adecuadamente protegidas mediante una diversidad de métodos, p. ej., tratamiento de las correspondientes 2H-isoquinolonas con agentes alquilantes como bromuro de bencilo o yoduro de metilo en presencia de una base adecuada como carbonato de plata o trietilamina en un disolvente adecuado como tolueno o THF, o conversión de dichas 2H-isoquinolonas en sus derivados 1-cloro por tratamiento con un agente clorante como oxicloruro de fósforo, seguido de desplazamiento del cloro por un alcohol, p. ej., bajo condiciones básicas como metóxido de sodio en metanol. Se ha de entender que los residuos R_3, R_4, R_5, R_7 y/o R_8 pueden o bien incorporarse en los materiales de partida para la síntesis de la respectiva isoquinolina o isoquinolona o introducirse en una etapa posterior adecuada, p. ej., por halogenación, como bromación o cloración y posterior reemplazo de dicho halógeno a través de métodos con precedentes en la bibliografía, por ejemplo acoplamientos Suzuki o Hartwig Buchwald, usando catalizadores y reactivos de acoplamiento adecuados, como ácidos borónicos, aminas o anilinas.

Una posible síntesis de una isoquinolinona (v) sustituida con cicloalquilamina se describe a continuación de una manera a modo de ejemplo, pero no limita la presente invención.

Las isoquinolinonas sustituidas con cicloalquilamina (por ejemplo compuesto v) se pueden sintetizar a través de una diversidad de métodos. El siguiente esquema general 1 ilustra algunas de las posibles formas de acceder a las isoquinolinonas.



Esquema 1

6-fluoro-isoquinolonas (i), por ejemplo sustituidas con R_3, R_4, R_5, R_7 y/o R_8 que son por ejemplo, independientemente uno de otro, sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo, alcoxi o haluro, se pueden hacer reaccionar con amino-alcoholes sustituidos con R_{11} / R_{12} adecuados, en donde R_{11} / R_{12} son, independientemente uno de otro, por ejemplo hidrógeno, alquilo o un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc o Cbz, en presencia de una base, tal como DBU, carbonato de cesio o hidruro de sodio, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y 100 C, para dar los correspondientes derivados (iv). Opcionalmente, esta conversión puede haberse realizado ya en etapas anteriores de la síntesis (por ejemplo, haciendo reaccionar un intermedio adecuado). Se entiende que esto puede requerir en algunos casos protección de isoquinolonas no protegidas sobre el nitrógeno u oxígeno del resto isoquinolona por métodos adecuados, tal como reacción con haluros de alquilo o bencilo adecuadamente sustituidos en presencia de una base.

Alternativamente, los aminoalcoholes se pueden acoplar a 6-hidroxi-isoquinolonas, tales como (ii), bajo inversión del centro de carbono portador de hidroxilo de compuestos tales como (iii), protegidos con un grupo protector Q adecuado o desprotegido, a través de una reacción de Mitsunobu, utilizando trifenilfosfina y dialquilazodicarboxilatos, tales como dietilazodicarboxilato o diisopropilazodicarboxilato en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, o tolueno. Los productos tales como (iv) obtenidos por estos métodos pueden liberarse para dar compuestos de tipo (V) o, si está presente una funcionalidad amino adecuada, se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas adecuadas en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado y en presencia de un agente de eliminación de agua, tal como, tamices moleculares o un ortoéster adecuado. Este grupo amino puede tener que liberarse en una etapa inicial, por ejemplo mediante la retirada ácida de grupos Boc. Además, un grupo amino puede acilarse haciéndolo reaccionar con un cloruro de ácido adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina o base de Hünig, o haciéndolo reaccionar con un ácido carboxílico adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina o base de Hünig, y un reactivo de acoplamiento tal como EDC, PyBOP o TOTU.

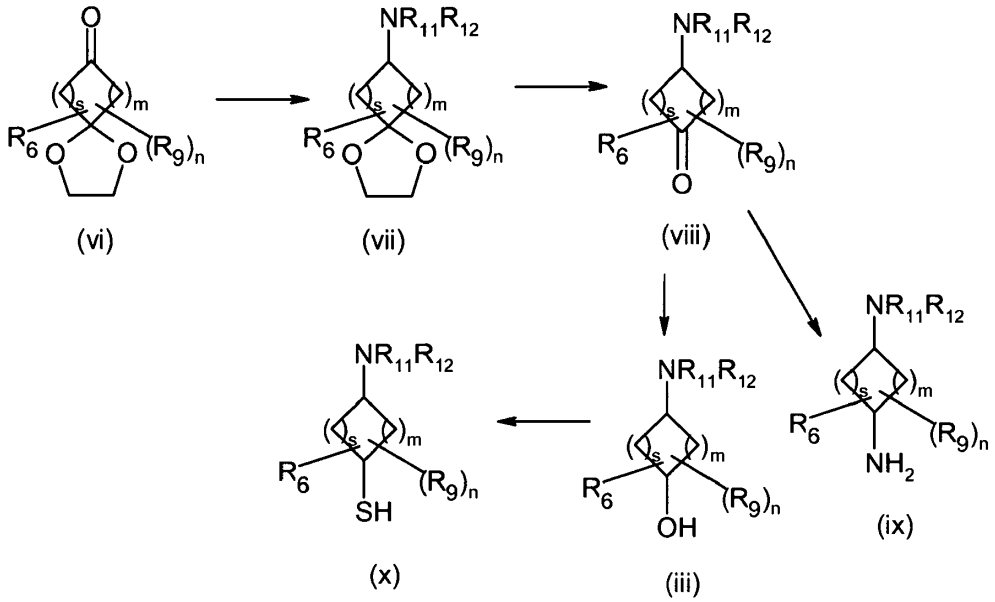
En caso de uso de isoquinolonas protegidas, se requiere la escisión de los grupos de protección usados para liberar la isoquinolona deseada (v). Esta liberación, sin embargo, puede realizarse antes o después de la etapa de aminación reductora, dependiendo de la naturaleza del aldehído/cetona usado y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

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

Los restos de cicloalquilamina, tales como, por ejemplo, (iii) se pueden sintetizar a través de una diversidad de métodos. Los siguientes esquemas generales ilustran algunas rutas posibles para obtener las aminas, pero sin limitar la presente invención. Está dentro de la capacidad del experto en la técnica reemplazar los compuestos ilustrativos que se muestran en los esquemas y el reactivo ilustrativo expuesto en el texto por compuestos o reactivos apropiados, u omitir o añadir etapas sintéticas cuando corresponda.

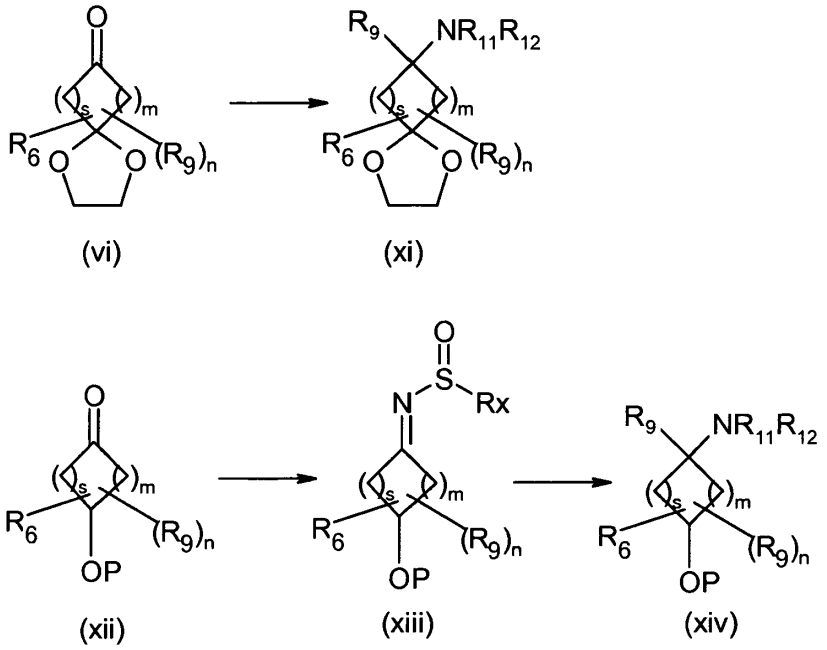
La síntesis de un cicloalquil-aminoalcohol (iii) se describe a modo de ejemplo en el esquema 2, pero no limita el alcance de los sustituyentes en la presente invención.

Se puede acceder a un resto cicloalquilamina (iii), por ejemplo a partir de una dicetona adecuada, que está mono-cetalizada, para dar un compuesto (vi) mediante tratamiento con un diol adecuado, tal como etilenglicol, en presencia de un ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico. Se entiende que (vi) también se puede obtener, por ejemplo, por mono-desprotección de un correspondiente dicetal o por oxidación de un precursor de alcohol adecuado para dar una correspondiente cetona, por reacción con un agente oxidante adecuado, tal como, por ejemplo, reactivos de manganeso o cromo o reactivos de yodo hipervalentes. (iv) Se puede convertir luego, por ejemplo, en aminas de tipo (vii) mediante reacción con una amina tal como amoniaco, bencilamina o etilamina, en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, posiblemente en presencia de un ácido de Lewis. La cetona (viii) se puede obtener, por ejemplo, mediante tratamiento de (vii) en condiciones ácidas tal como actona y ácido clorhídrico o ácido acético acuoso a temperatura elevada. La cetona se puede convertir luego en un alcohol (iii) mediante reacción con agentes reductores adecuados, tales como borohidruro de sodio en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol o THF.



Esquema 2

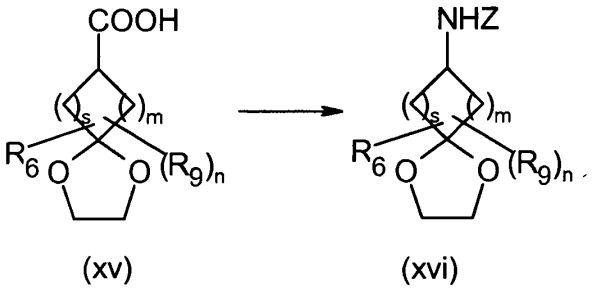
Por ejemplo, la funcionalidad hidroxi de un compuesto (iii) se puede convertir en un tiol a través de una reacción de Mitsunobu, utilizando tioacetato y subsiguiente escisión en condiciones básicas con una base adecuada, conduciendo a restos amino de tipo (x). Estos tioles pueden – después del acoplamiento a isoquinolinonas adecuadas bajo condiciones de reacción útiles, como por ejemplo en un modo similar al anteriormente descrito en el esquema 1 para el acoplamiento de (iii) – emplearse para obtener los compuestos de fórmula (I) con la unidad enlazadora L = S – u opcionalmente oxidarse por métodos conocidos por el experto en la técnica a los correspondientes sulfóxidos y sulfonas (para obtener compuestos de fórmula (I) con la unidad enlazadora L = SO y SO_2). Se puede acceder a las correspondientes aminas a través de una etapa de aminación reductora, partiendo de cetonas, tales como el compuesto (viii), utilizando aminas adecuadas, en presencia de un agente reductor tal como triacetoxi-borohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en presencia de un agente sustractor de agua, tales como tamices moleculares o un orto-éster adecuado.



Esquema 3

Una opción de introducir restos R_9 en la posición α de la amina es hacer reaccionar una cetona adecuadamente protegida, tal como (vi), con una fuente de amina, tal como amoniaco y un reactivo organometálico adecuado, tal como alil-boranos en un disolvente adecuado. Otra opción es hacer reaccionar alcoholes protegidos (xii) con un reactivo tal como 2-metil-2-propanosulfinamida para dar una correspondiente sulfimina (xiii), la cual se puede hacer reaccionar, adicionalmente, con un reactivo organometálico adecuado, tal como aril-litio o reactivos de Grignard, para dar aminas de tipo (xiv), las cuales se pueden luego derivatizar adicionalmente.

Otra opción es construir derivados de ácidos carrbocíclicos, bicíclicos o policíclicos, que contienen restos ceto o restos ceto protegidos, tales como (xv) mediante una reacción de Curtius, p. ej. convirtiendo primero el ácido en una azida de acilo mediante tratamiento con un agente clorante, tal como cloruro de sulfurilo o cloruro de tionilo y subsiguiente reacción con una fuente de azida, tal como azida de sodio, en un disolvente adecuado y subsiguiente reacción de dicho cloruro de ácido a temperatura elevada, para dar el correspondiente isocianato, que puede ser atrapado con un alcohol adecuado, tal como alcohol bencílico para dar la correspondiente amina protegida con carbamato. El compuesto (xvi) se puede luego convertir adicionalmente.



Esquema 4

En general, los grupos protectores que aún pueden estar presentes en los productos obtenidos en la reacción de acoplamiento se retiran después por procedimientos convencionales. Por ejemplo, los grupos protectores de terc-butilo, en particular un grupo terc-butoxicarbonilo que es una forma de protección de un grupo amino puede desprotegerse, es decir, convertirse en el grupo amino por tratamiento con ácido trifluoroacético. Como ya se ha explicado, después de la reacción de acoplamiento también se pueden generar grupos funcionales a partir de grupos precursores adecuados. Además, después puede realizarse una conversión en una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de un compuesto de fórmula (I) por procesos conocidos.

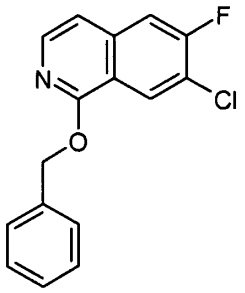
En general, una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de la fórmula (I) o un intermedio se elabora y, si se desea, a continuación el producto se purifica por procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto sintetizado se puede purificar utilizando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

pueden utilizarse métodos bien conocidos tales como RMN, IR y espectrometría de masas (MS) para caracterizar un compuesto de la invención.

Ejemplos

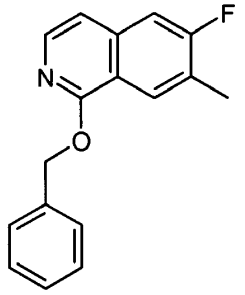
Los siguientes ejemplos ilustran las distintas realizaciones de la presente invención y forman parte de la misma.

1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1)



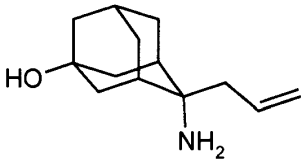
Se disolvió 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (preparada según el documento WO 2007/012422; 52,2 g) en THF (1 L). Después de añadir carbonato de plata (145,5 g) y bromuro de bencilo (40,6 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron otros 6,2 mL de bromuro de bencilo y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó por adición de 1 L de acetato de etilo y se filtró sobre celite. Se lavó la torta del filtro completamente, se evaporó la capa orgánica y se sometió a cromatografía en gel de sílice (n-heptanos: éter metilterc-butílico) para dar 27,8 g del compuesto del título 1. R_t = 3,73 min (Método 1). Masa detectada: 288,1 ($M+H^+$).

1-benciloxi-6-fluoro-7-metilisoquinolina (2)



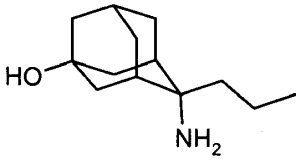
6-fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (preparada según se describe en el documento WO2007012421, 13,2 g, mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (175 mL). Después de la adición de carbonato de plata (41,2 g), se añadió gota a gota bromuro de bencilo (15,3 g). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se calentó a 70ºC y se añadieron 3 ml más de bromuro de bencilo. El calentamiento se continuó hasta que no se observó más conversión. La mezcla se recogió en acetato de etilo, se filtró sobre celite, se evaporó y el residuo se recogió en una pequeña cantidad de acetato de etilo. El precipitado formado se retiró por filtración para dar 3,0 g de (2). Las aguas madre se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice para proporcionar otros 8,6 g de (2). R_t = 4,00 min (Método 2). Masa detectada: 268,1 (M+H+).

4-alil-4-amino-adamantan-1-ol (3)



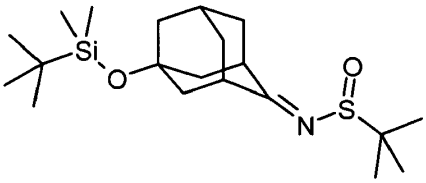
5-hidroxi-2-adamantanona (3,0 g, 18,1 mmol) se disolvió en una solución de amoniaco en metanol (7 N, 26 mL, 180 mmol, 10 eq.) y se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente. Luego se añadió gota a gota 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolano (5,4 mL, 28,9 mmol, 1,6 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, antes de separar los componentes volátiles al vacío. El residuo se recogió dos veces en metanol y se evaporó, después se liofilizó en agua para dar 4-alil-4-amino-adamantan-1-ol (3) en forma de una mezcla de diastereoisómeros. TR = 1,05 min, 1,79 min (Método 2). Masa detectada: 270,3 ($M+H^+$).

4-propil-4-amino-adamantan-1-ol (4)



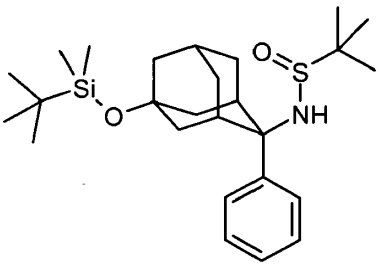
Una solución de 4-alil-4-amino-adamantan-1-ol (3, 3,6 g, 17,4 mmol) en metanol (50 mL) se trató con 50 mg de paladio al 10% sobre carbono activado, y la mezcla se agitó durante una noche bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a la temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para dar 2,8 g del compuesto del título en forma de una mezcla diastereoisomérica (4). T_R = 0,21 min, 0,73 min (Método 3). Masa detectada: 210,2 ($M+H^+$).

[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-adamantan-(2E)-iliden]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (5)



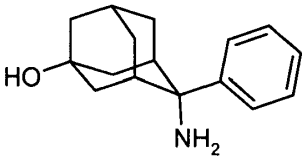
A una solución de 5-(terc.-butil-dimetil-silaniloxi)-adamantan-2-ona (1,00 g, 3,57 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se añadió etóxido de titanio(IV) (1,12 mL, 5,35 mmol, 1,5 eq.) y 2-metil-2-propanosulfinamida (454 mg, 3,74 mmol, 1,05 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a reflujo y durante 16 h a la temperatura ambiente, antes de que se vertiera en un volumen igual de solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada con agitación rápida, y se filtró a través de celite. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en vacío para dar 1,00 g del compuesto del título (5). R_t = 2,25 min (Método 3). Masa detectada: 384,3 ($M+H^+$).

[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-adamantan-2-il]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (6)



Una solución de [5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-adamantan-(2E)-ilideno]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (5, 1,50 g, 3,91 mmol) en éter dietílico (10 mL) se añadió gota a gota a una solución 0,5 M de cloruro de fenilmagnesio en éter dietílico (17,2 mL, 8,60 mmol, 2,2 eq.) enfriada previamente a -78ºC. La solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. Se añadió otro equivalente de cloruro de fenilmagnesio (1,8 M en éter dietílico, 2,2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales. La reacción se enfrió hasta 0ºC, se enfrió bruscamente mediante la adición gota a gota de solución de Na_2SO_4 acuosa saturada, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 1,41 g del compuesto del título (6) en forma de una mezcla diastereoisomérica. Rt = 5,19 min (Método 4). Masa detectada: 462,2 ($M+H^+$).

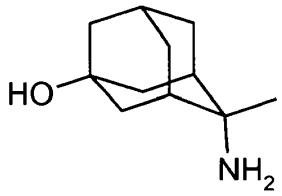
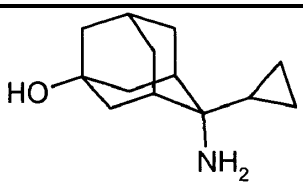
4-fenil-4-amino-adamantan-1-ol (7)



A una solución de [5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-adamantan-2-il]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (6) en 2-propanol (10 mL) se le añadió ácido clorhídrico 1N (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consiguió la conversión completa. La mezcla de reacción se lavó con éter dietílico y la fase acuosa se concentró al vacío y se liofilizó para proporcionar 676 mg de una mezcla diastereomérica de 4-fenil-4-amino-

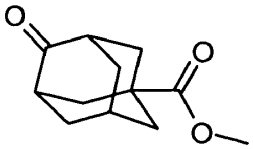
adamantan-1-ol (7) en forma de su hidrocloruro. R_t = 0,33 min, 0,85 min (Método 3). Masa detectada: 227,2 ($M-NH_3+H^+$)

Los siguientes productos se sintetizaron en forma de una mezcla de diastereoisómeros en forma de sus hidrocloruros, según se describe para la síntesis de 7, partiendo de [5-(terc.-butil-dimetil-silaniloxi)-adamantan-(2E)-ilideno]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (5) y los respectivos reactivos de Grignard.

Comp. Nº	Producto	Nombre químico	[M+H+]	TR/ [min]	Método
8		4-metil-4-amino-adamantan-1-ol	182	0,18, 0,52	3
9		4-ciclopropil-4-amino-adamantan-1-ol	191 [$M-NH_3+H^+$]	0,19, 0,66	3

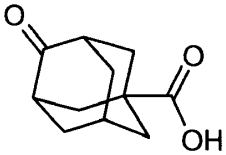
Síntesis de 5-amino-adamantan-2-ol (14)

a) Éster metílico del ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (10)



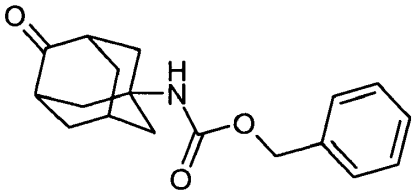
38 mL de ácido sulfúrico fumante se dispusieron en un matraz de dos bocas y se calentaron hasta 60 °C. 1,5 g de 5-hidroxi-2-adamantanona, disueltos en ácido fórmico (8,5 ml), se añadieron gota a gota en el curso de 2 h. Se añadieron otros 9 mL de ácido fórmico a lo largo de un periodo 2 h y se continuó con la agitación a 60 °C durante 1 h y a la temperatura ambiente durante una noche . Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de metanol seco, se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h y, subsiguientemente, se vertió sobre 400 mL de hielo. La capa acuosa se extrajo con diclorometano tres veces, y la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar 1,64 g del producto deseado. R_t = 1,75 min (5). Masa detectada: 209,2 ($M+H^+$).

b) Ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (11)



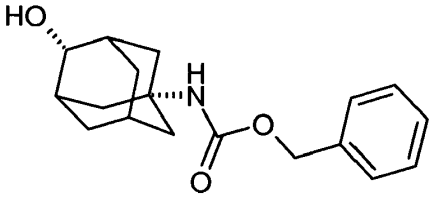
1,64 g de éster metílico del ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (10) se disolvieron en 4 mL de LiOH/MeOH (1:1) 2 M aq. y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml adicionales de la mezcla de MeOH/LiOH y se continuó la agitación hasta completar la conversión. La mezcla de reacción se acidificó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar 1,4 g de (11) en forma de un sólido. R_t = 0,87 min (Método 3). Masa detectada: 195,2 ($M+H^+$).

c) Éster bencílico del ácido (4-oxo-adamantan-1-il)-carbámico (12)

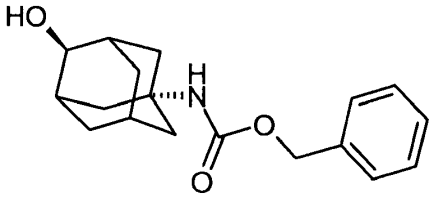


0,7 g de ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (11) se codestilaron dos veces con tolueno y se disolvieron en 5,5 mL de tolueno seco. Se añadieron 1.1 mL de trietilamina. A 0ºC, se añadieron gota a gota 0,9 ml de difenilfosforil-azida. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego la mezcla se dispuso en un baño precalentado a 90 °C. La mezcla se calentó hasta que cesó el desprendimiento de gas (aprox. 1,5 h). Se añadieron 1,9 mL de alcohol bencílico y la agitación se continuó a 100ºC. Cuando se completó la reacción, se enfrió hasta la temperatura ambiente, luego se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo dos veces con solución de carbonato de sodio acuoso 1M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El aceite resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 871 mg del producto deseado. R_t = 1,40 min (Método 3). Masa detectada: 300,2 ($M+H^+$).

d) Éster bencílico del ácido (4-hidroxi-adamantan-1-il)-carbámico (13)



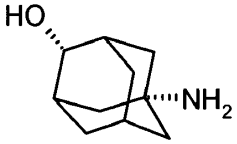
(13a)



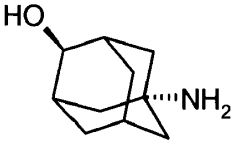
(13b)

Se disolvieron 865 mg de éster bencílico del ácido (4-oxo-adamantan-1-il)-carbámico (12) en 15 mL de THF y se añadieron 109 mg de borohidruro sódico a 0 °C. Se continuó agitando durante 2 h, y luego la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 2 M. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El aceite resultante se sometió a separación por HPLC para dar 463 mg del producto deseado en forma de una mezcla cis/trans junto con 119 mg del derivado cis (13a) y 10 mg del derivado trans (13b). 13a: R_t = 1,37 min (Método 3). Masa detectada: 302,3 ($M+H^+$). 13b: R_t = 1,39 min (Método 3). Masa detectada: 302,3 ($M+H^+$);

e) 5-amino-adamantan-2-ol (14)



(14a)



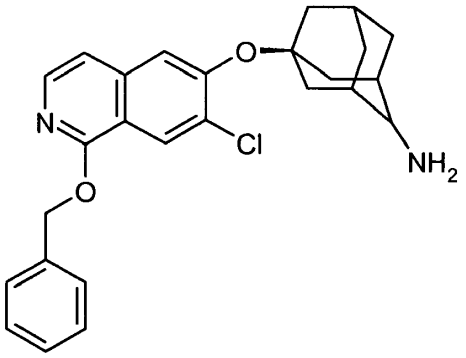
(14b)

Se disolvieron 113 mg de (13a) en 13,5 mL de metanol, y se añadieron 15 mg de Pd al 10% sobre carbón vegetal. Se continuó la agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h hasta completarse la reacción. El catalizador se retiró por filtración y la capa orgánica resultante se evaporó para dar 63 mg del producto deseado. R_t = 0,36 min (Método 3). Masa detectada: 168,2 ($M+H^+$).

De una manera análoga, (13b) y la mezcla cis/trans (13) podrían desprotegerse para dar los aminoalcoholes respectivos (14b y 14) utilizados para el acoplamiento.

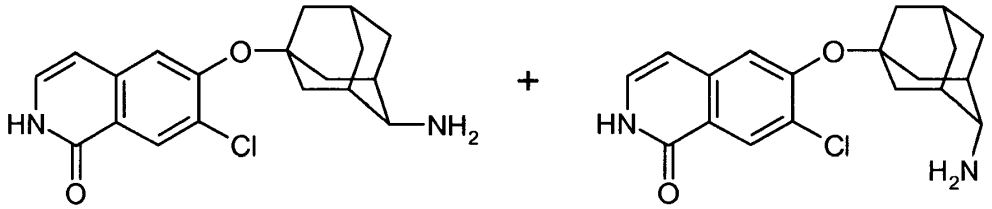
Síntesis de 6-(4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 1 y Ejemplo 2)

a) 5-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-adamantan-2-ilamina (15)



A una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 417 mg, 10,4 mmol, 3 eq.) en dimetilacetamida (7 mL) se añadió una solución de 4-amino-adamantan-1-ol (640 mg, 3,82 mmol, 1,1 eq.) en dimetilacetamida (7 mL). Después de agitar durante 60 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1, 1,0 g, 3,48 mmol) en dimetilacetamida (7 mL) y la agitación se continuó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La reacción se enfrió bruscamente mediante la adición de agua (15 mL) y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1). Las capas orgánicas reunidas se evaporaron, se añadió agua y la mezcla se sometió a liofilización para retirar las cantidades traza de dimetilacetamida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea (SiO_2, metanol al 0% → 30% en diclorometano) para proporcionar 473 mg del compuesto del título en forma de una mezcla diastereoisomérico. R_t = 1,35 min, 1,55 min (Método 3). Masa detectada: 435,2 ($M+H^+$).

b) 6-(4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 1 y Ejemplo 2)

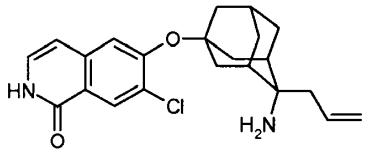
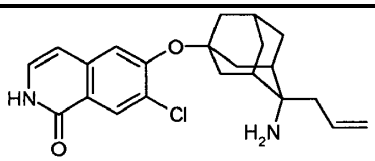
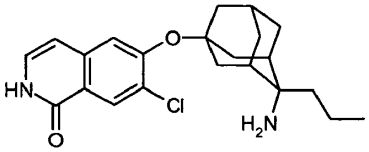
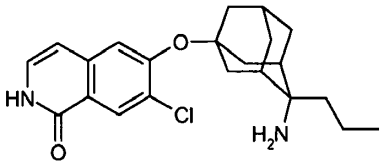
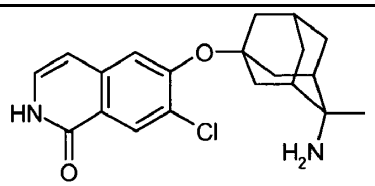
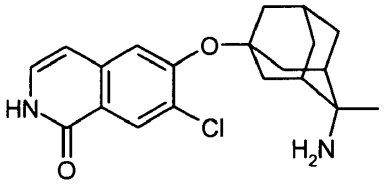
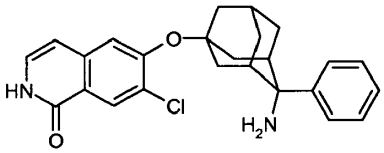
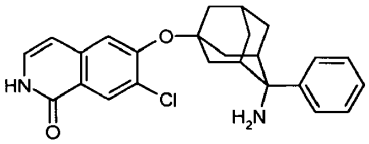
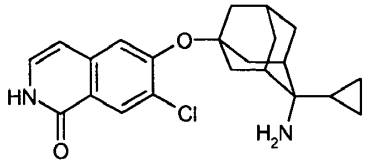


Una solución de 5-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-adamantan-2-ilamina (15, 473 mg) en 2-propanol (2 mL) se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la conversión completa. La mezcla de reacción se evaporó y se liofilizó en agua dos veces para proporcionar 385 mg de producto bruto. La purificación mediante HPLC preparativa y la liofilización a partir de HCl 1 N y agua dió 10 mg del diastereoisómero puro de Ejemplo 1 y 11 mg de Ejemplo 2 en forma de sus respectivos hidrocloruros junto con material adicional en forma de una mezcla de isómeros. Ejemplo 1: R_t = 2,40 min (Método 4). Masa detectada: 345,1 ($M+H^+$); Ejemplo 2: 2,38 min (Método 2). Masa detectada: 345,1 ($M+H^+$). No se asignó la estereoquímica relativa.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron en forma de los hidrocloruros a partir de los respectivos aminoadamantanoles, que se adquirían en el comercio (para el Ejemplo 13), su síntesis descrita antes (para el Ejemplo 3-11 y 14 y 15) o se sintetizaron según se describe antes, y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1) utilizando un proceso similar, según se describe, por ejemplo, para el Ejemplo 1. En el caso del Ejemplo 16, como bloque de construcción de isoquinolina se utilizó 1-benciloxi-7-metil-6-fluoro-isoquinolina (2).

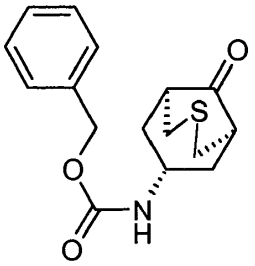
Si los diastereoisómeros no pudieron ser separados en una fase más temprana de la síntesis, los productos desprotegidos se purificaron mediante HPLC preparativa y se liofilizaron a partir de HCl 1N y agua, respectivamente. En el caso del Ejemplo 14 y el Ejemplo 15 (sintetizados a partir de la mezcla cis/trans (13), era posible separar los isómeros cis/trans después del acoplamiento en la etapa a) mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) en forma de las isoquinolinonas O-bencil-protegidas.

Para los Ejemplos 3 a 10 no se asignó la estereoquímica relativa.

Ej.No.	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H$^+$]	T_R/ [min]	Método
3		1	6-(4-alil-4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	385,2	1,10	1
4		2	6-(4-alil-4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	385,2 368,1 [M-NH_3+H$^+$]	2,05	2
5		1	6-(4-amino-4-propil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,	370,1 [M-NH_3+H$^+$]	2,59	4
6		2	6-(4-amino-4-propil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,	370,2 [M-NH_3+H$^+$]	2,41	2
7		1	6-(4-amino-4-metil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	359,2 [M-NH_3+H$^+$]	2,17	2
8		2	6-(4-amino-4-metil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	342,1 [M-NH_3+H$^+$]	2,23	2
9		1	6-(4-amino-4-fenil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	404,2 [M-NH_3+H$^+$]	2,41	2
10		2	6-(4-amino-4-fenil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	421,2 [M-NH_3+H$^+$]	2,59	2
11		1+2	6-(4-amino-4-ciclopropil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	368,2 [M-NH_3+H$^+$]	0,94, 0,99	3

Ej.No.	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H$^+$]	T_R/ [min]	Método
12		1+2	6-(4-bencilamino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	435,2	2,45, 2,53	2
13			6-(3-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	345.1	0,93	3
14		1	cis-6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	345,2	1,87	2
15		2	trans-6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	345,2	1,92	2
16		1+2	6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	325,2	1,87	2

Éster bencílico del ácido (9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico (16)

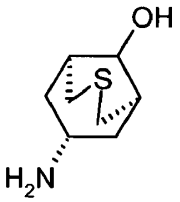


a) Una mezcla de trietilamina (10,1 ml, 72 mmol) y 3,6-dihidro-4-(1-pirrolidinil)-2H-tiopirano (12,9 g, 76 mmol, preparada según un proceso descrito en Tetrahedron Asymmetry 1997, 1811-1820) en acetonitrilo anhidro (55 ml) se calentó a reflujo y luego se añadió 3-bromo-2-(bromometil)propionato de etilo (14,6 g, 53 mmol) en acetonitrilo seco (42 ml), gota a gota, a lo largo de un periodo de 45 min. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante otras 1,5 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente antes de añadir una solución de ácido acético acuosa al 10% (5,2 ml). La mezcla se sometió después a reflujo durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad. Al residuo se añadió salmuera, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo para proporcionar éster etílico del ácido 9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico en forma de un aceite pardo (15,5 g).

b) A una solución de éster etílico del ácido 9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico (5 g, 22 mmol) en una mezcla de THF (55 ml) / agua (30 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio 1N (24 ml, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se calentó hasta 60 °C durante 1 hora antes de evaporar THF. La capa acuosa remanente se lavó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 1N, el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar ácido 9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico (2,22 g) en forma de un sólido.

c) Una mezcla de ácido 9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico (2,22 g, 11 mmol), trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) y difenil-fosforil-azida (2,6 ml, 12 mmol) en tolueno seco (20 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, después se sometió a reflujo durante otras 2 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió alcohol bencílico (11,4 ml, 110 mmol) y la solución se sometió a reflujo durante una noche y se evaporó hasta sequedad. Al residuo se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo 1:1) para proporcionar éster bencílico del ácido (9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico bruto (16, 4,5 g). R_t = 4,6 min (Método 6), masa detectada: 306,1 ($M+H^+$).

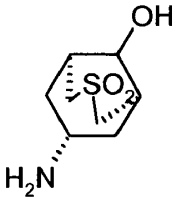
(7-endo)-7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]nonan-9-ol (17)



a) A una solución de éster bencílico del ácido (9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico (16, 4,2 g, 13,7 mmol) en etanol (172 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,78 g, 20,6 mmol) en porciones a la temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora antes de la adición de borohidruro de sodio (0,2 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días, se añadió una porción adicional de borohidruro de sodio (0,340 g, 9 mmol) y se continuó agitando durante 4 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida y se añadió agua fría al residuo, así como diclorometano. Después de extracción de la fase acuosa con diclorometano, la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo 40:60) para proporcionar éster bencílico del ácido (9-hidroxi-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico en forma de un sólido blanco (0,84 g).

b) Una solución de éster bencílico del ácido (9-hidroxi-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico (0,19 g, 0,63 mmol) en HCl 6 N (0,3 ml, 1,8 mmol) se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se co-evaporó con tolueno para dar el compuesto del título en forma de su hidrocloruro en forma de un aceite incoloro (110 mg). Masa detectada: 173 (m/z, EI).

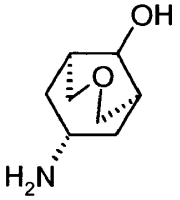
(7-endo)-7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]nonan-9-ol, 3,3-dióxido (18)



A una solución de éster bencílico del ácido 9-hidroxi-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico (17, etapa a, 1,5 g, 4,47 mmol) en cloroformo anhidro (28 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,54 g, 8,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, y luego se sometió a reflujo durante 3 horas antes de añadir otra porción de ácido 3-cloroperbenzoico (0,75 g, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante otras 3 horas, y luego se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución de sulfito

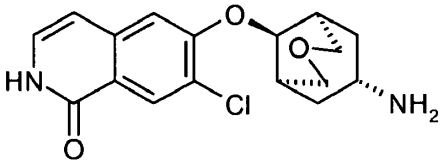
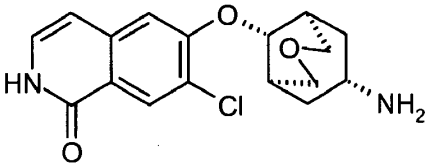
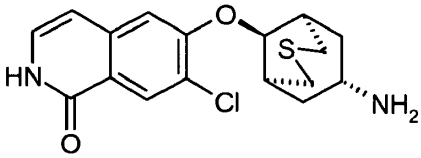
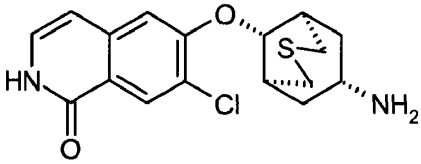
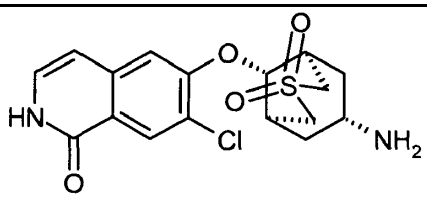
de sodio y agua antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A 1,15 g del material obtenido en metanol anhidro (170 ml) se añadió hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono activado, 0,093 g). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 4 horas antes de filtrarla. Al filtrado se añadió hidróxido de paladio (0,47 g) y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bares) durante una hora antes de filtrarla. El filtrado se concentró in vacuo para proporcionar 0,58 g del compuesto del título (18) en forma de un caucho, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R_t = 0,40 min (Método 7). Masa detectada: 206 ($M+H^+$).

(7-endo)-7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]nonan-9-ol (19)

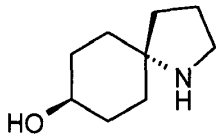


Partiendo de 1-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirrolidina (obtenida siguiendo un proceso publicado en Tetrahedron Asymmetry 1997, 1811-1820), se preparó el compuesto del título de una manera similar a la secuencia de reacción descrita para la síntesis de (7-endo)-7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]nonan-9-ol (17). Masa detectada: 157 (m/z, EI).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron en forma de hirocloruros a partir de los respectivos aminoadamantanoles y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1), utilizando un proceso similar al descrito para el Ejemplo 01. Los isómeros cis/trans se separaron después del acoplamiento en la etapa a) mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) en forma de las isoquinolinonas O-bencil-protegidas.

Ej.No.	Producto	Nombre químico	[M+H+]	TR/ [min]	Método
17		6-{[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona	335	3,90	8
18		6-{[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona	335	4,04	8
19		6-{[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-tiabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona	351	2,82	8
20		6-{[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-tiabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona	351	2,94	8
21		6-{[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-(dioxo-tia)biciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,3-dióxido	383,1	0,50	9

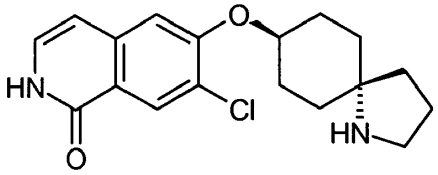
Trans-1-aza-espiro[4.5]decan-8-ol (20)



Una solución de 669 mg (1,62 mmol) de 9-bencil-11-yodo-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.2.4.2]tetradecano (preparada partiendo de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona según el proceso publicado en J. Bonjoch et al., Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8387) en metanol (30 mL) se trató con 50 mg de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono activado, y la mezcla se agitó durante una noche bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a la temperatura ambiente. El catalizador se separó mediante filtración y el filtrado se evaporó in vacuo para dar 9-bencil-1,4-dioxa-9-aza-diespiro[4.2.4.2]tetradecano bruto, el cual se disolvió directamente en una mezcla 1:1 de acetona y ácido clorhídrico acuoso 6 N (10 mL) y se agitó a la temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se vertió sobre una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (SiO_2, acetato de etilo al 0% → 100% en heptano) dió 180 mg (0,74 mmol) de 1-bencil-1-aza-espiro[4.5]decan-8-ona, la cual se disolvió en etanol (10 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Luego se añadió borohidruro de sodio (14 mg, 0,37 mmol, 0,5 eq.). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de concentrarla y repartirla entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min, antes de separar las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y dos veces con una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1). Las fases orgánicas reunidas se concentraron in vacuo para dar trans-1-bencil-1-aza-espiro[4.5]decan-8-ol bruto.

El alcohol se disolvió en ácido acético (15 µL) que contenía etanol (4 mL) y se trató con 15 mg de paladio sobre carbón vegetal (10%). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que la conversión se completó. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, después se liofilizó en HCl 1 N y agua, sucesivamente, para dar el compuesto del título bruto en forma de su hidrocloruro. R_t = 0,17 min (Método 3). Masa detectada: 156,2 ($M+H^+$).

6-(1-aza-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 22)



6-(1-aza-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 22) se sintetizó en forma de su hidrocloruro a partir de trans-1-aza-espiro[4.5]decan-8-ol (20) y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1), utilizando el proceso descrito para el Ejemplo 1. R_t = 2,01 min (Método 2). Masa detectada: 333,1 ($M+H^+$).

Métodos

Método 1:

Fase estacionaria:	Col YMC Jsphere 33 x 2
Gradiente:	ACN + TFA al 0,05%: H_2O+0,05% TFA 5:95(0 min) a 95:5(2,5 min) a 95:5(3,0 min)
Caudal:	1 ml/min

Método 2:

Fase estacionaria:	Waters XBridge C18
Gradiente:	ACN + TFA al 0,05%: H_2O+0,05% TFA 5:95(0 min) a 5:95(0.3 min) a 95:5(3,5 min) a 95:5 (4 min)
Caudal:	1,3 ml/min

Método 3:

Fase estacionaria:	Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2
Gradiente:	ACN: H_2O+0,05% TFA 4:96(0 min) a 95:5(2,0 min) a 95:5(2,4 min)
Caudal:	1 ml/min

Método 4:

Fase estacionaria:	Col YMC Jsphere 33 x 2,1
Gradiente:	ACN + TFA al 0,05%: H_2O+0,05% TFA 2:98(0 min) a 2:98(1 min) a 95:5(5 min) a 95:5(6,25 min)
Caudal:	1 ml/min

Método 5:

Fase estacionaria:	Col YMC-Pack Pro C18 RS 33 x 2,1
Gradiente:	H_2O+0,1 %FA : ACN+0.1 %FA 95:5(0 min) a 5:95(2,5 min) a 5:95(3 min)
Caudal:	1 ml/min

Método 6:

Fase estacionaria:	Columna Gemini C18, 30 x 4,6 mm
Gradiente:	H2O+0,1 % FA: ACN+0,1% FA 95:5(0min) a 95:5(1min) a 0:100(9min) a 0:100(12min)
Caudal:	1 ml/min

Método 7:

Fase estacionaria:	Columna Kromasil C18, 50 x 2,1 mm, 3,5 µm
Gradiente:	H_2O+NH4OAc(5mM)+3%ACN : ACN 100:0(0 min) a 0:100(5.5 min) a 0:100(7 min)
Caudal:	0,8 ml/min

Método 8:

Fase estacionaria:	Columna Gemini C18, 30 x 4,6 mm, 3 µm
Gradiente:	H2O+0,1 % FA: ACN+0,1% FA 95:5(0 min) a 0:100(5,5 min) a 0:100(7,5 min)
Caudal:	1 ml/min

Método 9:

Fase estacionaria:	Columna Acquity BEH C_{18}, 50x2,1 mm, 1,7 µm
Gradiente:	H2O+TFA al 0,05%: ACN+0,035% TFA 98:2(0 min) a 0:100(1,6 min) a 0:100(2,1 min) a 98:2(3 min)
Caudal:	1 ml/min

Determinación de la inhibición de la Rho cinasa

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

Se adquirió ROCK II recombinante humana activa (restos 11-552 de ROCK-II humana recombinante con una señal N-terminal His6) en Millipore GmbH, Schwalbach, Alemania. El sustrato peptídico, fluoresceína-AKRRRLSSLRA-COOH, se obtuvo en JPT Peptide Technologies, Berlín, Alemania. La adenosina-5'-trifosfato (ATP), albúmina de suero bovino (BSA), sulfóxido de dimetilo (DMSO), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (Hepes), Brij-35 y ditiotreitol (DTT) y Pluronic F-68 se adquirieron en Sigma-Aldrich, Munich, Alemania. El Tris(hidroximetil)-aminometano (Tris), cloruro de magnesio, NaOH, HCl 1 M y EDTA se obtuvieron en Merck Biosciences, Darmstadt, Alemania. El inhibidor de proteasa completo procedía de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.

Los compuestos de ensayo se diluyeron a las concentraciones apropiadas en el tampón 1 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% (p/v) Pluronic F-68 al 0,01 y DMSO al 3%). La enzima ROCK II se diluyó a una concentración de 100 ng/ ml en el tampón 2 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 2 mM y BSA al 0,02% (p/v)). El sustrato peptídico y el ATP se diluyeron a concentraciones de 3 µM y 120 µM, respectivamente, en el tampón 2. Se mezclaron dos µl de la solución del compuesto con 2 µl de la enzima diluida en una placa de microtitulación de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Alemania) y la reacción de la cinasa se inició mediante la adición de 2 µl de la solución que contenía sustrato peptídico y ATP. Después de 60 min de incubación a 32ºC, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 µl de una solución que contenía Hepes 100 mM-NaOH, pH 7,4, Brij-35 al 0,015% (v/v), EDTA 45 mM y reactivo 1 recubriendo virutas al 0,227% (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). Después se detectó la fosforilación del sustrato peptídico en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como se describe por Pommereau et al. (J. Biomol. Screening 2004 9(5), 409-416). Las condiciones de separación fueron las siguientes: Presión -1,3 psi, voltaje corriente arriba -1562 V, voltaje corriente abajo -500 V, tiempo de captación de muestra 200 ms. En cada placa se procesaron en paralelo controles positivos (tampón 1 en lugar de compuesto) y negativos (tampón 1 en lugar de compuesto y tampón 2 en lugar de ROCK II).

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

Ejemplo Nº	**pCI50**
1	++++++
2	++++++
3	++++++
4	+++++
5	++++++
6	+++++
7	++++++
8	++++++
9	+++++

Ejemplo Nº	pCI50
10	+++++
11	++++++
12	+++++
13	+++++
14	+++++++
15	+++++++
16	+++++++
17	++++++
18	++++++
19	++++++
20	++++++
21	+++++
22	++++++

La actividad dada se indica como el logaritmo negativo en base diez de la CI_{50} (pC_{I50}) como sigue:

+: $pIC_{50} \leq 3,0$

++: $3,0 \leq pIC_{50} < 4,0$

+++; $4,0 \leq pIC_{50} < 5,0$

++++: $5,0 \leq pIC_{50} < 6,0$

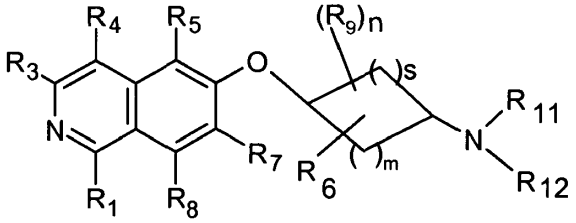
+++++; $6,0 \leq pIC_{50} < 7,0$

++++++: $7,0 \leq pIC_{50} < 8,0$

+++++++; $8,0 \leq pIC_{50}$

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que

R_1 es OH;

R_3 es H, halógeno, CN, alquilo(C_1-C_6), OH, NH_2 o NHR';

R_4 es H, halógeno, hidroxi, CN, alquilo(C_1-C_6), R' o alquilen(C_1-C_6)-R';

R_5 es H, halógeno, CN, alquilo(C_1-C_6) o R';

R_7 es H, halógeno, CN, alquilo(C_1-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), R' o SO_2-NH_2;

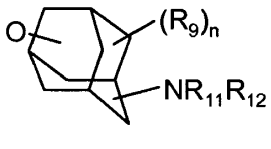
R_8 es H, halógeno o alquilo(C_1-C_6);

R_6 es un alquileno(C_1-C_4) unido al anillo de cicloalquilo, en el que el alquileno(C_1-C_4) forma un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo de cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico,

en donde en el sistema de anillo bicíclico uno o dos átomos de carbono están reemplazados por un grupo independientemente seleccionado de O, N-R_{13}, S, SO o SO_2; o, si m y s son 2, m es 3 y s es 1, o m es 4 y s es 0,

R_6 es CH_2-CH-$(CH_2)_2$ que está unido con un CH_2 al anillo cicloalquilo y los otros dos CH_2 están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo cicloalquilo y, si m es 3 y s es 3,

R_6 son dos grupos metileno unidos a diferentes átomos de carbono del anillo de cicloalquilo, en donde los grupos metileno del grupo CH_2-CH-$(CH_2)_2$ están unidos a átomos de carbono del anillo de cicloalquilo y forman un sistema de adamantano de la fórmula



(XX)

en donde el átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier átomo de carbono secundario o terciario,

o R_6 junto con R_{11} y el átomo de N forman un heterocicloalquilo(C_3-C_8) que está conectado como un sistema de anillo espirocíclico al resto cicloalquilo;

en donde el sistema de anillo bicíclico o el sistema de adamantano o el sistema de anillo que contiene heterocicloalquilo(C_3-C_8) no está sustituido o está opcionalmente sustituido con R_9;

R_9 es

R',

OH,

halógeno,

alquilo(C_1-C_6);

O-alquilo(C_1-C_6),

alquileno(C_1-C_6)-R',

alquenilo (C_2-C_6),

alquinilo (C_2-C_6),

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

alquileno(C_1-C_6)-CH[R']$_2$,

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

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

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

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

alquilen(C_1-C_6)-C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$,

alquilen(C_1-C_6)-C(O)N[R']$_2$,

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

COOH,

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

C(O)OR'

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

C(O)R',

$CONH_2$,

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

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

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

C(O)NHR',

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

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

C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$,

C(O)-alquileno(C_1-C_6)-R', o

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

R_{11} es H

R_{12} es H, alquilo(C_1-C_6) o cicloalquilo(C_3-C_8);

o

R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo(C_3-C_8);

R_{13} es H o alquilo(C_1-C_6);

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 1, 2, 3 ó 4;

s es 0, 1, 2 ó 3;

R' es

cicloalquilo(C_3-C_8),

heteroarilo (C_5-C_{10}),

heterocicloalquilo(C_3-C_8),

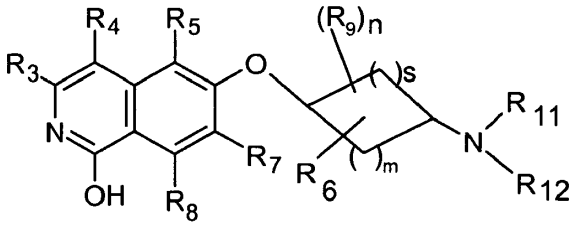
arilo (C_6-C_{10});

en donde en los restos R_3 a R_{13} alquilo o alquileno está no sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH2, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$ o halógeno;

en donde en los restos R_3 a R_{13} cicloalquilo o heterocicloalquilo está no sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo(C_1-C_6), halógeno, OH, OCH_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH2, $C(O)NHCH_3$ o $C(O)N(CH_3)_2$;

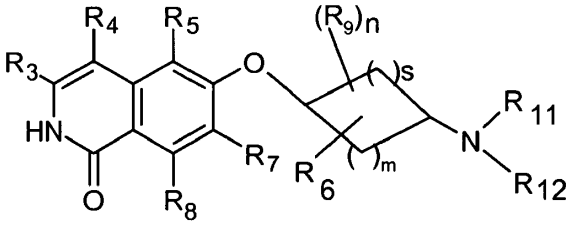
en donde en los restos R_3 a R_{13} arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están no sustituidos o están opcionalmente sustituidos, una o más veces, con un grupo independientemente seleccionado de halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo(C_1-C_6), $C(O)NH_2$, C(O)NHalquilo(C_1-C_6), C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-NHalquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NHalquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, SF_5, C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-arilo(C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo(C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo(C_3-C_8), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6)], arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_{10}), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8) O-alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heeterocicloalquilo(C_3-C_8), sus formas estereoisoméricas y/o tautómeras y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R_1 es OH y se caracteriza por la fórmula (IIIa)



(IIIa)

o por la fórmula (IIIb)



(IIIb)

3. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_3 es H, halógeno, alquilo(C_1-C_6), o NHR',

en donde alquilo(C_1-C_6) está sin sustituir o sustituido opcionalmente una o más veces con OH, OCH_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$ $C(O)N(CH_3)_2$ o halógeno;

en donde los restos cicloalquilo(C_3-C_8)y heterocicloalquilo(C_3-C_8) de R' están sin sustituir o sustituidos opcionalmente una o más veces con alquilo(C_1-C_6), halógeno, OH, OCH_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$ o $C(O)N(CH_3)_2$;

en donde los restos R3 a R13 arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos, una o más veces, con un grupo independientemente seleccionado de halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo(C_1-C_6), $C(O)NH_2$, C(O)NHalquilo(C_1-C_6), C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-NHalquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NHalquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, SF_5, C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6),

NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-arilo(C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo(C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo(C_3-C_8), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6)], arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_{10}), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8) O-alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heeterocicloalquilo(C_3-C_8).

4. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_3 es H.

5. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_4 es H, halógeno, alquilo(C_1-C_6) o fenilo(C_1-C_2),

en donde alquilo(C_1-C_6) está sin sustituir o sustituido opcionalmente una o más veces con OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH_2, C(O)$NHCH_3$ C(O)$N(CH_3)_2$ o halógeno;

en donde el resto fenilo está sin sustituir o está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un grupo independientemente seleccionado de halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo(C_1-C_6), C(O)NH_2, C(O)NHalquilo(C_1-C_6), C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-NHalquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NHalquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, SF_5, C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-arilo(C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo(C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo(C_3-C_8), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6)], arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_{10}), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8), O-alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heeterocicloalquilo(C_3-C_8).

6. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_4 es H.

7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_5 es H, halógeno, alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}) o heteroarilo(C_5-C_{10}).

en donde alquilo(C_1-C_6) está sin sustituir o sustituido opcionalmente una o más veces con OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH_2, C(O)$NHCH_3$ C(O)$N(CH_3)_2$ o halógeno;

en donde los restos R3 a R13 arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos, una o más veces, con un grupo independientemente seleccionado de halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo(C_1-C_6), C(O)NH_2, C(O)NHalquilo(C_1-C_6), C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-NHalquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NHalquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, SF_5, C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-arilo(C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo(C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo(C_3-C_8), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6)], arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_{10}), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8) O-alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heeterocicloalquilo(C_3-C_8).

8. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_5 es H.

9. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R_7 es H, halógeno, alquilo(C_1-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), o R',

en donde alquilo(C_1-C_6) está sin sustituir o sustituido opcionalmente una o más veces con OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH_2, C(O)$NHCH_3$ C(O)$N(CH_3)_2$ o halógeno;

en donde los restos cicloalquilo(C_3-C_8)y heterocicloalquilo(C_3-C_8) de R' están sin sustituir o sustituidos opcionalmente una o más veces con alquilo(C_1-C_6), halógeno, OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH_2, C(O)$NHCH_3$ o C(O)$N(CH_3)_2$;

en donde los restos R3 a R13 arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos, una o más veces, con un grupo independientemente seleccionado de halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo(C_1-C_6), C(O)NH_2, C(O)NHalquilo(C_1-C_6), C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-NHalquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NHalquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, SF_5, C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-arilo(C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo(C_5-C_{10}), NH-SO_2-

heterocicloalquilo(C_3-C_8), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6)], arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_{10}), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8) O-alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heeterocicloalquilo(C_3-C_8).

10. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_7 es cloro.

11. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R_8 es H.

12. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R_9 es

R',

OH,

halógeno,

alquilo(C_1-C_6);

heteroalquilo(C_1-C_8),

alquileno(C_1-C_6)-R',

alquenilo (C_2-C_6),

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

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

COOH,

$CONH_2$,

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

C(O)NHR',

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

C(O)-NH-alquileno(C_1-C_6)-R', o

C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$;

en donde alquilo(C_1-C_6) o alquileno(C_1-C_6) está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH2, C(O)$NHCH_3$, C(O)$N(CH_3)_2$ o halógeno;

en donde los restos cicloalquilo(C_3-C_8)y heterocicloalquilo(C_3-C_8) de R' están sin sustituir o sustituidos opcionalmente una o más veces con alquilo(C_1-C_6), halógeno, OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH_2, C(O)$NHCH_3$ o C(O)$N(CH_3)_2$;

en donde los restos R3 a R13 arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos, una o más veces, con un grupo independientemente seleccionado de halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo(C_1-C_6), C(O)NH_2, C(O)NHalquilo(C_1-C_6), C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-NHalquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NHalquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, SF_5, C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-arilo(C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo(C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo(C_3-C_8), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6)], arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_{10}), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8) O-alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heeterocicloalquilo(C_3-C_8).

13. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R_9 es OH, halógeno, alquilo(C_1-C_6), R', alquileno(C_1-C_6)-R', alquenilo(C_2-C_6), COOH, $CONH_2$,C(O)NH-alquilo(C_1-C_6), C(O)NHR', o C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$,

en donde alquilo(C_1-C_6) o alquileno(C_1-C_6) está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH2, C(O)$NHCH_3$, C(O)$N(CH_3)_2$ o halógeno;

en donde los restos cicloalquilo(C_3-C_8)y heterocicloalquilo(C_3-C_8) de R' están sin sustituir o sustituidos opcionalmente una o más veces con alquilo(C_1-C_6), halógeno, OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH_2, C(O)$NHCH_3$ o C(O)$N(CH_3)_2$;

en donde los restos R3 a R13 arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos, una o más veces, con un grupo independientemente seleccionado de halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo(C_1-C_6), C(O)NH_2, C(O)NHalquilo(C_1-C_6), C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-NHalquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NHalquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, SF_5, C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-arilo(C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo(C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo(C_3-C_8), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6)], arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_{10}), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8) O-alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heeterocicloalquilo(C_3-C_8).

14. Un compuesto según una de las reivindicaciones1 a 13, en donde R_9 es OH, halógeno, alquilo(C_1-C_6), COOH, $CONH_2$, O-CH_3, fenilo, alquilen(C_1-C_2)-fenilo, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6) está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH_2, C(O)$NHCH_3$ C(O)$N(CH_3)_2$ o halógeno;

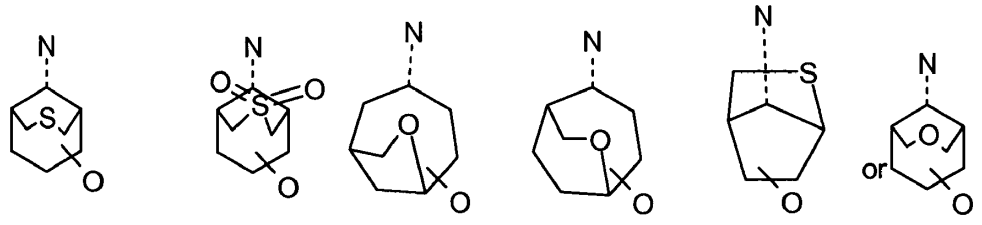
en donde el cicloalquilo(C_3-C_8) está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH_3, C(O)OH, C(O)OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, C(O)NH2, C(O)$NHCH_3$ o C(O)N(CH3)$_2$

en donde el resto fenilo está sin sustituir o está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un grupo independientemente seleccionado de halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo(C_1-C_6), C(O)NH_2, C(O)NHalquilo(C_1-C_6), C(O)N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-NHalquilo(C_1-C_6), alquileno(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NHalquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, SF_5, C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo(C_1-C_6), NH-SO_2-arilo(C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo(C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo(C_3-C_8), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquil(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6)], arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_{10}), heterocicloalquilo(C_3-C_8), alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_8), O-alquilen(C_1-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heeterocicloalquilo(C_3-C_8).

15. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R_9 es alilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, isopropiloximetileno, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo o bencilo.

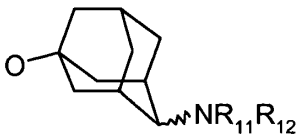
16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R_{11} y R_{12} son H.

17. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el biciclo formado con R_6 se selecciona del grupo

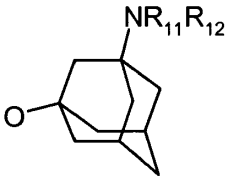


que no está sustituido o está opcionalmente sustituido por R_9.

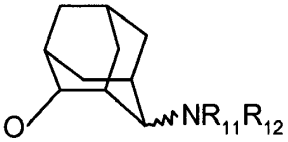
18. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el adamantano formado con R_6 se selecciona de



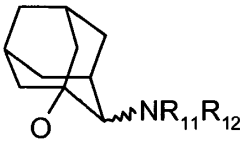
(XXa),



(XXb)

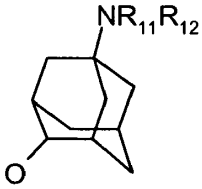


(XXc),



(XXd)

o



(XXe)

que no está sustituido o está opcionalmente sustituido con restos R_9.

19. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 18, en donde R_6 junto con R_{11} y el átomo de N forma un heterocicloalquilo(C_3-C_8) que está conectado como un sistema espirocíclico al resto cicloalquilo;

en donde el sistema de anillos que contiene heterocicloalquilo(C_3-C_8) no está sustituido o está opcionalmente sustituido con R_9.

20. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 19, en el que m es 2 y s es 2.

21. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 20, en el que m es 3, y s es 1.

22. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 21, en el que n es 0.

23. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

6-(4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-alil-4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-amino-4-propil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-amino-4-metil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-amino-4-fenil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-amino-4-ciclopropil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(4-bencilamino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(3-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

6-{[(7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-{[(-7-amino-3-tiabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-{[(7-amino-3-(dioxo-tia)biciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,3-dióxido, o

6-(1-aza-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

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

24. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

cis-6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-{[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-{[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-oxabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-{[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-tiabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-{[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-tiabiciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, y

6-{[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-(dioxo-tia)biciclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,3-dióxido,

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

25. Un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según una de las reivindicaciones 1 a 24 para usar como medicamento.

26. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según una de las reivindicaciones 1 a 24 para producir un medicamento.

27. Un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 24 para uso en el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis o desarrollo y progresión de cánceres.

28. Un compuesto fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una de las reivindicaciones 1 a 24, para uso en el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, fallo hepático, nefropatía, fallo renal , enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasmo cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, restenosis de los vasos sanguíneos, o desarrollo y progreso del cáncer.

29. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una de las reivindicaciones 1 a 24 , excipientes farmacéuticamente tolerados y vehículos y, en caso apropiado, aditivos adicionales y/u otros ingredientes activos.