

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 531**

51 Int. Cl.:

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 217/02 (2006.01)

C07D 217/22 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2009 E 09768948 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2313374**

54 Título: **Isoquinolinas e isoquinolinonas sustituidas en posición 6**

30 Prioridad:

24.06.2008 EP 08290605

17.02.2009 US 153145 P

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

02.01.2014

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54, rue La Boétie

75008 Paris , FR

72 Inventor/es:

PLETTENBURG, OLIVER;

LORENZ, KATRIN;

LOEHN, MATTHIAS;

WESTON, JOHN y

KLEEMANN, HEINZ-WERNER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 531 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

Isoquinolinas e isoquinolinonas sustituidas en posición 6

La presente invención se refiere a derivados de isoquinolina e isoquinolinona novedosos, su preparación y a estos compuestos para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con la inhibición de cinasa Rho y/o de la fosforilación mediada por cinasa Rho 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 Cinasa Rho 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. Ophthalmol. 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 cardíaca (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; Negro 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), biología de células madre y biología relacionada con células madre pluripotentes inducidas, p. ej., interacción de una célula con otra, proliferación, progresión del ciclo celular, regulación de genes, migración, modulación del citoesqueleto de actina y aplicación relacionada, p. ej., como viabilidad, supervivencia, recuperación, crecimiento, susceptibilidad a apoptosis, diferenciación, desarrollo, modulación de genes, modulación de morfogénesis, hospedaje e invasión (Krawetz et al. BioEssay 2009, 31, 336-343; Claassen et al. Mol. Reprod. Dev. 2009, PMID: 19235204; Heng Tissue Cell 2009, PMID: 19261317; Arnsdorf et al. J. Cell. Sci. 2009, 122, 546-553, Kim et al. Stem Cells 2009, 27, 191-199), modulación de la transición epitelial-mesénquims (Royal et al. Mol. Biol. Cell 2000, 11, 1709-1725; Zondag et al. J. Cell Biol. 2000, 149, 775-782; Masszi et al. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2003, 284, 911-924; Smallhorn et al. Development 2004, 131, 2641-2651; Wells et al. Cell Motil. Cytoskeleton 2005, 62, 180-194; Wu et al. Cancer Res. 2006, 66, 9527-9534; Fan et al. Mol Biol Cell. 2007, 18, 1083-1097; Cho et al. Cell Biol. Int. 2007, 31, 1225-1230; Giehl et al. Cells Tissues Organs. 2007, 185, 123-130; Rodrigues-Diez et al. Pharm. Res. 2008, 25, 2447-2461), y resorción ósea (Chellaiyah et al. J. Biol. Chem. 2003, 278, 29086-29097), activación del sistema de transporte de intercambio 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

señalización de SREB (elemento de unión a la respuesta de esterol) y sus efectos sobre el metabolismo de lípidos (Lin et al. Circ. Res. 2003, 92, 1296-304).

5 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 cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, accidente cerebrovascular, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovario, cerebro y pulmón, y sus metástasis.

20 Además, un compuesto que tenga un efecto inhibidor sobre la cinasa Rho puede ser también útil en planteamientos curativos asociados con el tratamiento de células madres o células madre pluripotentes inducidas, el avance del reconocimiento o para el tratamiento o la prevención de corazón fibroide, depresión, epilepsia, necrosis papilar renal, disfunción túbulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de vasos, por ejemplo estenosis de carótidas o trastorno de lípidos.

25 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.

30 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 pylori* tales como, por ejemplo, gastritis, cáncer o úlcera. Los derivados de isoquinolina pueden estar sustituidos con OH en la posición 1 y preferiblemente están sustituidos en la posición 5 con X -alquilen(C_{1-6}) Y en el que X puede ser oxígeno e Y puede ser un arilo o un grupo heterocíclico.

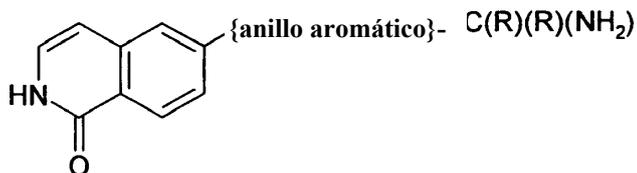
35 Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) describen la 6-benciloxi-isoquinolina para el tratamiento de infecciones provocadas por *Helicobacter pylori*.

40 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.

45 El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva, etc., derivados de 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 R^{43} es un grupo R^{81} 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.

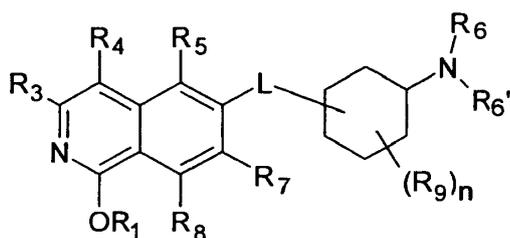
50 El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva etc., derivados de isoquinolina que pueden estar sustituidos con hidroxilo en la posición 1 y que están 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 R^{43} es un grupo R^{81} 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 Cinasa Rho.

5 El documento WO 2007/012422 (Sanofi-Aventis) describe genéricamente derivados de isoquinolina e isoquinolona de la fórmula



como inhibidores de la Cinasa Rho.

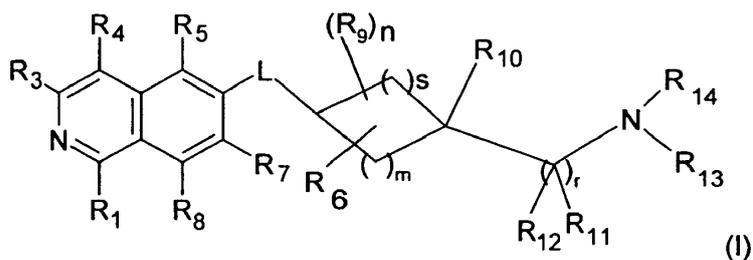
El documento WO 2008/020081 (Organon) describe derivados de isoquinolina sustituidos en 6 como inhibidores de cinasa Rho.

10 En particular, se ha identificado la selectividad contra otras cinasas como prerequisite para el uso de inhibidores de cinasa como agentes terapéuticos. Fasudil, por ejemplo, un inhibidor de cinasa Rho de un amplio perfil, exhibe solamente actividad moderada contra otras cinasas, por ejemplo la Proteína Cinasa A y la Proteína Cinasa G (véase, por ejemplo Tamura et al., Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics (2005), 1754(1-2), 245-252. Además, otro inhibidor de cinasa Rho, Y-27632, exhibe solamente una selectividad de 20 veces contra la Proteína Cinasa G.

15

Por lo tanto, si bien se han descrito diversos inhibidores de cinasa Rho, aún existe la necesidad de compuestos adicionales útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasa Rho, en particular, con mejor selectividad.

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



20 en la que

R₁ es H, OH o NH₂;

R₃ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), OH, NH₂ o NHR';

R₄ es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo(C₁-C₆), R' o alquilen(C₁-C₆)-R';

R₅ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆) o R';

25 R₇ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), R' o SO₂-NH₂;

R₈ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆);

R₉ es

R',

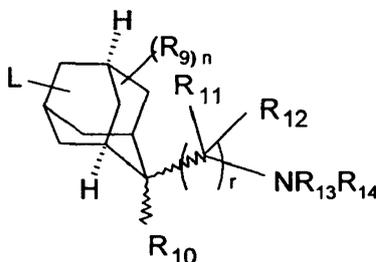
OH,

- halógeno,
alquilo(C₁-C₆);
O-alquilo(C₁-C₆),
alquilen(C₁-C₆)-R',
5 alqueno(C₂-C₆),
alquino(C₂-C₆),
alquilen(C₁-C₆)-O-R',
alquilen(C₁-C₆)-CH[R']₂,
C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',
10 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH₂,
alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R',
alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
15 alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
COOH,
C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
C(O)OR'
C(O)-alquilo(C₁-C₆),
20 C(O)R',
C(O)NH₂,
C(O)-NH-alqueno(C₂-C₆),
C(O)-NH-alquino(C₂-C₆),
C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
25 C(O)NHR',
C(O)-NH-alquilen(C₁-C₆)-R',
C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]R'
C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R', o
30 C(O)O-alquilen(C₁-C₆)-R';
R₆ está ausente;
- o es alquilen(C₁-C₄) unido al anillo cicloalquilo, en el que el alquilen(C₁-C₄) forma un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico,
- donde en el sistema de anillo bicíclico opcionalmente uno o dos átomos de carbono se reemplazan por un grupo independientemente seleccionado entre O, N-R₁₅, S, SO o SO₂;
- 35 o, si m y s son 2, m es 3 y s es 1, o m es 4 y s es 0,
- R₆ es CH₂-CH-(CH₂)₂ que está unido con un CH₂ al anillo cicloalquilo y los otros dos CH₂ están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo cicloalquilo;

y, si m es 3 y s es 3,

R₆ son dos grupos metileno unidos a diferentes átomos de carbono del anillo cicloalquilo,

en donde los grupos metileno o el grupo CH₂-CH-(CH₂)₂ están unidos a átomos de carbono del anillo cicloalquilo de tal manera que forman un sistema adamantano de la fórmula



5

en donde L puede estar unido a cualquier átomo de carbono secundario o terciario y en donde el sistema de anillo bicíclico o sistema adamantano está sin sustituir u opcionalmente sustituido con R₉;

R₁₀ es

alquilo(C₁-C₆);

10 heteroalquilo(C₁-C₈),

cicloalquilo(C₃-C₈),

heterocicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

15 alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₁₀),

alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₃-C₈),

C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),

C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

C(O)NH-R',

20 C(O)N-(alquilo(C₁-C₆))-R', o

C(O)NH-alquilen(C₁-C₆)-R';

R₁₁ es

H,

alquilo(C₁-C₆),

25 alquilen(C₁-C₆)-R'

R',

o R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo(C₃-C₈) o un anillo heterocicloalquilo(C₃-C₈);

R₁₂ es

30 alquilo(C₁-C₆);

cicloalquilo(C₃-C₈),

heteroarilo(C₅-C₁₀),

heterocicloalquilo(C₃-C₈), o

arilo(C₆-C₁₀);

o R₁₂ es H, siempre que r = 2 y el otro R₁₂ no sea H;

o R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo(C₃-C₈) o un anillo heterocicloalquilo(C₃-C₈);

5 R₁₃ y R₁₄ son independientemente uno del otro

H,

R',

alquilo(C₁-C₆);

alquilen(C₁-C₆)-R',

10 alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

alquilen(C₁-C₆)-O-R',

alquilen(C₁-C₆)-CH[R']₂,

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',

alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH₂,

15 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R',

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

alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,

alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

20 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

C(O)OR',

C(O)-alquilo(C₁-C₆),

C(O)R',

C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),

25 C(O)NHR',

C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]R'

C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',

C(O)O-alquilen(C₁-C₆)-R', o

30 R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo(C₃-C₈);

R₁₅ es H o alquilo(C₁-C₆);

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 1, 2, 3 ó 4;

s es 0, 1, 2 ó 3;

35 r es 1 ó 2;

L es O(CH₂)_p, S(CH₂)_p, S(O)(CH₂)_p, SO₂(CH₂)_p, NH(CH₂)_p, N-alquil (C₁-C₆)-(CH₂)_p, N-cicloalquil(C₃-C₆)-(CH₂)_p; o N[alquilen(C₁-C₃)-R']-(CH₂)_p;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R' es

cicloalquilo(C₃-C₈),

heteroarilo(C₅-C₁₀),

5 heterocicloalquilo(C₃-C₈),

arilo(C₆-C₁₀);

donde en los residuos R₃ a R₁₅, el alquilo o alquilen no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces por OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;

10 en donde en los residuos R₃ a R₁₅, cicloalquilo o heterocicloalquilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo(C₁-C₆), halógeno, OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;

en donde en los residuos R₃ a R₁₅, alquilo o alquilen no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces por halógeno;

15 en donde en los residuos R₃ a R₁₅, arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo(C₅-C₁₀) están sin sustituir u opcionalmente sustituidos una o más veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-arilo(C₆-C₁₀), C(O)OH, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo(C₃-C₈), alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-NH-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, alquilenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), O-C(O)-alquilo(C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆); SO-alquilo(C₁-C₆), SO₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆), NH-SO₂-arilo(C₆-C₁₀), NH-SO₂-heteroarilo(C₅-C₁₀), NH-SO₂-heterocicloalquilo(C₃-C₈), N-alquilo(C₁-C₆)-C(O)-alquilo(C₁-C₆), N-alquilo(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), O-alquilen(C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), O-arilo(C₆-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo(C₅-C₁₀), heterocicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₃-C₈), O-alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₃-C₈), en donde dicho arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₅-C₁₀) o heterocicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) puede estar sustituido de una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, C(O)OH, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)NH₂, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-O-arilo(C₆-C₁₀), o O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀);

30 o en los que el grupo arilo(C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C₁-C₄)-O, por lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno, un anillo de 5-8 miembros; y

35 en donde los sustituyentes arilo de los grupos arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo(C₅-C₁₀), cicloalquilo o heterocicloalquilo(C₃-C₈) pueden no estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

40 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 cinasas Rho tales como 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 tromboticos, 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 también se refiere a un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable. 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(C₁-C₂), alquilo(C₁-C₄) o alquilo(C₁-C₆) y los correspondientes sustituyentes alquilen, 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(C₁-C₆)-O-, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo arilalquilo. Son ejemplos de grupos alquilo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo y los n-isómeros de todos estos grupos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. Los grupos alquilo o alquilenos 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 CH₂F, CHF₂, CF₃ y CH₂CF₃, OCF₃, SCF₃, o -O-(CF₂)₂-O-.
- La expresión alqueno(C₂-C₆) 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 alquino(C₂-C₆) 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) o 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(C₁-C₈) o los correspondientes sustituyentes heteroalquilenos(C₁-C₈) se entienden como grupos alquilo(C₁-C₈) o alquilenos(C₁-C₈) 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(C₁-C₈) incluyen -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-N(CH₂-CH₃)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₃, -CH₂-O-CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃ o O-CH₂-CH₃.
- Los grupos cicloalquilo(C₃-C₈) 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(C₆-C₁₀) 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(C₆-C₁₀) preferido es fenilo.
- Grupo heterocicloalquilo(C₃-C₈) significa un sistema de anillo de carbono monocíclico saturado (contiene dobles enlaces) que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de anillo en los que uno o más átomos de carbono pueden reemplazarse por uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o combinaciones de heteroátomos diferentes. 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.
- Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo(C₃-C₈) 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 o 1,2,4-triazinanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidro-tiopiranilo, ditiolanilo, por ejemplo 1,3-ditiolanilo, ditanilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxatolanilo, por ejemplo 1,3-oxatolanilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, diazapanilo, por ejemplo 1,4-diazapanilo.
- Un grupo heterocicloalquilo(C₃-C₈) preferido es morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo.
- Un grupo heteroarilo(C₅-C₁₀) se refiere a un sistema de anillos mono- o bicíclicos, en el que uno o más átomos de carbono pueden reemplazarse por uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, 1, 2 ó 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(C₅-C₁₀) 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(C₅-C₁₀) adecuados son benzimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, azaindolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, cromanilo, cromenilo, naftiridinilo, pftalacinilo, piridoimidazolilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, furilo, furazanilo, tienilo, imidazolilo, imidazolínilo, 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(C₅-C₁₀) pueden darse sobre átomos de carbono libres o sobre átomos de nitrógeno.

Los ejemplos preferidos de residuos heteroarilo(C₅-C₁₀) son benzofurilo, quinolinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tetrazolilo.

Un heteroarilo(C₅-C₁₀) preferido es un grupo heteroarilo(C₅-C₆). Los residuos heteroarilo(C₅-C₆) preferidos son furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo. Los ejemplos preferidos de residuos heteroarilo(C₅-C₆) 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 R₃ a R₁₅, los residuos arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo(C₅-C₁₀) están sin sustituir o, si no se especifica otra cosa, están opcionalmente sustituidos una o más veces preferiblemente de una a tres veces, con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-arilo(C₆-C₁₀), C(O)OH, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo(C₃-C₈), alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-NH-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, alquilenilo(C₂-C₆), alquilenilo(C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), O-C(O)-alquilo(C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆), SO-alquilo(C₁-C₆), SO₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆), NH-SO₂-arilo(C₆-C₁₀), NH-SO₂-heteroarilo(C₅-C₁₀), NH-SO₂-heterocicloalquilo(C₃-C₈), N-alquilo(C₁-C₆)-C(O)-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), O-arilo(C₆-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo(C₅-C₁₀), heterocicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₃-C₈), O-alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₃-C₈), en donde dicho arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₅-C₁₀) o heterocicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) puede estar sustituido de una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, C(O)OH, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)NH₂, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-O-arilo(C₆-C₁₀), o O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀);

o en los que el grupo arilo(C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C₁-C₄)-O, por lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno, un anillo de 5-8 miembros;

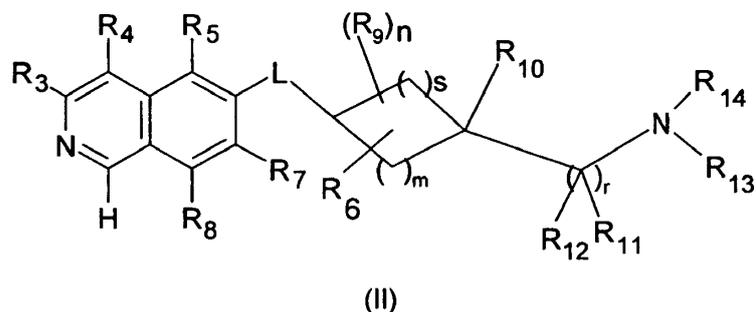
y donde los sustituyentes arilo de los grupos arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo(C₅-C₁₀), cicloalquilo o heterocicloalquilo(C₃-C₈) pueden no estar más sustituidos por un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

Los sustituyentes preferidos para los grupos arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo(C₅-C₁₀) son OH, alquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), O-fenilo, fenilo, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)OH, C(O)-alquilo(C₁-C₄), halógeno, NO₂, SO₂NH₂, CN, SO₂-alquilo(C₁-C₄), SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, NH-SO₂-alquilo(C₁-C₄), NH₂, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₈), alquil(C₁-C₄)-OH, C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂, C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)NH₂, N[alquilo(C₁-C₄)]₂, alquilen(C₁-C₄)-N[alquilo(C₁-C₄)]₂, alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), heteroarilo(C₅-C₆), heterocicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), donde el arilo(C₆-C₁₀) puede además estar sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, por halógeno, alquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), o puede estar vecinalmente sustituido con un grupo O-alquilen(C₁-C₄)-O donde se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno.

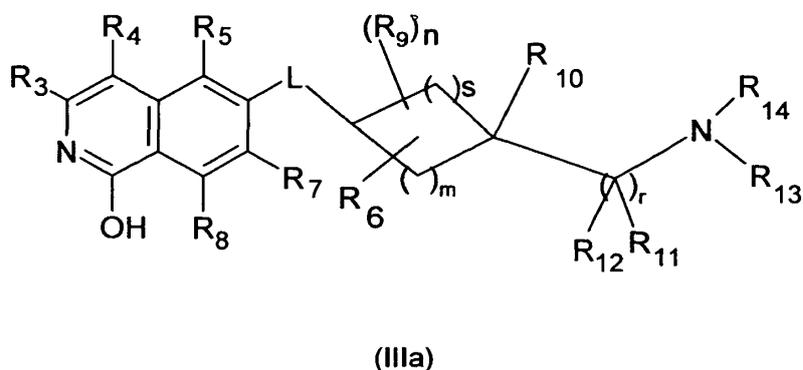
Los sustituyentes más preferidos para arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo(C₅-C₁₀) son OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₄), C(O)-alquilo(C₁-C₄), C(O)-O-alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), CONH₂, SO₂-NH₂, SO₂-alquilo(C₁-C₄) o SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₄)]₂, alquilen(C₁-C₄)-fenilo, alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄) o heteroarilo(C₅-C₆), donde el fenilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno a tres, preferiblemente una vez, por OH, halógeno, alquilo(C₁-C₄) o O-alquilo(C₁-C₄).

- Los sustituyentes incluso más preferidos para arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo(C₅-C₁₀)son OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₄) especialmente NH-C(O)-CH₃, C(O)-alquilo(C₁-C₄) especialmente C(O)-CH₃, C(O)-O-alquilo(C₁-C₄) especialmente C(O)-OCH₃, alquilo(C₁-C₄) especialmente CH₃ o CF₃, O-alquilo(C₁-C₄) especialmente O-CH₃, CONH₂, SO₂-NH₂, SO₂-alquilo(C₁-C₄) especialmente SO₂-CH₃ o SO₂-CF₃; o SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₄)]₂ especialmente SO₂-N=CH-N[(CH₃)₂,
- 5 donde el fenilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, por OH, halógeno, alquilo(C₁-C₄) u O-alquilo(C₁-C₄).
- Los sustituyentes más especialmente preferidos para grupos arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo(C₅-C₁₀) son OH, CN, alquilo(C₁-C₄), especialmente CH₃ o CF₃, O-alquilo(C₁-C₄), especialmente O-CH₃, halógeno o fenilo, donde el fenilo puede estar además sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, por OH, halógeno, alquilo(C₁-C₄), especialmente CH₃ o CF₃, o O-alquilo(C₁-C₄), especialmente O-CH₃.
- 10 Sustituyentes los más preferidos para grupos arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo(C₅-C₁₀) son OH, CN, halógeno, alquilo(C₁-C₄), en especial CH₃ o CF₃, Oalquilo(C₁-C₄), en especial O-CH₃, o halógeno.
- En los grupos fenilo monosustituídos 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.
- 15 Las declaraciones anteriores con relación a los grupos fenilo se aplican igualmente a grupos divalentes obtenidos a partir de grupos fenilo, es decir, fenileno que puede ser 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno no sustituido o sustituido. Las declaraciones anteriores también se aplican de forma correspondiente al subgrupo arilo en grupos 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,
- 20 4-fenilbutileno, 1-metil-3-fenil-propileno.
- En residuos R₃ a R₁₅, un alquilo o alquileno no está sustituido o, si no se especifica otra cosa, está opcionalmente sustituido una o más veces por 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, el alquileno no está halogenado. Más preferiblemente, un grupo alquilo o alquileno no está halogenado.
- 25 30 En los residuos R₃ a R₁₅, el alquilo o alquileno no está sustituido o, si no se especifica otra cosa, está opcionalmente sustituido una o más veces por un grupo independientemente seleccionados entre OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)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 R₃, R₄, R₅, R₇ y R₈ no están sustituidos. En otra realización, alquilo o alquileno en R₄ a R₁₅ no está sustituido por uno de estos grupos.
- 35 En los residuos R₃ a R₁₅, cicloalquilo o heterocicloalquilo no está sustituido o, si no se especifica otra cosa, está opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo(C₁-C₆), halógeno, OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)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 R₃ a R₉ no están sustituidos. En otra realización, cicloalquilo o heterocicloalquilo en R₃ a R₁₅ no están sustituidos. En una realización preferida, un heterocicloalquilo no está sustituido. En otra realización, cicloalquilo no está sustituido.
- 40 Los sustituyentes generales y preferidos de grupos arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo(C₅-C₁₀), heterocicloalquilo(C₃-C₈) y cicloalquilo(C₃-C₈) como se definió anteriormente, pueden combinarse con las definiciones generales y preferidas de R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, n, s, m, r, p y L según lo descrito en las siguientes realizaciones de un compuesto de fórmula (I).
- 45 Las siguientes realizaciones de un compuesto de fórmula (I) se caracterizan adicionalmente y son parte de la presente invención.
- 50

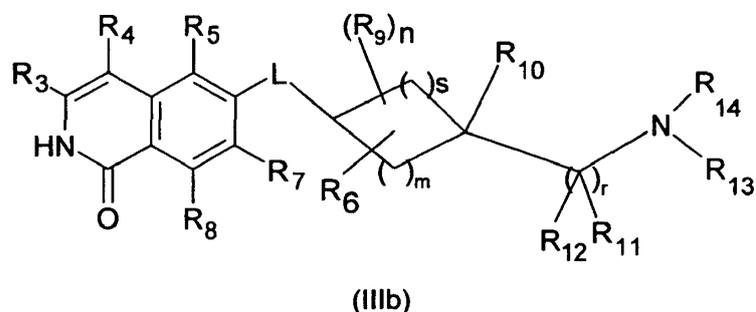
En una realización de un compuesto de fórmula (I), R₁ es H y el compuesto se caracteriza por la fórmula (II)



En otra realización de la presente invención, R₁ es OH y el compuesto se caracteriza por la fórmula (IIIa)

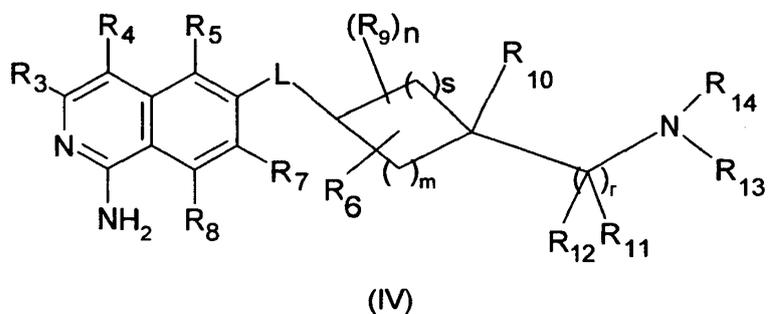


- 5 El derivado de isoquinolina de fórmula (I), en la que R₁ es OH, incluye el derivado de 1-isoquinolona tautomérico correspondiente que se caracteriza por la fórmula (IIIb)



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

En una realización más, R₁ es NH₂ y el compuesto se caracteriza por la fórmula (IV)

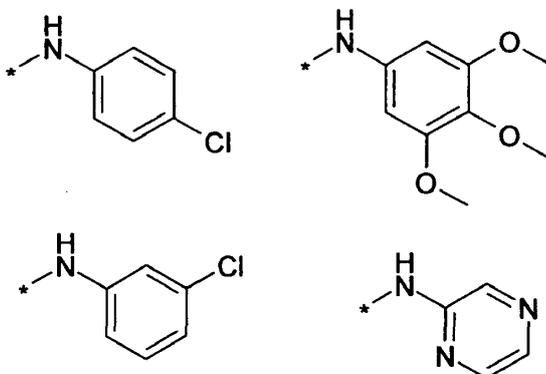


10

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

En una realización preferida, R₁ es H o OH; más preferiblemente R₁ es OH.

En una realización, R₃ es preferiblemente H, halógeno, alquilo(C₁-C₆) o NH-R'. En otra realización más preferida, R₃ es H, halógeno NH-heteroarilo(C₅-C₆) sustituido o no sustituido, NH-heterocicloalquilo(C₃-C₈) sustituido o no sustituido, o NH-fenilo sustituido o no sustituido. En una realización incluso más preferida, R₃ es NH-heteroarilo(C₅-C₆) sustituido o no sustituido que contiene uno o más átomos N, o NH-fenilo sustituido o no sustituido. En una realización lo más preferida, R₃ es H. Ejemplos de sustituyentes NHR' en R₃ son



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

En una realización preferida, R₄ es H, halógeno, alquilo(C₁-C₆) o alquenoil(C₁-C₂)-fenilo. En una realización más preferida, R₄ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₄) sustituido o no sustituido o alquenoil (C₁-C₂)-fenilo, preferiblemente alquilo(C₁-C₄) no sustituido o alquenoil (C₁-C₂)-fenilo. Lo más preferiblemente, R₄ es H.

En una realización preferida, R₅ es H, CN, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o no sustituido, arilo(C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, o heteroarilo(C₅-C₁₀) sustituido o no sustituido. Los ejemplos de R₅ 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(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₅-C₁₀) no están sustituidos. En una realización incluso más preferida, R₅ es H, halógeno, metilo, etilo, fenilo, tienilo o piridilo, más específicamente H, halógeno, metilo o etilo. Lo más preferiblemente, R₅ es H.

En una realización preferida, R₇ es H, halógeno, nitrilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido o no sustituido, O-alquilo(C₁-C₆) sustituido o no sustituido o R' sustituido o no sustituido. En una realización más preferida, R₇ es H, halógeno, nitrilo, alquilo(C₁-C₄) sustituido o no sustituido, O-alquilo(C₁-C₄) sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo(C₅-C₆) sustituido o no sustituido o cicloalquilo(C₃-C₆) sustituido o no sustituido. Preferiblemente, alquilo(C₁-C₆), fenilo o heteroarilo(C₅-C₆) no están sustituidos.

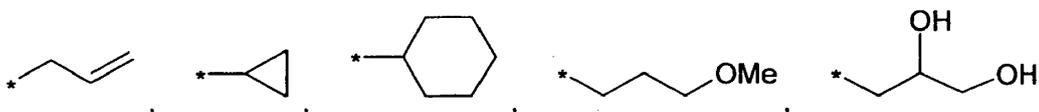
En una realización incluso más preferida, R₇ es H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, fenilo, nitrilo ciclopropilo o tienilo. Más preferiblemente, R₇ es H, fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi, en particular H o cloro. Aún más preferiblemente, R₇ es cloro.

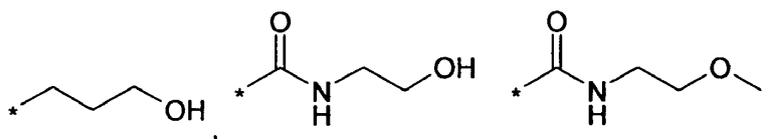
En una realización preferida, R₈ es H, Cl, F, metilo o etilo. En una realización más preferida, R₈ es H.

En una realización preferida, R₉ es R', OH, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-R', alquenoil(C₂-C₆), alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R', alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)NHR', C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)-NH-alquilen(C₁-C₆)-R', o C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂; donde alquilo, alquilen(C₁-C₆)-R', alquenoil(C₂-C₆), C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)NHR' o C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, donde alquilo, alquilen(C₁-C₆)-R', alquenoil(C₂-C₆), C(O)OH, C(O)NH₂ o O-CH₃, donde alquilo no está sustituido o está sustituido. Incluso en una realización más preferida, R₉ es alquilo(C₁-C₆) sustituido o no sustituido, preferiblemente R₉ es alquilo(C₁-C₆) no sustituido.

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

Como ejemplos para estas realizaciones, R₉ es metilo, etilo, propilo, isopropilo,





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

En una realización preferida, R₁₀ es

alquilo(C₁-C₆);

- 5 heteroalquilo(C₁-C₈),
 cicloalquilo(C₃-C₈),
 heterocicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),
- 10 alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₃-C₈),
 C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)NH-arilo(C₆-C₁₀), o
 C(O)NH-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),
- 15 en donde alquilo(C₁-C₆), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), o heteroarilo(C₅-C₁₀) están sin sustituir o sustituidos.

En una realización más preferida, R₁₀ es

alquilo(C₁-C₆);

- heteroalquilo(C₁-C₈),
- 20 cicloalquilo(C₃-C₈),
 heterocicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₁₀), o
- 25 alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₃-C₈),
 donde alquilo(C₁-C₆), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₅-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

En una realización particularmente preferida, R₁₀ es

alquilo(C₁-C₆);

- 30 heteroalquilo(C₁-C₈),
 cicloalquilo(C₃-C₈),
 heterocicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₆)-fenilo, o
- 35 alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₆),

alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₅-C₆),

en donde alquilo(C₁-C₆), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₆), fenilo o heteroarilo (C₅-C₁₀) están sin sustituir o sustituidos.

5 En una realización aún más preferida, R₁₀ es

alquilo(C₁-C₆);

heteroalquilo(C₁-C₈),

cicloalquilo(C₃-C₈),

heterocicloalquilo(C₃-C₈),

10 alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₂)-fenilo,

alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₅-C₆), o

15 en donde alquilo(C₁-C₆), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo(C₃-C₈), fenilo y heteroarilo(C₅-C₁₀) están sustituidos o sin sustituir u opcionalmente sustituidos una o dos veces con un grupo seleccionado independientemente entre sí de halógeno, alquilo(C₁-C₄) o O-alquilo(C₁-C₄), en donde alquilo(C₁-C₄) puede estar sustituido opcionalmente con fluoro. En una realización particular, alquilo(C₁-C₆), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo(C₃-C₈), fenilo y heteroarilo(C₅-C₁₀) no están sustituidos.

20 En una realización incluso más preferida, R₁₀ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, isopropiloximetileno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano o bencilo, ciclohexilo, trifluorometilo, 3,3,3-trifluoropropilo, metoxi, etoxi, etoximetilo, tetrahidropiranimetileno, dioxo-tetrahidropirano.

En la realización más preferida, R₁₀ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, isopropiloximetileno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano o bencilo.

En una realización preferida, R₁₁ es

25 H,

alquilo(C₁-C₆);

cicloalquilo(C₃-C₈), o

heteroarilo(C₅-C₆), preferiblemente H o alquilo(C₁-C₆), donde alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈) o heteroarilo(C₅-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos, preferiblemente no están sustituidos.

30 En una realización más preferida, R₁₁ es H o alquilo(C₁-C₆), donde alquilo(C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido, preferiblemente no está sustituido. Más preferiblemente, R₁₁ es H.

En una realización preferida, R₁₂ es

alquilo(C₁-C₆), donde opcionalmente uno o más hidrógenos están sustituidos por fluoro; cicloalquilo(C₃-C₈),

heteroarilo(C₅-C₆), o

35 arilo(C₆-C₁₀), donde cicloalquilo(C₃-C₈), heteroarilo(C₅-C₁₀) y arilo(C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos, preferiblemente cicloalquilo(C₃-C₈) y heteroarilo(C₅-C₆) no están sustituidos. Preferiblemente, arilo(C₆-C₁₀) es fenilo no sustituido u opcionalmente sustituido una o dos veces por un grupo seleccionado independientemente uno del otro entre halógeno, alquilo(C₁-C₄) o O-alquilo(C₁-C₄), donde alquilo(C₁-C₄) puede estar opcionalmente sustituido por fluoro.

40 En una realización preferida, R₁₂ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, tiazolilo o fenilo.

En otra realización, R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido.

45 En otra realización, R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo(C₃-C₈), no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el grupo heterociclo formado es oxetanilo,

morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo es morfolinilo o piperazinilo. El grupo heterocicloalquilo formado preferiblemente no está sustituido.

En una realización de un compuesto de fórmula formula (I), R₁₃ y R₁₄ son, independientemente uno del otro,

H,

5 R',

alquilo(C₁-C₆);

alquilen(C₁-C₆)-R',

alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

alquilen(C₁-C₆)-O-R',

10 C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),

C(O)NHR',

C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, donde

R', alquilo(C₁-C₆) y alquilen(C₁-C₆) no están sustituidos o están sustituidos.

15 En otra realización R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido. Preferiblemente, un heterocicloalquilo(C₃-C₈) no está sustituido.

En una realización preferida de un compuesto de fórmula formula (I), R₁₃ y R₁₄ son, independientemente uno del otro,

H,

alquilo(C₁-C₆);

20 cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-heteroarilo(C₅-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀),

25 alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₆),

C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), o

R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo(C₃-C₈),

donde alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄), heteroarilo(C₅-C₁₀), heterocicloalquilo(C₃-C₈), arilo(C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

30 Preferiblemente, el grupo heterociclilo formado en R₁₃ y R₁₄ es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo es morfolinilo o piperazinilo.

En una realización más preferida de un compuesto de fórmula (I), R₁₃ es H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈) o alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈); y

R₁₄ es

35 H,

alquilo(C₁-C₆);

cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-heteroarilo(C₅-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₆), o

C(O)NH-alquilo(C₁-C₆).

- 5 donde alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄), heterocicloalquilo(C₃-C₈), arilo(C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

Incluso en una realización más preferida de un compuesto de fórmula (I)

R₁₃ es H o alquilo(C₁-C₆); y

R₁₄ es

- 10 H,

alquilo(C₁-C₆);

cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-heteroarilo(C₅-C₁₀),

- 15 alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), o

alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₆).

donde alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄), heterocicloalquilo(C₃-C₈), arilo(C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

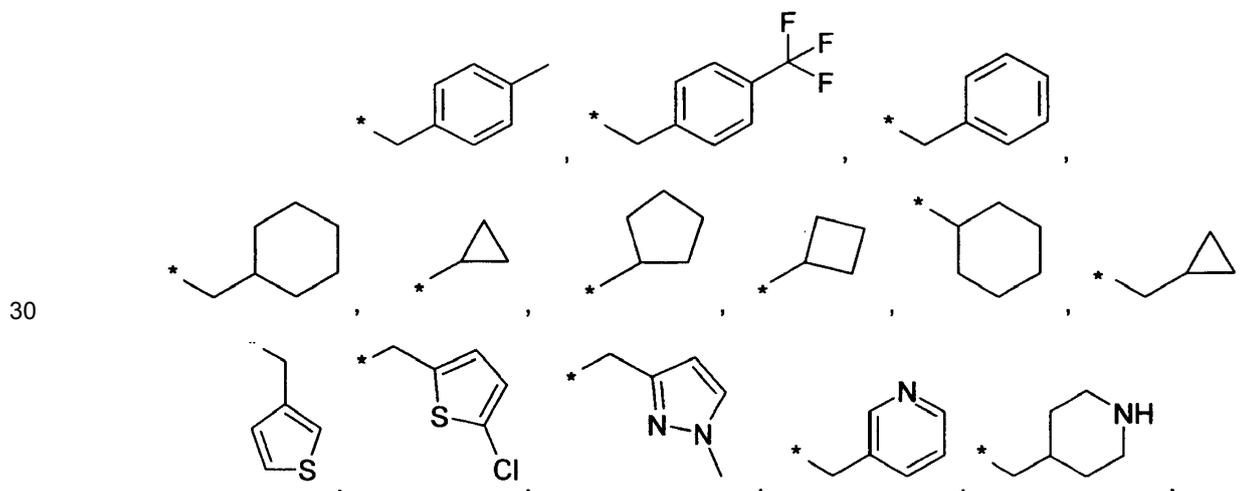
- 20 Más preferiblemente, R₁₃ es H, alquilo(C₁-C₆) y

R₁₄ es H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₈), donde alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₈) no están sustituidos o están sustituidos, preferiblemente no están sustituidos.

En una realización adicional, R₁₃ es H y R₁₄ es H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₈) en donde alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₈) están sin sustituir.

- 25 Se prefiere más que R₁₃ y R₁₄ sean H.

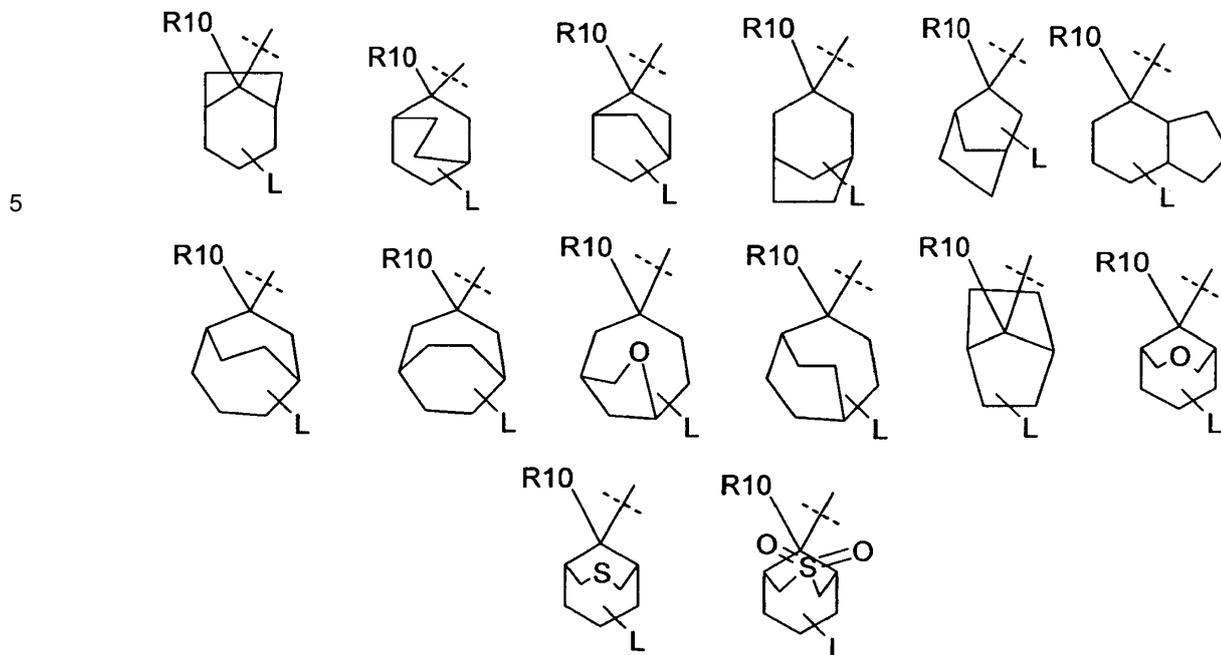
Como ejemplos para las realizaciones anteriormente mencionadas, R₁₃ o R₁₄ son, independientemente uno del otro, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-metil-butilo, 2-metil-propilo, butilo, pentilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



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

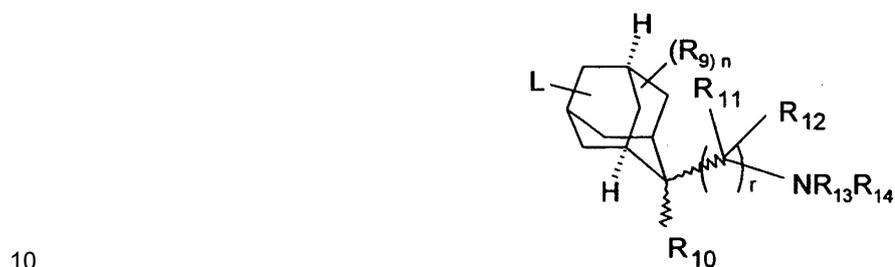
En una realización, R_{15} es H o alquilo(C_1-C_6), que no está sustituido o está opcionalmente sustituido, más preferiblemente R_{15} es H o alquilo(C_1-C_4), lo más preferiblemente H. Preferiblemente, el alquilo no está sustituido.

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



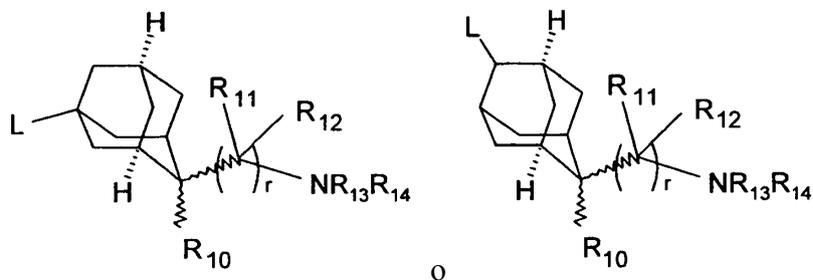
(el enlace con la línea punteada indica la posición del residuo $-(CR_{11}R_{12})_rNR_{13}R_{14}$)

o

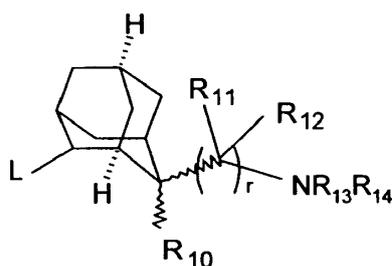


que no está sustituido o está opcionalmente sustituido por R_9 . Preferiblemente, el biciclo o el adamantano no está sustituido (n es 0) o está sustituido una vez (n es 1)

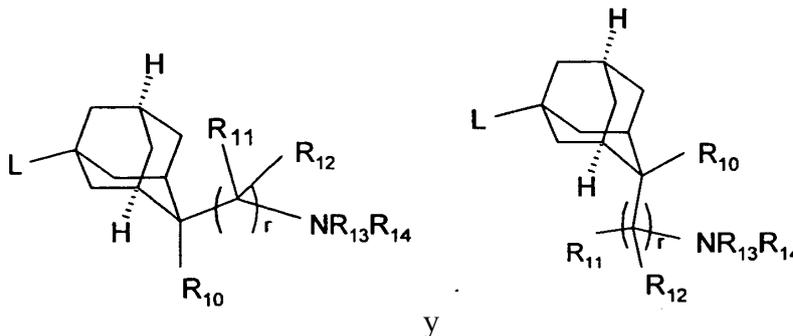
Preferiblemente, el adamantano tiene la siguiente estructura



15 o

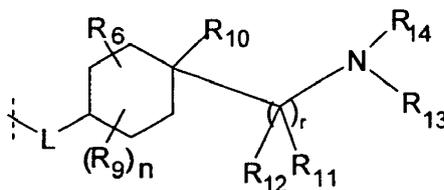


Se incluyen los isómeros cis y trans en estos residuos adamantano tales como por ejemplo en las estructuras



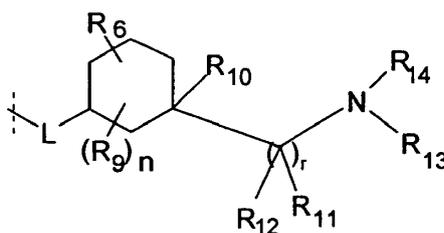
están incluidos.

- 5 En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_6 está ausente, es decir, no se forma biciclo ni adamantano. En una realización, m es 2 y s es 2 resultante en un residuo dentro de un compuesto de fórmula (I) de la fórmula



en todas sus formas estereoquímicas.

En otra realización, m es 3 y s es 1 resultante en un residuo dentro de un compuesto de fórmula (I) de la fórmula



- 10 En otra realización, 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.

- 15 En una realización preferida, r es 1.

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 $NH(CH_2)_p$, $N-alquilo(C_1-C_6)-(CH_2)_p$. 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.

- 20

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

Más preferiblemente, m es 2 y s es 2 y L es O, S o NH, preferiblemente O.

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

- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 5 6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 10 6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropoximetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 15 6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 20 6-[4-(1-Amino-propil)-4-isobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-bencil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-butil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-butil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
- 25 6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-ciclo-propilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 30 6-[4-(1-Amino-2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(Amino-tiazol-2-il-metil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
- 6-[4-(Amino-tiazol-5-il-metil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, se selecciona un compuesto del grupo que consiste en

- 35 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- cis-6-[4-(1-Amino-butil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-ethyl-cyclohexiloxi]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
 cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexiloxi]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
 cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, y
 cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexiloxi]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

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

En otra realización, se selecciona un compuesto del grupo que consiste en

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-methyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-methyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-(tetrahydro-piran-4-yl)-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

10 cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-(tetrahydro-piran-4-yl)-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-ethyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-ethyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((S)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, y

cis-6-[4-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

15 sus formas tautómeras y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, se selecciona un compuesto del grupo que consiste en

cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexiloxi]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-ethyl-cyclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-ethyl-cyclohexiloxi]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

20 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-ethyl-cyclohexiloxi]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-ethyl-cyclohexiloxi]-5,7-dimethyl-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-methoxy-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-methoxy-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-ethoxy-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

25 cis-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-methyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-methyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-3-methyl-butyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-2-methyl-propil)-4-cyclohexyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

30 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahydro-piran-4-ylmethyl)-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-metil)-4-(tetrahydro-piran-4-ylmethyl)-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-metil)-4-methyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-metil)-4-ethyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

35 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-ethylmethyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

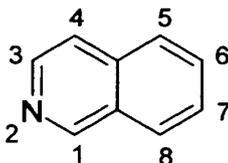
cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-cyclopropyl-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-metil)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-cyclohexiloxi]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

- cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-7-Cloro-6-[4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-etil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 10 cis-7-Cloro-6-[4-etil-4-(1-isobutilamino-propil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Butilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (90),
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 15 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-4-carbonitrilo,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 20 6-[4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[3-(1-Amino-propil)-3-propil-ciclopentoxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 En otra realización, se selecciona un compuesto del grupo que consiste en
 cis-1-[4-(5,7-Dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[1-Etil-4-(7-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
 30 cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-etilamina,
 cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
 cis-1-[4-(7-Metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
 cis-1-[4-(5-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina, y [4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexil]-
 35 isoquinolin-6-il-amina,
 y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o 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 específicas que están comprendidas por las definiciones de los grupos y especificadas anteriormente, siendo todas las combinaciones de las definiciones preferidas, más preferidas o las más preferidas y/o denotaciones específicas un 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 hidroclozuros, 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 ácido adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención las sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, ácido nítrico y sulfúrico, y 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 ácido tartárico. La sal hidroclozuro 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 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 y/o sus profármacos 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 cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana),

5 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, vasoespasma 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, restenosis 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.

10 En una realización adicional, la invención también a un compuesto fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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), vasoespasma cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, restenosis de los vasos sanguíneos, o desarrollo y progreso del cáncer.

15 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para uso en planteamientos curativos asociados con el tratamiento de células madre o células madre pluripotentes inducidas, mejora del reconocimiento para el tratamiento o la prevención de corazón fibroide, depresión, epilepsia, necrosis papilar renal, disfunción túbulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de los vasos, por ejemplo estenosis de carótidas o trastorno de lípidos.

20 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.

25 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.

30 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 derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Las sustancias portadoras para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Las sustancias portadoras adecuadas para la producción de soluciones, por ejemplo, soluciones inyectables, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, disolución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Las sustancias portadoras adecuadas para microcápsulas, implantes o varillas son, 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.

35 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 fisicoquímicas de los compuestos y de este modo permite la selección de tales compuestos deseados.

40 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.

- 5 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 utilizando planteamientos 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.
- 10
- 15 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:

- 20 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 oxiclورو 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. Además, el N-óxido puede convertirse directamente en el correspondiente derivado 1-alcoxi, haciéndolo reaccionar con un cloroformiato adecuado en un disolvente alcohólico como metanol en presencia de una base como trietilamina. 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 oxiclورو 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 R₃, R₄, R₅, R₇ y/o R₈ 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.

25

30

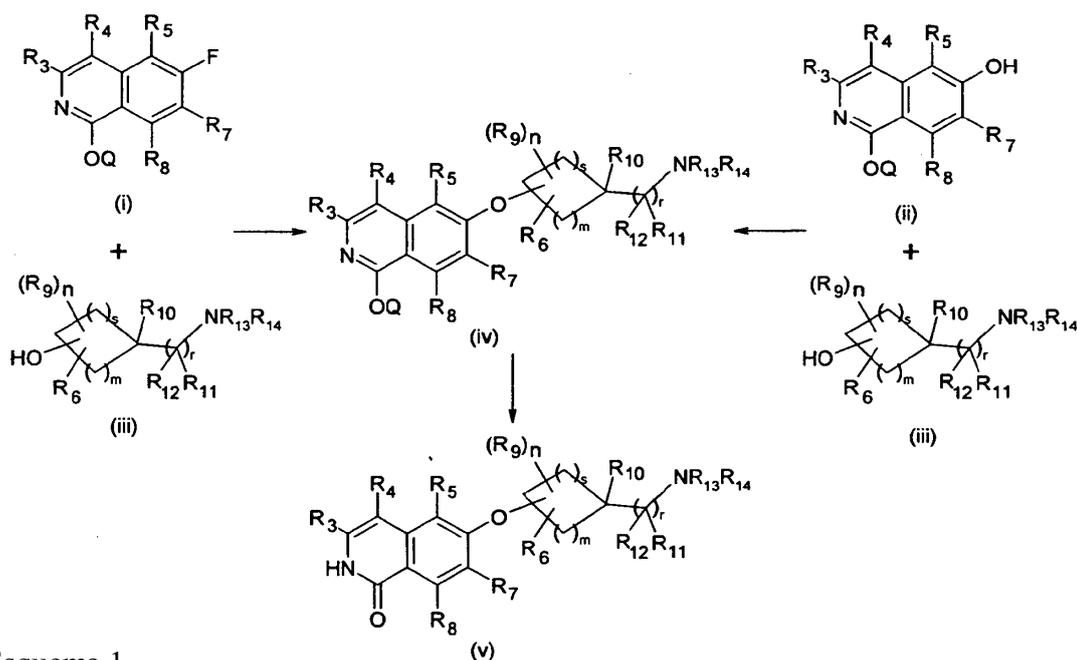
35

40

45

Una síntesis posible para la isoquinolinona sustituida con amina con L=O (v) se describe más adelante a modo ilustrativo, pero no limita la presente invención. Las isoquinolinonas sustituidas con cicloalquilamina (por ejemplo, el compuesto v) pueden sintetizarse mediante una diversidad de métodos. El siguiente esquema general 1 ilustra algunas de las rutas posibles para acceder a las isoquinolonas, pero no limita la presente invención.

50



Esquema 1

Las 6-fluoro-isoquinolonas (i), por ejemplo sustituidas por R₃, R₄, R₅, R₇ y/o R₈ siendo, por ejemplo, independientemente uno del otro, sustituyentes como hidrógeno, alquilo, alcoxi o haluro, se pueden hacer reaccionar con alcoholes amino sustituidos con R₁₃ / R₁₄ adecuados, en los que R₁₃ / R₁₄ se seleccionan, independientemente uno del otro, por ejemplo, de hidrógeno, alquilo o un grupo protector 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 ambiente y 100 C para dar los derivados (iv) correspondientes. 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.

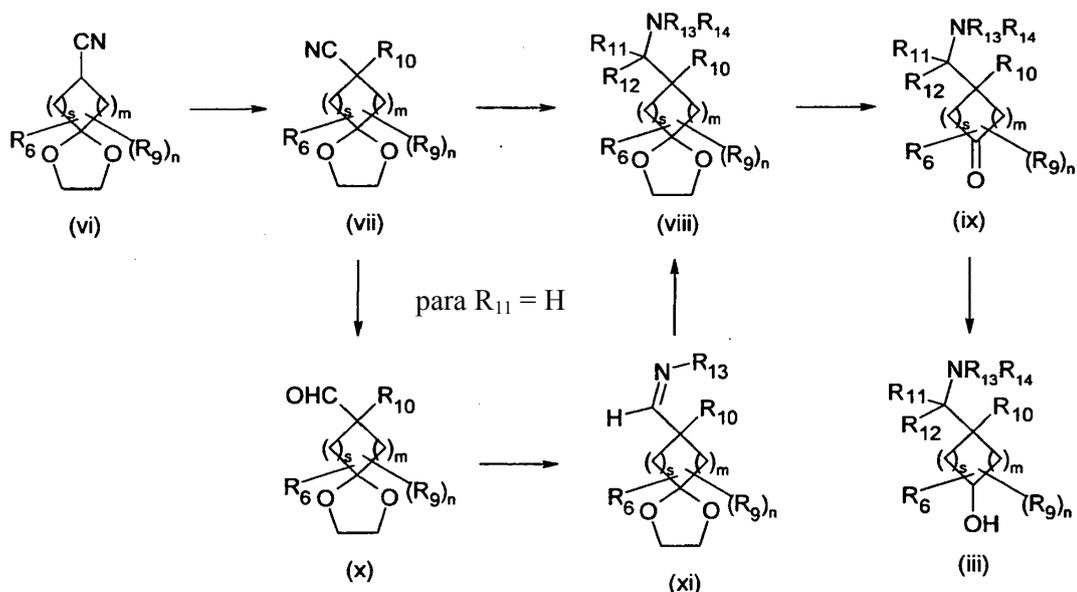
En caso de uso de isoquinolonas protegidas, se requiere la escisión de los grupos de protección usados para liberar la isoquinolona deseada (v). Esta liberación, sin embargo, puede realizarse antes o después de la etapa de aminación reductora, dependiendo de la naturaleza del aldehído o cetona usado 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 cicloalquil amina como por ejemplo (iii) pueden sintetizarse mediante 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 ilustrativamente en los esquemas 2 y 3, pero no limita el alcance de los sustituyentes en la presente invención.

Se puede obtener un resto cicloalquilamina (iii) con una subunidad amina secundaria o terciaria, por ejemplo, a partir de cicloalquilnitrilo adecuadamente sustituido (vi), que puede sustituirse con funcionalidades alquilo, alcoxi, o con acetales. El nitrilo puede funcionalizarse en la posición alfa por reacción con electrófilos adecuados, por ejemplo haluros de alquilo, cicloalquilo, p-toluenosulfonatos de cicloalquilo, alcoxi haluros o aldehídos), usando una base apropiada como hexametildisilazida de litio, diisopropilamida de litio o hidruros metálicos en disolventes inertes como tetrahidrofurano, tolueno o heptano.

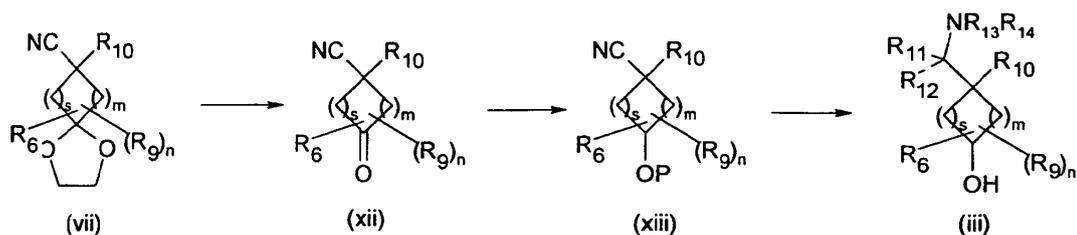


Esquema 2

El nitrilo funcionalizado (vii) puede hacerse reaccionar directamente con nucleófilos adecuados para la introducción de grupos funcionales R_{11} y R_{12} , por ejemplo organilos o reactivos de Grignard para dar compuestos como (viii). Un grupo protector adecuado como t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo puede o no unirse después de esta etapa, dependiendo de la naturaleza del nitrilo de partida y de la complejidad de las reacciones siguientes. Para $R_{11} = R_{12}$, se pueden utilizar organilos de litio como nucleófilos activados por adición de ácidos de Lewis como isopropilato de titanio y cloruro de cerio.

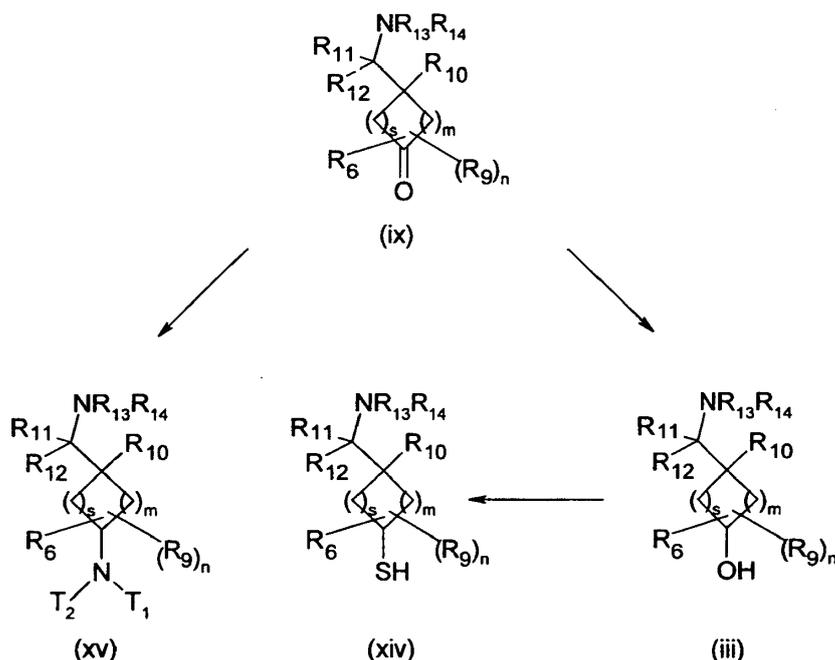
Para que R_{11} sea H, la imina intermedia formada al añadir los nucleófilos se puede aislar y reducir mediante agentes de reducción adecuados como cianoborohidruros o borohidruros en disolventes tales como tetrahidrofurano o alcoholes. Alternativamente, el nitrilo (vii) puede reducirse al aldehído (x) mediante reactivos donantes de hidruro adecuados, como hidruro de diisobutilaluminio en disolventes orgánicos fríos tales como éter dietílico o tolueno, y convertirse a las iminas (xi) apropiadas, como benciliminas o N-terc-butanosulfiniliminas mediante un ácido de Lewis catalizado con aminas adecuadamente funcionalizadas. Estas iminas (xi) pueden luego hacerse reaccionar con reactivos nucleófilos adecuados, como organilos, reactivos de Grignard o trimetilsilanos combinados con fluoruros de tetralquilo para introducir una diversidad de sustituyentes como grupos alquilo, cicloalquilo o heterociclilo. La funcionalidad ceto puede luego liberarse por métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por tratamiento con ácidos acuosos como ácido acético o ácido clorhídrico en mezclas de acetona, y posteriormente reducirse a los correspondientes alcoholes (iii), en general como mezclas cis/trans, a través de agentes de reducción adecuados como borohidruros en alcoholes, tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas profundas.

Esta liberación, no obstante, puede también realizarse después de la etapa de funcionalización del nitrilo (Esquema 3), dependiendo de la naturaleza del nitrilo y del patrón de sustitución utilizados. Si la cetona se reduce antes de funcionalizar el nitrilo, en general se obtiene un solo isómero (cis o trans) con alta selectividad. Para la conversión de nitrilos del tipo (xiii) a las aminas (iii), puede ser beneficioso el uso de un grupo protector adecuado en la funcionalidad alcohol. El experto en la técnica conoce los grupos protectores adecuados que pueden ser éteres, como tetrahidropirano, metoximetilo o éteres de sililo.



Esquema 3

Para obtener restos cicloalquilamino distintos de los cicloalquil aminoalcoholes, se pueden aplicar distintos métodos. El siguiente esquema general (esquema 4) ilustra algunas rutas posibles para obtener estas aminas, pero no limita la presente invención.



Esquema 4

5

Por ejemplo, la funcionalidad hidroxilo de un compuesto (iii) puede convertirse a un tiol mediante una reacción Mitsunobu, usando tioacetato y posterior escisión básica con una base adecuada, lo que conduce a los restos amino de tipo (xiv). 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 SO₂). Las correspondientes aminas pueden obtenerse mediante una etapa de aminación reductora comenzando por cetonas tales como el compuesto (ix o xii), usando aminas en presencia de un agente reductor, como triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en presencia de un agente que elimina agua agente, como tamices moleculares u otro ortoéster adecuado.

10

15

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.

20

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,

25

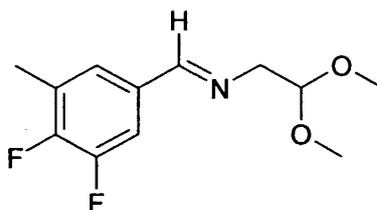
pueden utilizarse métodos bien conocidos tales como RMN, IR y espectrometría de masas (MS) para caracterizar un compuesto de la invención.

Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos ilustran las distintas realizaciones de la presente invención y forman parte de la misma. La nomenclatura cis y trans en el título de los compuestos respectivos se refiere a la configuración relativa del residuo – [CR₁₁R₁₂]rNR₁₃R₁₄ y el residuo L en el anillo cicloalquilo. Esta convención se mantiene para los respectivos precursores.

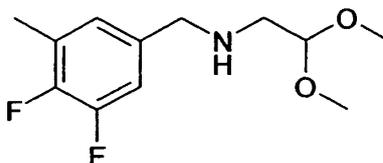
6,7-difluoro-5-metil-isoquinolina (25)

a) [1-(3,4-Difluoro-2-metilfenil)-metilideno]-2,2-dimetoxiamina (22)



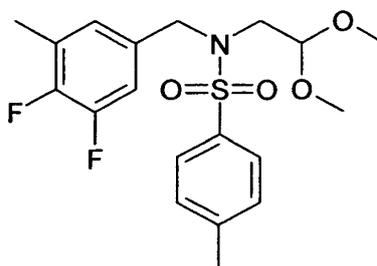
10 Se disolvió 3,4-difluoro-2-metilbenzaldehído (26,0 g, 166 mmol) en tolueno (182 mL) y se dejó reaccionar con 2-aminoacetaldehído dimetilacetal (19,3 g, 183,2 mmol) y ácido toluenosulfónico (3,2 g) durante 2 horas en un aparato Dean-Stark. La disolución se dejó enfriar, se extrajo con disolución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para dar 40,4 g de un aceite amarillo oscuro que se usó sin purificación adicional.

b) 3,4-Difluoro-2-metilbencil-2,2-dimetoxietilamina (23)



20 Se disolvió [1-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-metilideno]-2,2-dimetoxiamina (22, 40,4 g) en etanol (225 mL). Se añadió borohidruro de sodio (4,8 g, 124 mmol) en porciones. La agitación se continuó durante una noche. Para el tratamiento, se añadió ácido acético hasta que no se pudo observar desprendimiento de gas alguno. Después se evaporó la disolución a sequedad, se recogió en diclorometano y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto bruto obtenido (37,8 g) se usó sin purificación.

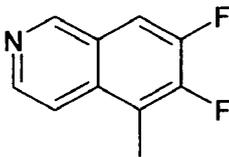
c) N-(3,4-Difluoro-2-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilfenil-sulfonilamina (24)



25 Se disolvió 3,4-difluoro-2-metilbencil-2,2-dimetoxietilamina (23, 37,8 g) en diclorometano (100 mL). Se añadió piridina (42 ml). Se añadió gota a gota, a 0°C, una disolución de cloruro de p-toluenosulfonilo (36,8 g, 193 mmol) en diclorometano. La reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se continuó agitando hasta que se completó la conversión. Para tratamiento, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1,5M, dos veces con disolución de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó a sequedad para dar el producto bruto como un aceite anaranjado (68,3 g). Este material se usó sin purificar.

30

d) 6,7-difluoro-5-metil-isoquinolina (25)

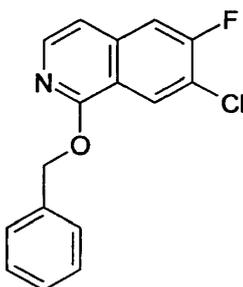


5 Se suspendió tricloruro de aluminio (111,7 g, 838 mmol) en diclorometano (250 mL) a 0°C. Se añadió una disolución de N-(3,4-difluoro-2-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilfenil-sulfonilamina (24, 68,3 g) en diclorometano (250 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, antes de enfriarse hasta 0 °C, y se vertió en hielo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa dos veces más con diclorometano/isopropanol (3:1). La fase orgánica reunida se extrajo dos veces con disolución saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio, antes de que la filtración y evaporación dieran 63,5 g de producto semisólido bruto de color pardo oscuro. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/heptano (5%:95% a 35%:65%) proporcionó 11,3 g del compuesto del título 25 en forma de un sólido de color tostado. $T_R = 0,86$ min (Método G). Masa detectada: 180,1 ($M+H^+$).

Las siguientes isoquinolinas se sintetizaron a partir de los respectivos benzaldehídos en un modo similar a aquel descrito para 25.

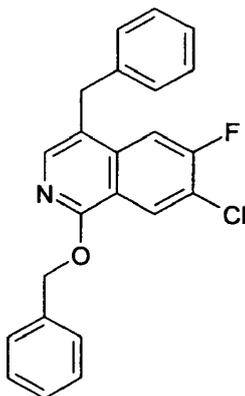
Compuesto	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R /[min]	Método
26	3,5-dimetil-4-fluorobenzaldehído		5,7-dimetil-6-fluoro-isoquinolina	176,1	1,06	G
27	3,4-difluoro-benzaldehído		6,7-difluoro-isoquinolina	166,1	1,07	C
28	3-bromo-4-fluorobenzaldehído		7-bromo-6-fluoro-isoquinolina	226,0	0,91	J
				228,3		
29	4-fluoro-3-metoxibenzaldehído		6-fluoro-7-metoxi-isoquinolina	178,1	0,90	G
30	4-fluoro-3-metilbenzalaldehído		6-fluoro-7-metil isoquinolina	161,9	0,90	G

15 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1)



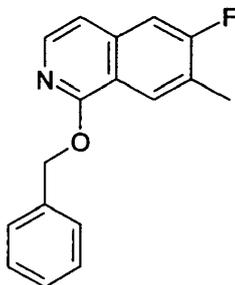
- 5 Se disolvió 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (preparada según el documento WO 2007/012422; 52,2 g) en THF (1 L). Después de añadir carbonato de plata (145,5 g) y bromuro de bencilo (40,6 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron otros 6,2 mL de bromuro de 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: metil-terc. butil-éter) para dar 27,8 g del compuesto del título 1. $T_R = 3,73$ min (Método A). Masa detectada: 288,1 (M+H⁺).

1-Benciloxi-4-bencil-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (2)



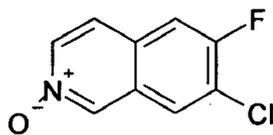
- 10 Como producto secundario de la preparación de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1), se pudieron aislar 8,45 g de 1-benciloxi-4-bencil-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina por cromatografía en gel de sílice. $T_R = 4,04$ min (Método A). Masa detectada: 378,1 (M+H⁺).

1-Benciloxi-7-metil-6-fluoro-isoquinolina (3)



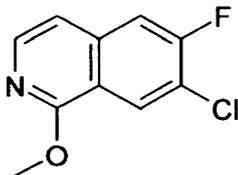
- 15 Se preparó 1-benciloxi-7-metil-6-fluoro-isoquinolina (3) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 1, comenzando por 7-metil-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (preparada de acuerdo con el protocolo descrito en el documento WO 2007/012421 o en el documento WO 2007/012422). $T_R = 4,00$ min (Método A). Masa detectada: 268,1 (M+H⁺).

2-Óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (31)



- 20 Se disolvieron 50 g de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (preparada de acuerdo con el documento WO 2007/012422) en diclorometano y se enfrió hasta 5 °C. Se añadieron en porciones 69,6 g de ácido m-cloro-perbenzoico (70%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó la conversión, la mezcla se diluyó con 1,5 L de diclorometano y se extrajo tres veces con disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar 47,6 g del producto deseado 31. $T_R = 0,98$ min (Método D). Masa detectada: 198,1 (M+H⁺).
- 25

7-Cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (4)

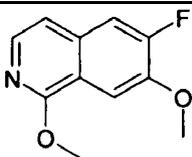


5 Se disolvieron 10 g de 2-óxido de 7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina (31) en 100 mL de metanol seco. Se añadieron gota a gota 12 mL de cloroformiato de etilo a -10°C . La mezcla se dejó agitar durante 15 minutos y luego se añadieron gota a gota 28 mL de trietilamina, disueltos en 55 mL de metanol, -20°C durante 1h.

Se añadieron 100 mL de disolución de hidróxido sódico 2N y el precipitado formado se aisló por filtración. Precipitó más producto por adición de disolución de hidróxido sódico 2N y agua al licor madre. Se secaron los sólidos combinados para dar 7,8 g del producto deseado. $T_R = 3,75$ min (Método A). Masa detectada: 212,0 ($M+H^+$).

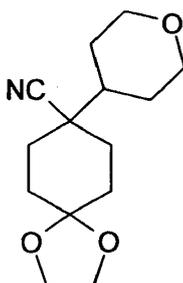
10 Los siguientes compuestos se obtuvieron en un modo similar al descrito para la síntesis de 4, comenzando por las isoquinolinas respectivas.

Comp. N°	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
32	5-Cloro-6-fluoro-isoquinolina		5-Cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina	212,0	1,78	G
33	27		6,7-difluoro-1-metoxi-isoquinolina	196,1	3,53	A
34	25		6,7-Difluoro-1-metoxi-5-metil-isoquinolina	210,1	3,85	C
35	30		6-fluoro-1-metoxi-7-metil-isoquinolina	192,1	3,44	C
36	26		6-Fluoro-1-metoxi-5,7-dimetil-isoquinolina	206,1	3,74	C

Comp. N°	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
37	29		6-Fluoro-1,7-dimetoxi-isoquinolina	208,1	3,1	C

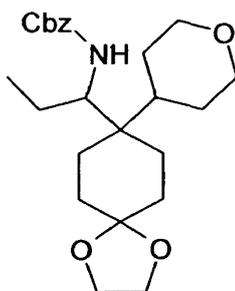
Ejemplos 1 y 2: 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 8-(Tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (5)



5 A una disolución 2M de diisopropilamida de litio en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (18 mL, 35,9 mmol, 1,5 eq.), a -78 °C, se le añadió gota a gota una disolución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (disponible en el mercado o mediante el procedimiento de la bibliografía descrito, por ejemplo, en Becker et al. Synthesis 1992, 11, 1080-1082; 4,0 g, 23,9 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL). Después de agitar durante 30 min a -78 °C, se añadió cuidadosamente 4-yodotetrahidro-2H-pirano (5,1 g, 23,9 mmol, 1 eq.). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante una noche, antes de inactivarse por adición lenta de etanol (10 mL) y agua (20 mL) posteriormente. La suspensión resultante se filtró a través de celite y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía rápida (SiO₂, 0% → 30% metanol en diclorometano) para dar 2,80 g de 8-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (5). T_R = 1,03 min (Método B). Masa detectada: 252,3 (M+H⁺).

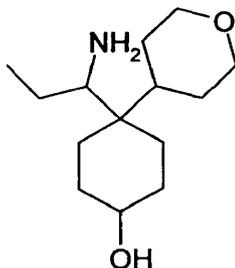
b) Éster bencílico del ácido {1-[8-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-propil}-carbámico (6)



15 A 8-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (5, 1,4 g, 5,57 mmol) se le añadió una disolución 2M de cloruro de etilmagnesio en THF (5,6 mL, 11,1 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 72h. La suspensión resultante se enfrió hasta -20 °C y se trató con metanol (8 mL). Después de agitar durante 10 min a 0 °C, se añadió borohidruro de sodio (376 mg, 9,95 mmol, 2 eq.) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se diluyó con disolución acuosa de hidróxido sódico 1N (20 mL) y se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar 1,46 g de la amina bruta.

25 El producto bruto se disolvió en diclorometano (15 mL), se enfrió hasta -78 °C y se trató posteriormente con trietilamina (0,79 mL, 5,67 mmol, 1,1 eq.) y clorofornio de bencilo (0,87 mL, 5,15 mmol, 1 eq.). Después de agitar durante 1h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por adición de agua (20 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía rápida (SiO₂, 0% → 100% acetato de etilo en heptano) para dar 717 mg del compuesto del título. T_R = 1,48 min (Método B). Masa detectada: 418,4 (M+H⁺).

c) 4-(1-Aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexanol (7)

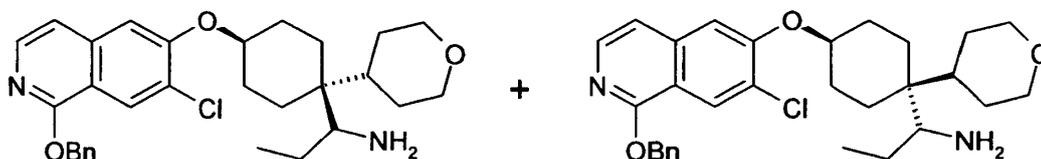


5 Se disolvió éster bencílico de ácido {1-[8-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-propil}-carbámico (6, 717 mg, 1,72 mmol) en acetona (5 mL) y se añadió ácido clorhídrico 6N (2,5 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió luego cuidadosamente en 100 ml de una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano, se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar 577 mg de la cetona bruta.

10 Se disolvió el producto bruto en tetrahidrofurano (10 mL), se enfrió hasta -30 °C y se añadió borohidruro de sodio (64,3 mg, 1,7 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de inactivarse con agua (15 mL). La disolución se acidificó hasta pH 2 por adición de ácido clorhídrico 2N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar 517 mg del alcohol deseado.

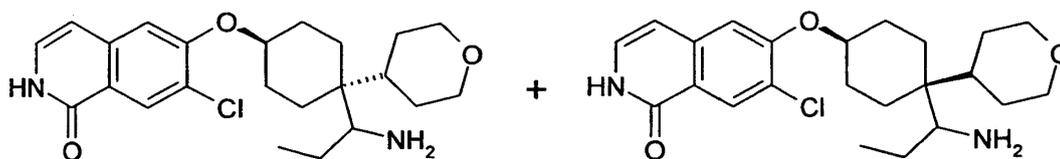
15 Se disolvió alcohol protegido con N en metanol (2 mL) y se añadieron 14,6 mg de paladio sobre carbono (10%). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que la conversión se completó. Se separó el catalizador por filtración, y se evaporó la mezcla de reacción a sequedad para dar 370 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros. $T_R = 0,36$ min, 0,60 min (Método B). Masa detectada: 242,3 ($M+H^+$).

d) 1-[4-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexil]-propilamina (8 y 9)



20 A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 167 mg, 4,17 mmol, 3 eq.) en dimetil acetamida (8 mL) se le añadió una disolución de 4-(1-aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexanol (7, 369 mg, 1,53 mmol, 1,1 eq.) en dimetil acetamida (8 mL). Después de agitar durante 60 min a temperatura ambiente, se añadió una disolución de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1, 400 mg, 1,39 mmol) en 8 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó primero a temperatura ambiente y después a 50°C hasta que la reacción se completó. La reacción se interrumpió mediante la adición de 30 ml de agua y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1). Las capas orgánicas reunidas se evaporaron, y el producto bruto se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 , 0% → 30% metanol en diclorometano) para dar 83 mg (isómero de elución anterior 1, 8) y 48 mg (isómero de elución posterior 2, 9) de los diastereómeros en forma de racematos respectivamente. No se asignó la estereoquímica relativa. Además, pudieron aislarse 166 mg del producto como una mezcla diastereomérica. $T_R = 0,92$ min (8), 0,93 min (9) (Método B). Masa detectada: 419,4 ($M+H^+$).

30 e) 6-[4-(1-Aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplos 1 y 2)

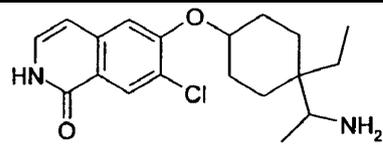
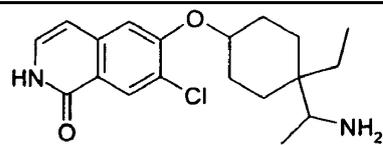
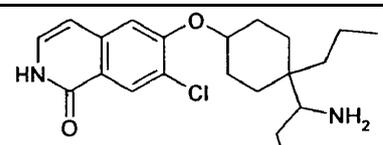
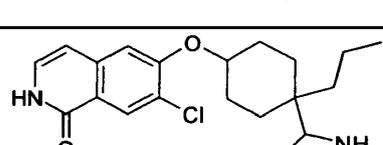
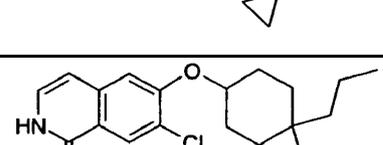
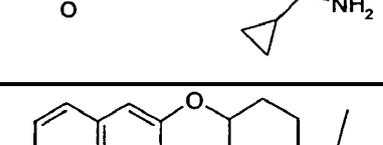
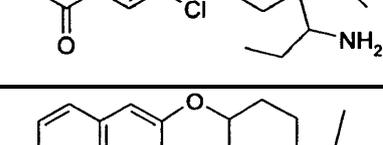
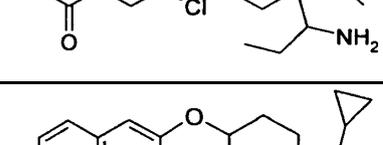


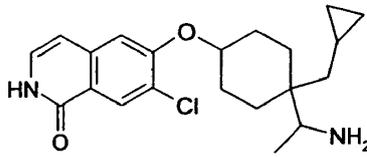
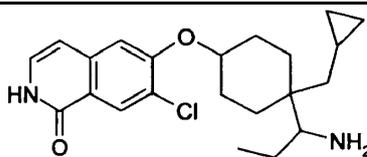
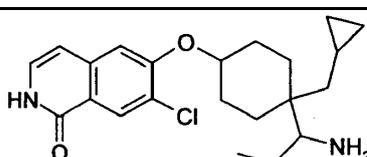
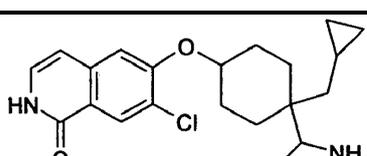
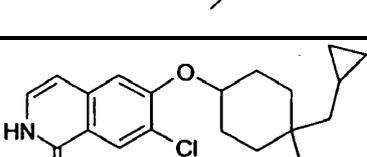
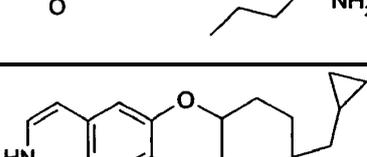
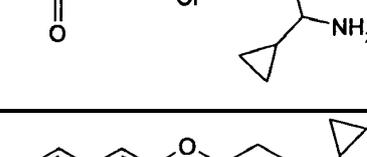
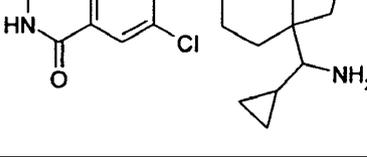
35 Se trató una disolución de 1-[4-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexil]-propilamina (8, 83 mg, 0,16 mmol) en 2-propanol (1 mL) con ácido clorhídrico acuoso 2N (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la conversión completa. Se evaporó y liofilizó la mezcla de reacción a partir de agua dos veces para dar 68 mg del compuesto del título (Ejemplo 1) como su hidrocloreto. $T_R = 2,40$ min (Método A). Masa detectada: 419,4 ($M+H^+$).

Pudieron sintetizarse 45 mg del segundo diastereómero (Ejemplo 2) a partir de 48 mg de 9, siguiendo el mismo procedimiento. $T_R = 2,40$ min (Método A). Masa detectada: 419,4 ($M+H^+$). No se asignó la estereoquímica relativa.

Los siguientes productos se sintetizaron como hidrocloruros racémicos en un modo similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 1, comenzando por los respectivos aminoalcoholes (preparados siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 7) y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1). Si los diastereómeros no pudieron separarse en una etapa anterior de la síntesis, los productos desprotegidos se purificaron por HPLC preparativa y se liofilizaron posteriormente a partir de HCl 1N y agua.

5

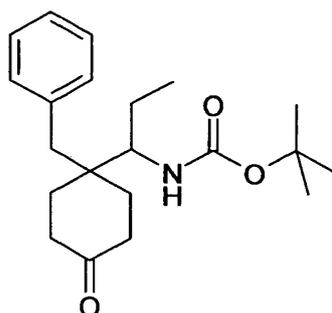
Ej. N°	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
3		1	6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	349,2	2,39	C
4		2	6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	349,2	2,47	C
5		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	377,1	2,58	A
6		1	6-[4-(Amino-ciclopropilmetil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,	389,2	2,60	A
7		2	6-[4-(Amino-ciclopropilmetil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,	389,3, 372,3 [M-NH ₃ +H ⁺]	3,04	D
8		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	377,2	2,50	A
9		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	377,2	2,64	A
10		1	6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	375,2	2,55	C

Ej. N°	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
11		2	6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	375,2	2,64	C
12		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexil-oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,2	2,58	A
13		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexil-oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,2	2,61	A
14		1	6-[4-(1-Amino-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	403,3	2,68	A
15		2	6-[4-(1-Amino-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	403,3	2,64	A
16		1	6-[4-(Amino-ciclopropilmetil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,	401,2	2,62	A
17		2	6-[4-(Amino-ciclopropilmetil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,	401,2	2,66	C
18		1 + 2	6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	403,2	2,50, 2,55	A

Ej. N°	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
19		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropoximetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	407,2	2,56	A
20		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropoximetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	407,2	2,70	A
21		1	6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	375,2	2,46	A
22		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,2	2,57	A
23		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,2	2,88	A
24		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	403,2	2,88	A
25		1	6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	451,2, 434,2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2,87	A

Preparación de 4-(1-Amino-propil)-4-bencil-ciclohexanol (13 y 14)

a) Éster terc-butílico de ácido [1-(1-bencil-4-oxo-ciclohexil)-propil]-carbámico (10)

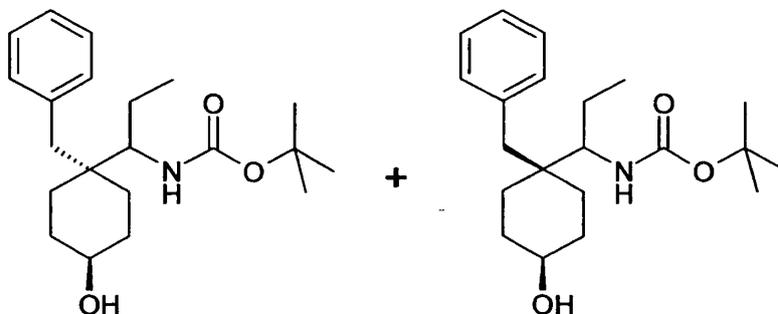


Se disolvió 1 g de 8-Bencil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, preparado a partir de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo y bromuro de bencil en un modo similar al descrito para 5, en 6 mL de una disolución 1M de cloruro de etilmagnesio en éter dietílico. La mezcla se calentó a reflujo durante dos días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó por adición de 100 mL de éter metil-terc-butílico y 2 mL de disolución saturada de sulfato sódico. La mezcla se filtró sobre celite y se lavó el precipitado con éter metil-terc-butílico. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en 30 mL de etanol.

Se añadieron 189 mg de borohidruro de sodio y la mezcla se dejó agitar hasta conversión completa. La mezcla se evaporó y se recogió en 100 mL de acetato de etilo. Se extrajo la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido. Cuando se completó la descetalización, se ajustó la capa acuosa hasta pH alcalino por adición de disolución de hidróxido sódico 2M y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico.

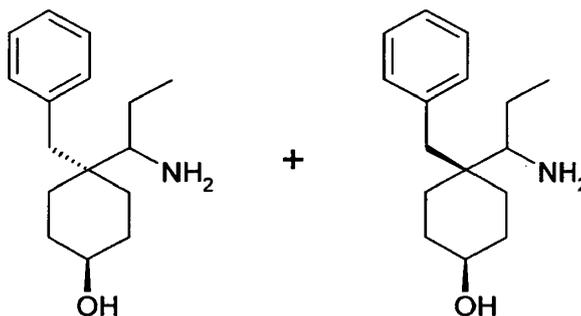
Se añadieron 2,05 g de dicarbonato de di-terc-butilo y 1,2 g de trietilamina y se dejó agitar la mezcla durante dos días. La mezcla se lavó con hidróxido sódico 1N, ácido clorhídrico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El aceite restante se cromatógrafió para dar 286 mg del producto deseado. $T_R = 3,57$ min (Método A). Masa detectada: 290,2 (M-terc.butilo+H⁺).

b) Éster terc-butílico de ácido [1-(1-bencil-4-hidroxi-ciclohexil)-propil]-carbámico (11 y 12)



Se disolvieron 280 mg de 10 en 10 mL de etanol y se añadieron 34 mg de borohidruro de sodio a -20°C. Se permitió calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2N y una vez con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 86 mg del isómero 1 (11) y 105 mg del isómero 2 (12). No se asignó la estereoquímica relativa. $T_R = 1,61$ min (11), 1,57 min (12) (Método B). Masa detectada: 274,2 (M+H⁺).

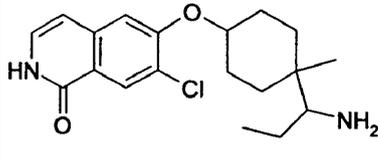
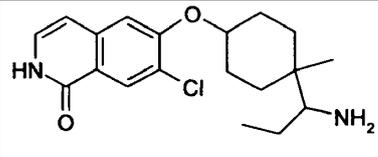
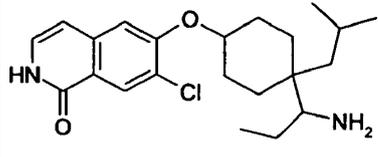
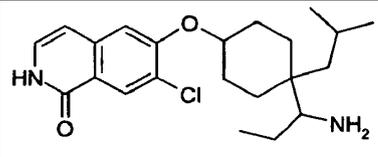
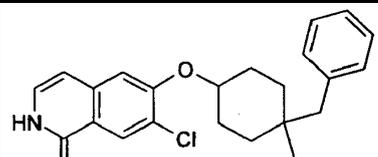
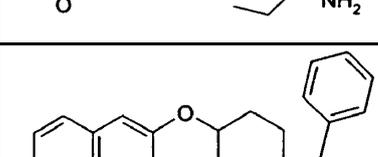
c) 4-(1-Amino-propil)-4-bencil-ciclohexanol (13 y 14)



Se disolvieron 86 mg de 11 en 2 mL de isopropanol y se añadió 1 mL de ácido clorhídrico 6M en isopropanol. La mezcla se dejó agitar durante una noche, después se añadió agua y se eliminó el isopropanol a vacío. La mezcla se liofilizó a partir de agua tres veces para dar 66 mg de 13 en forma del hidrocloreto. No se asignó la estereoquímica relativa. $T_R = 2,34$ min (Método A). Masa detectada: 248,2 (M+H⁺).

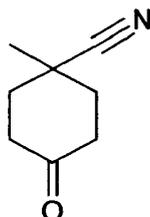
Por consiguiente, se preparó el otro isómero (14), comenzando por 12. $T_R = 2,34$ min (Método A). Masa detectada: 248,2 (M+H⁺).

Los siguientes productos se sintetizaron como hidrocloreto en un modo similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (Etapas d y e), comenzando por los respectivos aminoalcoholes (preparados siguiente el procedimiento descrito para la síntesis de 13 y 14) y una 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina adecuadamente protegida. Si los diastereómeros no pudieron separarse en una etapa anterior de la síntesis, los productos desprotegidos se purificaron por HPLC preparativa y se liofilizaron posteriormente a partir de HCl 1N y agua.

Ej.No.	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
26		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	349,2	2,76	D
27		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	349,3	2,77	D
28		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	391,3	2,73	C
29		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	391,2	2,67	A
30		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-bencil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,2	3,20	D
31		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-bencil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,1	2,76	A

Preparación alternativa del Ejemplo 26: 6-[4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

5 a) 1-Metil-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (15)



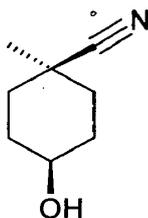
10 Se disolvieron 5 g de 8-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, preparado a partir de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo y yoduro de metilo en un modo similar al descrito para 5, en 100 mL de acetona. Se añadieron 25 ml de HCl 1N y la mezcla se dejó agitar hasta conversión completa. Se añadió más HCl conc. durante el curso de la reacción. La mezcla se neutralizó por adición de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo.

La capa orgánica reunida se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El material bruto se purificó por filtración en gel de sílice para producir 3,75 g del producto deseado.

- 5 Alternativamente, el compuesto podría obtenerse calentando 14,2 g de 8-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo en 190 mL de ácido acético al 80% a reflujo hasta conversión completa. La mezcla se enfrió y vertió en 1,2 L de disolución saturada de bicarbonato sódico fría. Se añadieron 600 ml de salmuera y la mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se recogió en agua y acetonitrilo, y se liofilizó para dar 6,75 g del producto deseado, que pudo usarse directamente en otras conversiones.

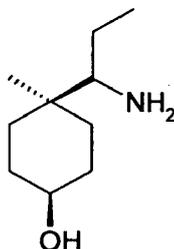
$T_R = 0,63$ min (Método B). Masa detectada: 138,2 ($M+H^+$).

- 10 b) cis-4-Hidroxi-1-metil-ciclohexanocarbonitrilo (16)



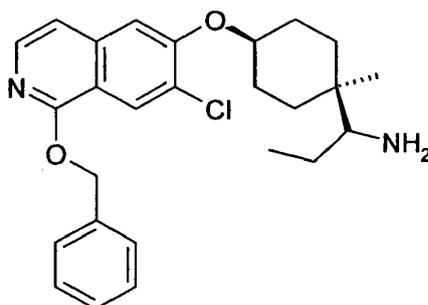
- 15 Se disolvió 1 g de 15 en 50 mL de etanol y se añadieron en porciones 303 mg de borohidruro de sodio a -65°C . La mezcla se dejó agitar hasta conversión completa, se añadieron 150 mL de agua y se ajustó el pH hasta 2 por adición de ácido clorhídrico 2N. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice para dar 840 mg de 16 en forma de un isómero sencillo. $T_R = 0,70$ min (Método B). Masa detectada: 140,1 ($M+H^+$).

- c) cis-4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexanol (17)



- 20 Se disolvieron 400 mg de 16 en 6 mL de una disolución 3M de cloruro de etilmagnesio en éter dietílico y se calentó a reflujo durante 4h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó por adición de 200 mL de THF y se filtró sobre celite. La torta del filtro se lavó con THF. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en 50 mL de etanol. Se añadieron 217 mg de borohidruro de sodio y la mezcla se dejó agitar hasta conversión completa. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en 50 mL de HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se extrajo con 30 ml de HCl 1N. La capa acuosa se ajustó hasta pH alcalino por adición de disolución de disolución de hidróxido sódico 5M y se extrajo dos veces con éter metil-terc-butílico. Las capas etéreas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar 225 mg de 17. $T_R = 0,47$ min (Método B). Masa detectada: 172,2 ($M+H^+$).

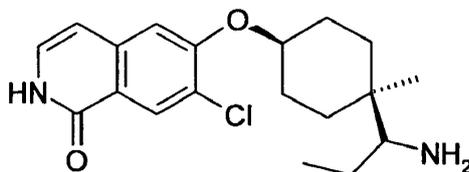
- d) cis-1-[4-(1-benciloxi-7-cloro-1-isoquinolin-6-iloxi)-1-metil-ciclohexil]-propilamina (18)



- 30 Se codestilaron 224 mg de 17 dos veces con tolueno, disueltos en 13 mL de dimetilacetamida seca, y se añadieron 132 mg de hidruro de sodio al 95%. La mezcla se dejó agitar durante diez minutos. Se añadieron 414 mg de 1-

5 benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1) y se agitó la mezcla en argón durante 3h a 50°C. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua cuidadosamente (aprox. 20 mL). La mezcla se extrajo varias veces con una mezcla 3:1 de diclorometano e isopropanol. La capa orgánica reunida se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se añadió agua al resto y se liofilizó la mezcla. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol) para proporcionar 395 mg del producto del título. $T_R = 1,40$ min (Método B). Masa detectada: 439,2 (M+H⁺).

e) cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona(Ejemplo 26)



10 Se disolvieron 400 mg de 18 en 10 mL de isopropanol/HCl 1N (1:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la conversión completa. Se evaporó y liofilizó la mezcla de reacción a partir de agua dos veces para dar 300 mg del compuesto del título del Ejemplo 26 como su hidrocloreto. $T_R = 2,37$ min (Método A). Masa detectada: 349,2 (M+H⁺).

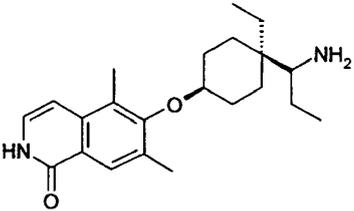
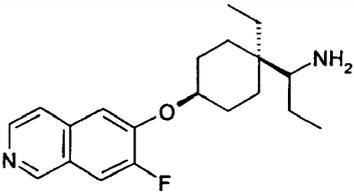
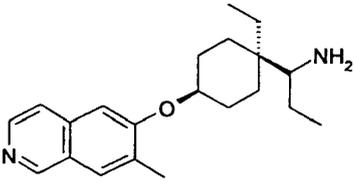
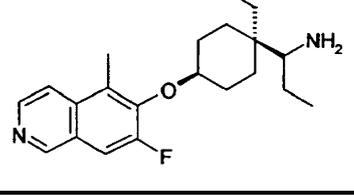
El producto obtenido se asignó por espectroscopía de RMN como producto cis. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que los compuestos 16 a 18 también existen en su forma cis.

15 Los siguientes productos se sintetizaron como hidrocloreto racémicos en un modo similar al descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 26, comenzando por los respectivos aminoalcoholes (preparados siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 17) y 6-fluoro-isoquinolina adecuadamente protegida. En el caso del Ejemplo 38, la liberación del producto final se logró calentando el derivado de isoquinolina protegido, obtenido como se ha descrito anteriormente, en una mezcla de isopropanol / ácido clorhídrico 1N durante 1 hora a 100°C en un horno de microondas, el tratamiento se realizó en un modo análogo al descrito en el procedimiento anterior (p. ej., para el Ejemplo 26, etapa e).

20

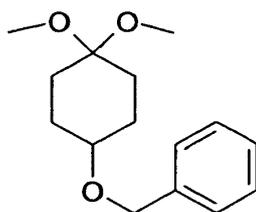
Ej.No.	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
34		1	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	2,42	A
35		1	cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	391,1	1,12	B
36		3	cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	357,2	1,08	B
37		3	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	329,2	0,98	B

Ej.No.	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
38		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	391,2	1,10	B
39		2	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	481,3	1,25	B
49		37	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona	359,2	1,25	G
50		33	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona	347,2	1,25	G
51		34	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona	361,2	1,29	G
52		35	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	343,2	1,29	G
53		26	cis-1-[4-(5,7-Dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propilamina	341,2	1,21	G

Ej.No.	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
54		36	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona	357,3	1,29	G
55		27	cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	331,2	1,17	G
56		3	cis-1-[1-Etil-4-(7-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	327,2	1,19	G
57		25	cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	345,2	1,13	G

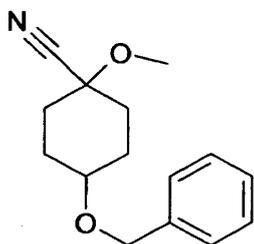
Ejemplo 58: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) (4,4-Dimetoxi-ciclohexiloximetil)-benceno (38)



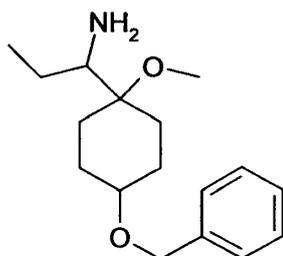
5 Se añadieron 5,29 mL de ortoformiato de trimetilo y 32 mg de ácido p-toluenosulfónico a una disolución de 4-benciloxi ciclohexanona en 20 mL de metanol seco, y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron 20 mL de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico y 20 mL de diclorometano, se extrajo la capa acuosa varias veces con diclorometano y se secaron y evaporaron las capas orgánicas combinadas a sequedad para proveer 1,50 g del producto deseado, que se usó sin purificación adicional.

10 b) 4-Benciloxi-1-metoxi-ciclohexanocarbonitrilo (39)



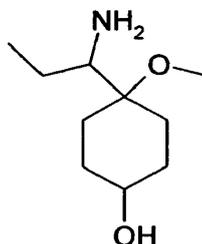
Se disolvió 1,5 g de (4,4-Dimetoxi-ciclohexiloximetil)-benceno (38) en 20 mL de diclorometano seco y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 3,05 mL de cianuro de trimetilsililo gota a gota y, después de agitar durante 2 minutos, se añadió gota a gota 1,31 mL de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, luego se añadieron gota a gota 20 ml de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo varias veces con diclorometano. La capa orgánica reunida se secó y evaporó a sequedad para dar 1,5 g de producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proveer 1,3 g del compuesto deseado como una mezcla cis-trans. $T_R = 4.68$ min (Método D). Masa detectada: 246,1 (M+H⁺).

c) 1-(4-Benciloxi-1-metoxi-ciclohexil)-propilamina (40)



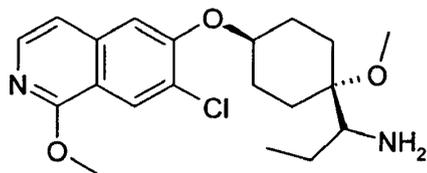
Bajo argón, se disolvieron 1,2 g de 39 en 60 mL de tolueno absoluto. Después, se añadieron gota a gota 2,9 mL de bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C y se añadieron 2 mL de etanol seco. La mezcla se filtró sobre celite " " y la torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano. Se eliminaron los volátiles a vacío, se disolvió el residuo en 20 mL de etanol seco, se añadieron 331 mg de borohidruro de sodio y se agitó la mezcla durante 2h a 0°C. Se evaporó la mezcla, se añadieron 20 mL de éter metil-terc-butílico y 20 mL de agua y se añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso 1N hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar 1g del producto deseado en forma de una mezcla cis/trans. $T_R = 0,96/0,99$ min (Método M). Masa detectada: 278,3 (M+H⁺).

d) 4-(1-Amino-propil)-4-metoxi-ciclohexanol (41)

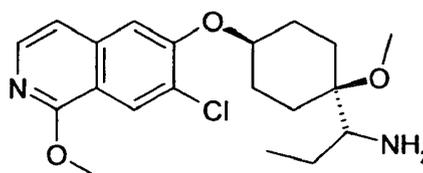


Se condensaron 35 mL de amoniaco en un matraz Schlenk, se enfrió en un baño de hielo seco e isopropanol. Se disolvieron 170 mg de sodio y se añadió 1,1 g de 40, disuelto en 3 mL de tetrahidrofurano seco. Después de la conversión completa, la reacción se inactivó por adición de metanol y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes y el material bruto se recogió en metanol y ácido clorhídrico diluido, y se evaporó varias veces para dar 1,19 g de producto bruto como una mezcla cis/trans, que se usó directamente en la etapa siguiente, $T_R = 0,10$ min (Método P). Masa detectada: 188,1 (M+H⁺).

e) 1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-metoxi-ciclohexil]-propilamina (42 y 43)



42



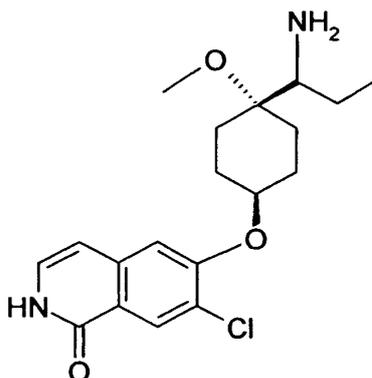
43

Se disolvieron 650 mg de 41 en 40 mL de dimetil acetamida seca. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadieron 369 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron 536 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (4) y se calentó la mezcla a 50°C. Se siguió agitando a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó, se añadieron pequeñas cantidades adicionales de isoquinolina, si era necesario. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron 50 mL de agua y 50 mL de diclorometano:isopropanol (3:1). Se lavó la capa orgánica dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto obtenido se purificó por cromatografía rápida para proporcionar 100 mg de 42, 330 mg de 43 y

130 mg de una mezcla de los dos. 42: $T_R = 1,03$ min (Método M). Masa detectada: 379,2 ($M+H^+$). 43: $T_R = 1,04$ min (Método M). Masa detectada: 379,2 ($M+H^+$).

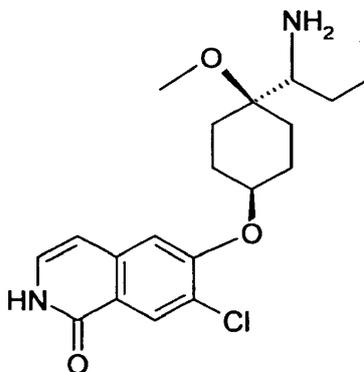
5

f) cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 58)



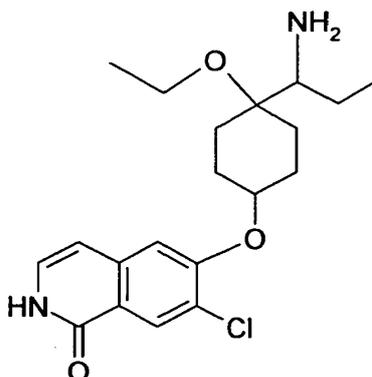
10 Se disolvió una disolución de 100 mg de 42 en 8 mL de 2-propanol / ácido clorhídrico acuoso 1N (1:1) y se calentó en el horno de microondas durante 10 min a 120 °C. Se evaporó y liofilizó la mezcla de reacción a partir de agua dos veces para dar 100 mg del compuesto del título (Ejemplo 58) como su hidrocloreuro. $T_R = 1,24$ min (Método G). Masa detectada: 365,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 59: trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



15 Se obtuvo trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 59) a partir de 43 por una reacción similar a la descrita para el Ejemplo 58. $T_R = 1,22$ min (Método G). Masa detectada: 365,2 ($M+H^+$).

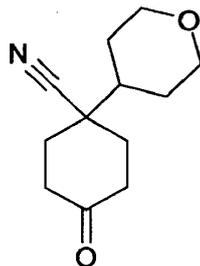
Ejemplo 60: 6-[4-(1-Amino-propil)-4-etoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



5 Se obtuvo 6-[4-(1-amino-propil)-4-etoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 60) siguiendo una secuencia de reacción similar a la descrita para la síntesis del Ejemplo 58, comenzando por 4-benciloxi ciclohexanona y usando ortoformiato de trietilo en lugar de ortoformiato de trimetilo en la etapa a. En este caso, los isómeros no pudieron en la etapa protegida, se obtuvo el producto como una mezcla cis/trans. $T_R = 1,27$ min (Método G). Masa detectada: 379,2 ($M+H^+$).

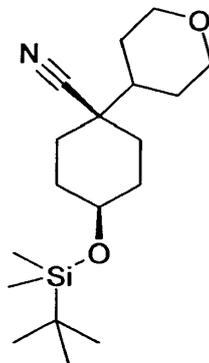
Preparación alternativa del Ejemplo 1: cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 4-Oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexanocarbonitrilo (44)



10 Se calentó una disolución de 10,3 g (40,8 mmol) de 8-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (5) en una mezcla de 90 mL de ácido acético y 18 mL de agua a 100 °C durante 24h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 1,2 L de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico fría. La mezcla se diluyó con 600 mL de salmuera y se extrajo seis veces con éter metil-terc-butílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se liofilizó a partir de acetonitrilo y agua, se recogió en agua y se liofilizó nuevamente para dar 5,95 g de la cetona, que se usó directamente en la siguiente etapa. $T_R = 0,82$ min (Método O). Masa detectada: 208,1 ($M+H^+$).

b) cis-4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexano-carbonitrilo (45)

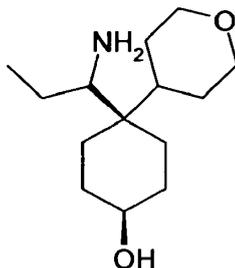


20 Se disolvieron 5,95 g (28,7 mmol) de la cetona 44 en 85 mL de etanol absoluto, se enfrió hasta -70 °C y se añadieron en porciones 1,20 g (31,6 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con 150 mL de agua, se ajustó el pH hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 2N, y se extrajo tres veces la mezcla con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 4,5 g del alcohol que se usó directamente en la etapa siguiente.

25 Se disolvieron 3,00 g (14,3 mmol) del alcohol en 15 mL de diclorometano absoluto, se enfrió hasta 0 °C y se trató con 4,17 mL (3,84 g, 35,8 mmol) de 2,6-lutidina y 3,95 mL (4,55 g, 17,2 mmol) de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con 50 mL de diclorometano, se lavó dos veces con 50 mL de agua, dos veces con ácido clorhídrico 0,1N (50 mL cada vez), dos veces con disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una vez con 50 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 2,12 g del producto deseado. $T_R = 1,21$ min (Método P). Masa detectada: 324,4 ($M+H^+$).

35

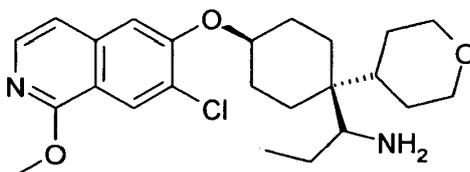
c) cis-4-(1-Aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexanol (46)



5 En argón, se disolvieron 400 mg (1,24 mmol) de 4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexano-carbonitrilo (45) en 0,5 mL de tolueno absoluto. Después, se añadieron gota a gota 618 μ L (1,85 mmol) de bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C. Después de 16h, se añadieron otros 200 μ L de bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico) y se siguió agitando hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 3 ml de metanol seco. Después de un periodo de 10 minutos, se añadieron 93,1 mg (2,46 mmol) de borohidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó por adición de 50 mL de disolución 1M de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo dos veces con éter dietílico (60 mL cada vez).

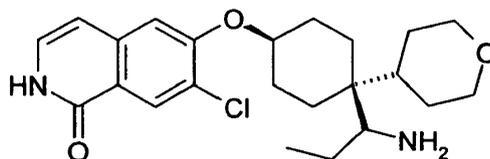
10 Las fases orgánicas reunidas se trataron con 120 mL de ácido clorhídrico 2N. Se agito vigorosamente el sistema bifásico a temperatura ambiente durante 18h. Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con 60 mL de ácido clorhídrico acuoso 2N. La capa acuosa reunida se lavó con 50 mL de acetato de etilo, se ajustó hasta pH 12 por adición de disolución 5N de hidróxido sódico y se extrajo dos veces con una mezcla 3:1 de diclorometano y 2-propanol (80 mL cada vez). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron para dar 115 mg del producto deseado, que se usó directamente en la etapa siguiente. $T_R = 0,65$ min (Método O). Masa detectada: 242,2 (M+H⁺).

d) cis-1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-ilo)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexil]-propilamina (47)



20 A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 369 mg, 9,22 mmol, 3 eq.) en dimetil acetamida (8 mL) se le añadió una disolución de -4-(1-aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexanol (46, 619 mg, 3,38 mmol, 1,1 eq.) en dimetil acetamida (8 mL). Después de agitar durante 60 min a temperatura ambiente, se añadió una disolución de 1-metoxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (4, 650 mg, 3,07 mmol) en 8 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La reacción se concentró a vacío y se inactivó por adición de agua (50 mL). Se extrajo la mezcla de reacción tres veces con 50 mL de una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1). Se evaporaron las capas orgánicas combinadas y se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía rápida (SiO₂, 0% → 30% metanol en diclorometano) para proveer 701 mg de 47 en forma de racemato. $T_R = 0,74$ min (Método P). Masa detectada: 433,3 (M+H⁺).

e) cis-6-[4-(1-Aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexil]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 1)

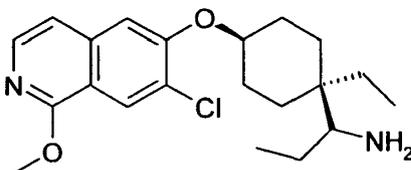


30 Se trató una disolución de 1-[cis-4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-ilo)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexil]-propilamina (47, 701 mg, 1,62 mmol) en 2-propanol (2 mL) con ácido clorhídrico acuoso 1N (2 mL) y se calentó en el microondas, primero durante 20 min a 100 °C, después durante 5 min a 120 °C hasta que se observó la conversión completa. Se evaporó y liofilizó la mezcla de reacción a partir de agua dos veces para dar 653 mg del compuesto del título (Ejemplo 1) como su hidrocloreto. $T_R = 2,34$ min (Método C). Masa detectada: 419,2 (M+H⁺).

35

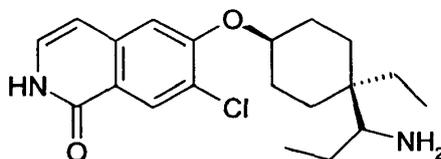
Preparación alternativa del Ejemplo 34: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) cis-1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propilamina (48)



- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 1 (Etapa d), se sintetizó 1,47 g de (48) comenzando por 1,16 g (5,50 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina, 927 mg (5,0 mmol) de cis-4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexanol (preparado a partir de 8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo y bromuro de etilmagnesio, usando un protocolo similar al descrito para la síntesis de (46) y 450 mg (15,0 mmol) de hidruro de sodio (al 80% en aceite mineral). $T_R = 0,76$ min (Método P). Masa detectada: 377,4 ($M+H^+$).

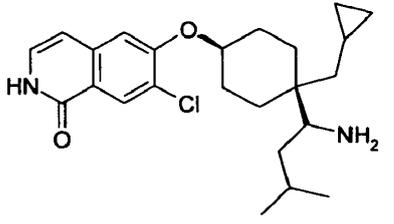
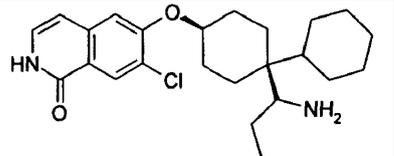
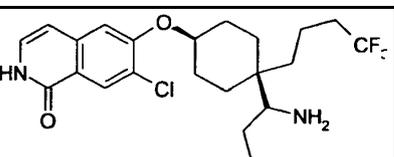
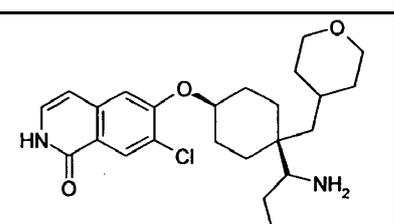
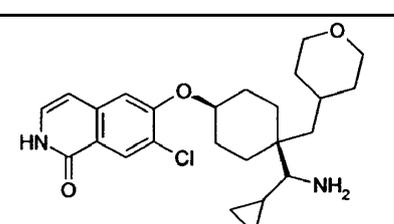
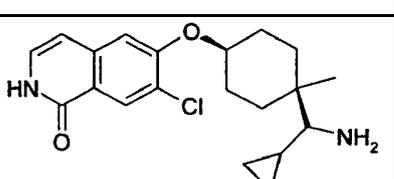
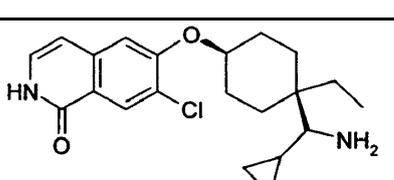
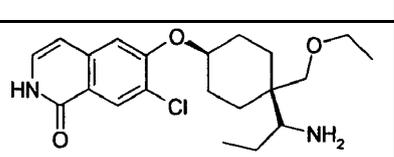
b) cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona(Ejemplo 34)

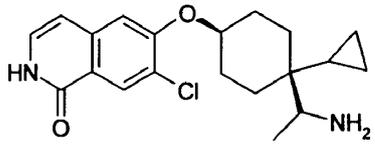
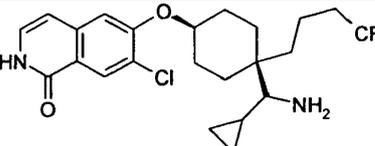
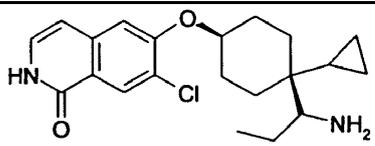
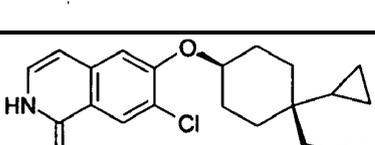
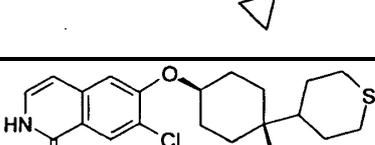
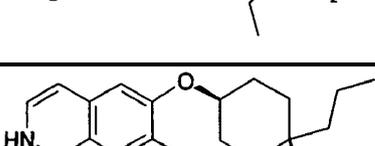
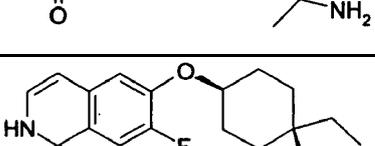
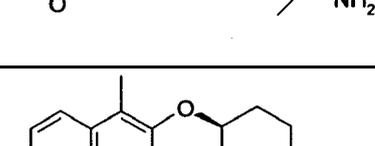
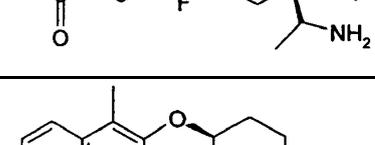


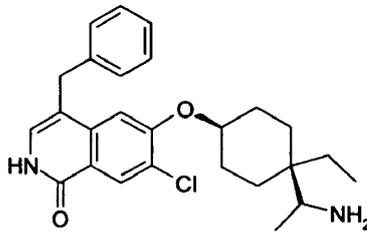
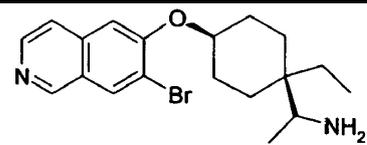
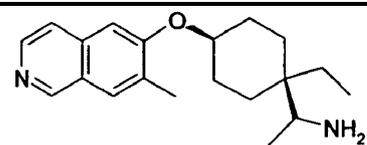
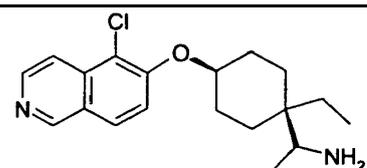
- 10 Se sintetizaron 1,25 g de cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 34) como hidrocloruro en un modo similar al descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 1 (Etapa e), comenzando por 1,47 g de cis-1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propilamina (48). $T_R = 2,43$ min (Método C). Masa detectada: 363,2 ($M+H^+$).

- 15 Los siguientes productos se sintetizaron como hidrocloruros en un modo similar al descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 1 (Etapas d y e), comenzando por los respectivos aminoalcoholes (preparados siguiente el procedimiento descrito para la síntesis de 46) y una 6-fluoro-isoquinolina adecuadamente protegida.

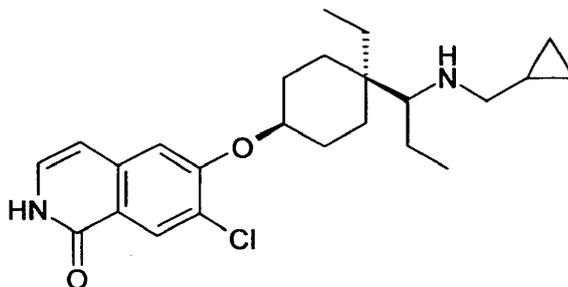
Ej. No.	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[$M+H^+$]	T_R / [min]	Método
61		1	cis-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	397,2	2,42	A
62		1	cis-6-[4-(1-Amino-butil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	1,76	N
63		1	cis-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-ciclopropil-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,	437,2	2,14	H

Ej. No.	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
64		1	cis-6-[4-(1-Amino-3-metil-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	417,2	1,92	J
65		4	cis-6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-ciclohexil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	417,2	1,99	K
66		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4,4,4-trifluoro-butil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	445,1	1,91	K
67		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	433,2	1,74	K
68		4	cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	445,2	1,76	K
69		4	cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	361,2	1,73	K
70		4	cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	375,2	1,74	K
71		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etoximetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	393,1	1,78	N

Ej. No.	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
72		4	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	361,2	1,65	N
73		4	cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	457,2	1,89	N
74		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	375,2	1,73	N
75		4	cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	387,2	1,76	N
76		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	434,2	1,24	L
77		4	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,3	2,48	C
78		33	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona	333,3	1,19	J
79		34	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona	347,3	1,24	G
80		25	cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-etilamina	331,3	0,80	M

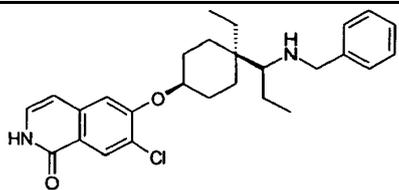
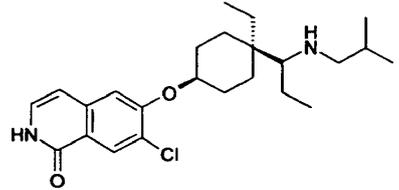
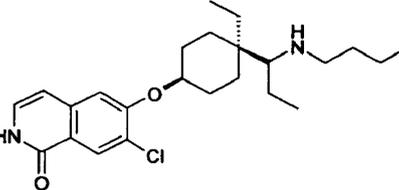
Ej. No.	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
81		2	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	439,2	1,42	G
82		28	cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina	377,1	1,11	G
83		30	cis-1-[4-(7-Metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina	313,2	1,10	G
84		5-Cloro-6-fluoro-isoquinolina	cis-1-[4-(5-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina	333,2	1,12	G

Ejemplo 85: cis-7-Cloro-6-[4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-etil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona



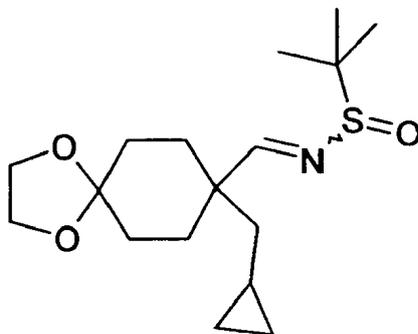
5 Se añadieron 100 mg del Ejemplo 34 se disolvieron en 1,5 mL de metanol, 69µL de trietilamina, 143µL de ácido acético, 100 mg de tamiz molecular en polvo y 56µL de carboxaldehído de ciclopropano y se dejó que la mezcla se agitase durante 1 h. Se añadieron 47 mg de cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agitó a 40°C hasta que la reacción se completó. Se diluyó la mezcla de reacción con 10 mL de metanol, se filtró y se evaporó la disolución a sequedad. El residuo se disolvió en 50 ml de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó el material bruto por 10 HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo) para dar 95 mg del producto deseado en forma de sal de ácido trifluoroacético. T_R = 1,39 min (Método G). Masa detectada: 417,2 (M+H⁺).

Los siguientes ejemplos se obtuvieron en un modo similar al descrito para el Ejemplo 85, usando el Ejemplo 34 y los respectivos aldehídos como materiales de partida:

Ej.No.	Producto	Aldehído	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R /[min]	Método
86		Benzaldehído	cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	453,2	1,44	G
87		Iso-butil-aldehído	cis-7-Cloro-6-[4-etil-4-(1-isobutil amino-propil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	419.2	1,41	G
88		Butanal	cis-6-[4-(1-Butilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	419.2	1,40	G

Síntesis de 4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexanol (21)

a) 1-(8-Ciclopropilmetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metilidenamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (19)



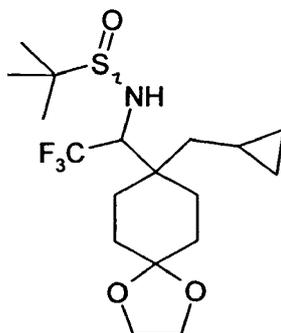
5

A una disolución de 8-ciclopropilmetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, preparada a partir de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo y bromuro de ciclopropilmetilo en un modo similar al descrito para 5, (3,00 g, 13,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a -78 °C se le añadió una disolución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (20,3 mL, 20,3 mmol, 1,5 eq.) y la reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante un período de 3h. La mezcla se volvió a enfriar hasta -78 °C, se neutralizó por adición gota a gota de una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre éter metil-terc-butílico y agua, la fase acuosa se extrajo dos veces con éter metil-terc-butílico y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 8-ciclopropilmetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbaldehído.

El aldehído bruto se disolvió en tetrahidrofurano (40 mL) y se añadieron 2-metil-2-propanosulfina (1,81 g, 14,9 mmol, 1,1 eq.) y etóxido de titanio(IV) (4,27 mL, 20,3 mmol, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 5h a reflujo y 16h a temperatura ambiente, antes de tratarse con agua (10 mL) y filtrarse con 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 combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 0% → 100% acetato de etilo en heptano) para proveer 1,90 g del compuesto del título (19). T_R = 1,58 min (Método B). Masa detectada: 328,3 (M+H⁺).

20

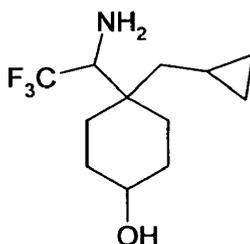
b) [1-(8-Ciclopropilmetil-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-2,2,2-trifluoro-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (20)



5 Se enfrió una disolución de 1-(8-ciclopropilmetil-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (19, 1,00 g, 3,05 mmol) en tetrahidrofurano hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató en secuencias con fluoruro de tetrametilamonio (313 mg, 3,36 mmol, 1,1 eq.) y (trifluorometil)trimetilsilano (587 μL , 3,97 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó durante 2h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de inactivarse por adición de disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 960 mg del compuesto del título. $T_R = 1,63\text{ min}$ (Método B). Masa detectada: 398,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

c) 4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexanol (21)

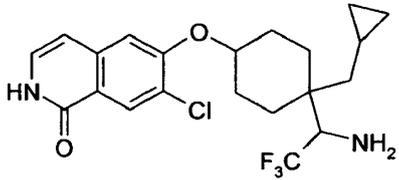
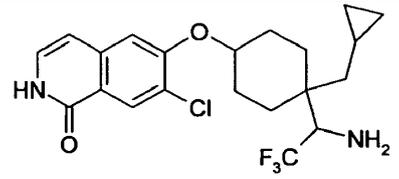
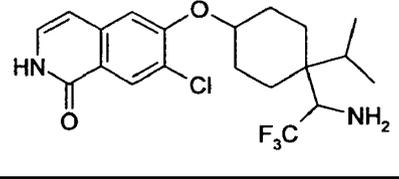
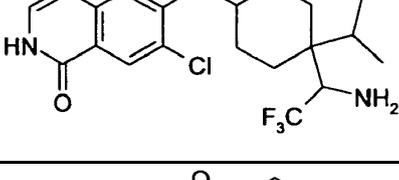
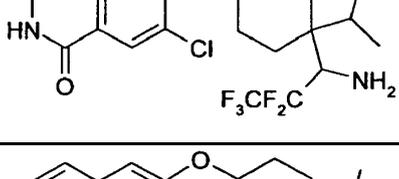
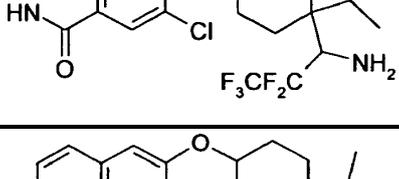
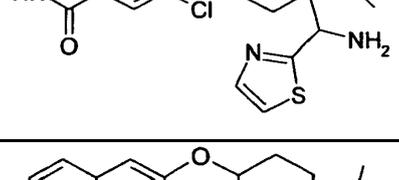
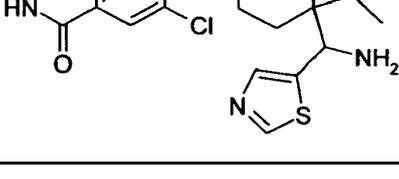


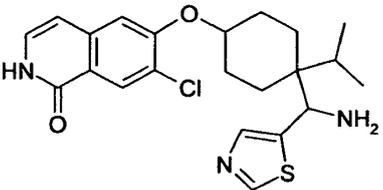
15 Se calentó una disolución de [1-(8-ciclopropilmetil-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-2,2,2-trifluoro-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (20, 1,00 g, 2,52 mmol) en ácido acético al 80% (10 mL) en un horno de microondas durante 10 min a $130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, se vertió lentamente la mezcla de reacción en disolución saturada fría de bicarbonato sódico (150 mL), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar la cetona bruta, que se recogió en etanol (20 mL), se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con borohidruro de sodio (190 mg, 5,03 mmol, 2,0 eq.). Después de completar la reacción, se vertió la mezcla en agua (20 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano. Se concentraron las capas orgánicas a vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de 2-propanol (15 mL) y ácido clorhídrico 6N (5 mL). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se añadieron otros 5 mL de ácido clorhídrico acuoso 6N y la mezcla se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se liofilizó dos veces a partir de agua para proporcionar el compuesto del título (21) como una mezcla racémica de diaesteroisómeros como su hidrocloreto. $T_R = 0,73\text{ min}$, 0,82 min (Método B). Masa detectada: 252,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

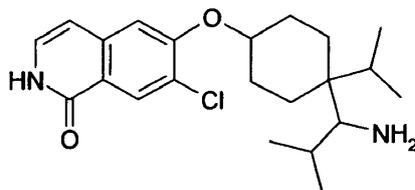
Los siguientes productos se sintetizaron como hidrocloreos siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 (Etapas d y e), comenzando por los respectivos aminoalcoholes (preparados usando el procedimiento descrito para la síntesis de 21) y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1). Los aminoalcoholes para los Ejemplos 46 y 47 se prepararon comenzando por 2-(trimetilsilil)tiazol, usando el procedimiento descrito para la síntesis de 21. Los regioisómeros formados en la etapa de alquilación (análogamente a la preparación de 20) se separaron por cromatografía rápida. No se ha asignado la estereoquímica de los productos obtenidos.

30

Ej.No.	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
40		1	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-4-ciclo-propilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	429,1	2,55	A
41		2	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-4-ciclo-propilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	429,3	3,63	D
42		1	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-4-isopropil-ciclohexil-oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	417,1	2,49	A
43		2	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-4-isopropil-ciclohexil-oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	417,1	2,58	A
44		1	6-[4-(1-Amino-2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	467,1	3,24	A
45		2	6-[4-(1-Amino-2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	467,1	3,27	A
46		1+2	6-[4-(Amino-tiazol-2-il-metil)-4-isopropil-ciclohexil-oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	432,1	1,05, 1,13	F
47		1	6-[4-(Amino-tiazol-5-il-metil)-4-isopropil-ciclohexil-oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	432,3	0,64	F

Ej.No.	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
48		2	6-[4-(Amino-tiazol-5-il-metil)-4-isopropil-ciclohexil-oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	432,3	0,67	F

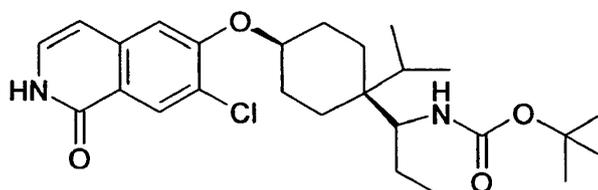
Ejemplo 89: 6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



- 5 Se sintetizaron 11 mg del Ejemplo 89 como hidrocloreuro, siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 (Etapas d y e) comenzando por 137 mg (642 μmol) del respectivo aminoalcohol (preparado a partir de 1-(8-isopropil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico, usando un protocolo similar a la preparación de 21, pero usando isopropil-litio como nucleófilo) y 168 mg (584 μmol) de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1). T_R = 1,84 min (Método J). Masa detectada: 391,2 (M+H⁺).

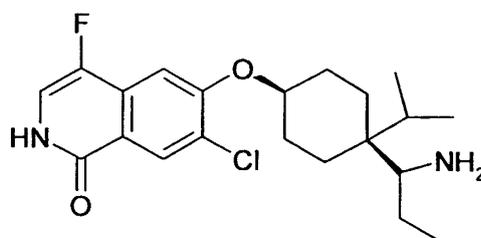
Ejemplo 90: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona

- 10 a) Éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-isopropil-ciclohexil]-propil}-carbámico (49)



- 15 A una disolución de 1,71 g (4,14 mmol) del Ejemplo 8 en 200 mL de diclorometano absoluto se le añadieron trietilamina (0,86 mL, 6,21 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,35 g, 6,21 mmol). Después de agitar durante una noche, se diluyó la reacción con 100 mL de diclorometano y se lavó con disolución acuosa 1N de hidróxido sódico, dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1N, dos veces con agua y una vez con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol) para proveer 1,00 g del producto deseado. T_R = 0,89 min (Método Q). Masa detectada: 421,2 ([M-terc-butil]+H⁺).

- 20 b) cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 90)

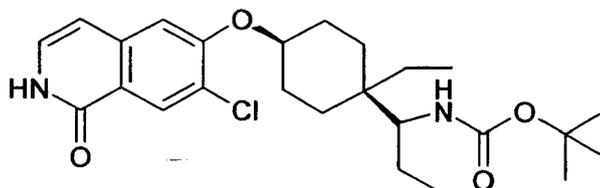


- 25 Se disolvieron 250 mg de 49 en 3,6 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:1). Se añadieron 204 mg de N-Fluoro-N'-clorometil-trietilendiamina-bis(tetrafluoroborato) y se dejó agitar la mezcla durante cinco días. La mezcla se diluyó con diclorometano, se extrajo varias veces con agua, luego con ácido clorhídrico 2N y salmuera. Se evaporó la capa orgánica a sequedad, se disolvió el residuo en 10 mL de una mezcla de isopropanol y ácido clorhídrico 1 N, y se calentó durante 45 minutos en un horno de microondas a 110°C.

La mezcla se diluyó con agua, se extrajo dos veces con éter metil-terc-butílico y se liofilizó. Se recogió el material bruto en agua y se liofilizó dos veces para dar 177 mg del producto deseado como el hidrocloreto. $T_R = 2,59$ min (Método C). Masa detectada: 395,2 ($M+H^+$).

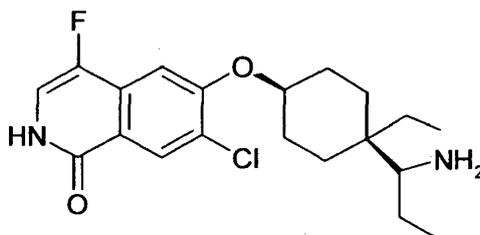
Ejemplo 91: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona

- 5 a) Éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-isopropil-ciclohexil]-propil}-carbámico (50)



- 10 A una disolución de 1,8 g del Ejemplo 34 en 20 mL de diclorometano absoluto se le añadieron trietilamina (0,75 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,18 g). Después de agitar durante una noche, se diluyó la reacción con 100 mL de diclorometano y se lavó dos veces con disolución acuosa 1N de hidróxido sódico, ácido clorhídrico acuoso 1N y agua, y una vez con salmuera. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 2,05 g del producto deseado. $T_R = 1,86$ min (Método G). Masa detectada: 407,2 ($[M\text{-terc-butil}]+H^+$).

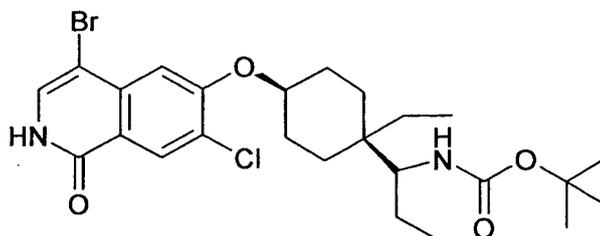
b) cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 91)



- 15 Se disolvieron 200 mg de 50 en 3 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:1). Se añadieron 168 mg de N-Fluoro-N'-clorometil-trietilendiamina-bis(tetrafluoroborato) y se dejó agitar la mezcla durante seis días. La mezcla se diluyó con diclorometano, se extrajo varias veces con agua, luego con ácido clorhídrico 2N y salmuera. Se evaporó la capa orgánica a sequedad, se disolvió el residuo en 10 mL de una mezcla de isopropanol y ácido clorhídrico 1 N, y se calentó durante 30 minutos en un horno de microondas a 100°C.
- 20 La mezcla se diluyó con agua, se extrajo dos veces con éter metil-terc-butílico y se liofilizó. Se recogió el material bruto en agua y se liofilizó dos veces para dar 106 mg del producto deseado como el hidrocloreto. $T_R = 1,31$ min (Método G). Masa detectada: 381,2 ($M+H^+$).

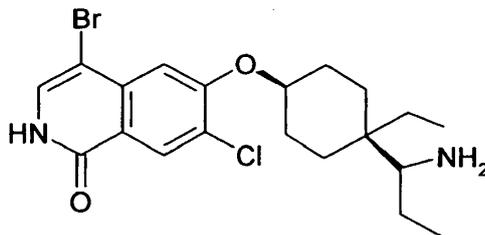
Ejemplo 92: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

- 25 a) Éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(4-Bromo-7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propil}-carbámico (51)



- 30 Se disolvieron 1,5 g de 50 en 25 mL de cloroformo y se añadieron gota a gota 3,8 mL de una disolución 1M de bromo en cloroformo a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Cuando se completó la conversión, la mezcla se inactivó por adición de disolución de ditiosulfato de sodio al 20%, se extrajo con HCl 1N y salmuera se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $T_R = 2,02$ min (Método G). Masa detectada: 485,1/487,1 ($[M\text{-terc-butil}]+H^+$).

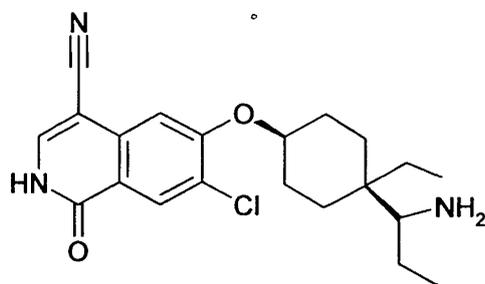
b) cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 92)



Se disolvieron 70 mg de 51 en 6 mL de una mezcla de isopropanol y ácido clorhídrico 1 N y se calentó durante 33 minutos en un horno de microondas a 120°C.

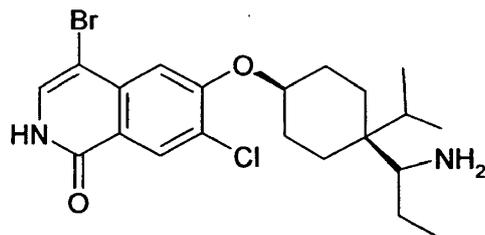
- 5 La mezcla se diluyó con agua y se liofilizó. Se recogió el material bruto en agua y se liofilizó dos veces para dar 177 mg del producto deseado como el hidrocloreto. $T_R = 1,36$ min (Método G). Masa detectada: 441,2 /443,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 93: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-4-carbonitrilo



- 10 Se disolvieron 150 mg de 51 en 9 mL de dimetil formamida desgasificada y 43 mg de cianuro de zinc, y se añadieron 32 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en argón. La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas durante 90 minutos a 150°C. Se filtró la mezcla, se evaporó el disolvente y se purificó el producto bruto por HPLC. Se recogió el producto purificado en 2 mL de isopropanol y 2 mL de ácido clorhídrico 1N y se calentó en un horno de microondas a 100°C durante 1 hora. Se añadió agua, se extrajo la disolución dos veces con éter metil-terc-butílico y se liofilizó la capa acuosa. Se recogió el residuo en agua y se liofilizó nuevamente para dar 115,7 mg del producto deseado como su hidrocloreto. $T_R = 2,55$ min (Método F). Masa detectada: 388,2 ($M+H^+$).
- 15

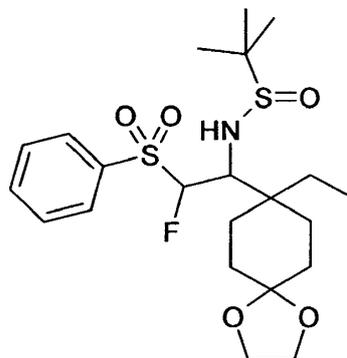
Ejemplo 94: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 92, se sintetizó cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, comenzando por éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-isopropil-ciclohexil]-propil}-carbámico (49) y bromo. $T_R = 1,14$ min (Método O). Masa detectada: 455.1/457.2 ($M+H^+$).

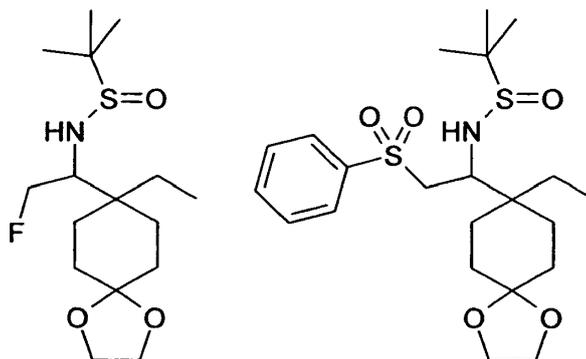
Ejemplos 95 y 96: cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 95) y trans-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 96)

a) [2-Bencenosulfonil-1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fluoro-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (52)



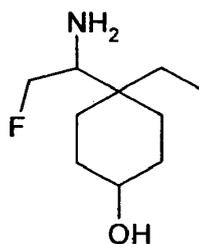
5 A una disolución de 1,70 g (5,64 mmol) de 1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (preparada a partir de 8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, usando el protocolo descrito para la síntesis de 19) y 982 mg (5,64 mmol) de fluorometil-fenil sulfona en 60 mL de tetrahidrofurano absoluto, se le añadieron, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5,92 mL (5,92 mmol) de una disolución 1M de litiumbis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 1h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de inactivarse por adición de disolución saturada
10 acuosa de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 2,65 g del compuesto del título bruto. TR = 0,91 min (Método P). Masa detectada: 476,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)

b) [1-(8-Etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fluoro-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (53) y [2-bencenosulfonil-1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (54)



15 Se disolvió 1,0 g (2,10 mmol) de [2-bencenosulfonil-1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fluoro-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (52) en 30 mL de metanol seco y se añadieron 895 mg (6,31 mmol) de fosfato sódico dibásico. La suspensión se enfrió hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con 1,41 g de amalgama de sodio y mercurio (5% mercurio). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 16 horas y se añadieron otros 470 mg de amalgama de sodio. Después de agitar durante 7h a temperatura ambiente, se decantó la disolución de los sólidos, se evaporó a
20 sequedad y el residuo se repartió entre 50 mL de salmuera y 100 mL de éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO_2 , 0% \rightarrow 100% acetato de etilo en heptano) proporcionó 296 mg de 53 [Tr = 0,81 min (Método P). Masa detectada: 336,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)] y 96 mg de 54 [Tr = 0,82 min (Método P). Masa detectada: 458,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)].

c) 4-(1-Amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexanol (55)



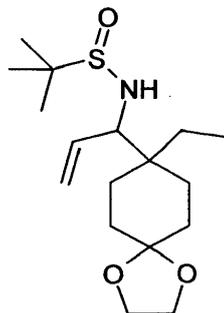
25 Se sintetizaron 99 mg de 55 como una mezcla de estereoisómeros como su hidrocloreto a partir de 236 mg (704 μmol) de 53, usando el protocolo descrito para la síntesis del compuesto 21. $T_R = 0,09\text{ }0.14\text{ min}$ (Método P). Masa detectada: 190,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Los siguientes productos se sintetizaron como sus respectivos hidrocloruros en un modo similar al descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 1 (Etapas d y e) comenzando por los respectivos aminoalcoholes, preparados como se describió anteriormente y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (4).

Ej.No.	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
95		cis-6-[4-(1-Amino-2-fluoroetil)-4-etilciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	367,1	1,64	N
96		trans-6-[4-(1-Amino-2-fluoroetil)-4-etilciclohexiloxi]-7-cloro-2H-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	367,1	1.66	N

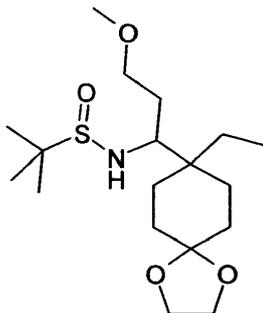
5 Ejemplo 98: 6-[4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) [1-(8-Etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-alil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (57)



10 Con argón, se disolvieron 2,00 g (6,64 mmol) de 1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metilidenamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (preparado de 8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo usando el protocolo descrito para la síntesis de 19) en 5 mL de tetrahidrofurano absoluto. Después, se añadieron gota a gota 7,30 mL (7,30 mmol) de bromuro de vinilmagnesio (1M en tetrahidrofurano) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 17h a temperatura ambiente. Se añadieron otros 16,6 mL (16,6 mmol) de bromuro de vinilmagnesio (1M en tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadieron 15 mL de disolución saturada acuosa de sulfato de sodio. Se filtró la suspensión sobre celite, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 0% → 100% acetato de etilo en heptano) para proveer 1,30 g del compuesto del título 15 57 como una mezcla de diastereoisómeros. T_R = 2.19 min (Método N). Masa detectada: 330,2 (M+H⁺).

b) [1-(8-Etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-metoxi-propil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (58)

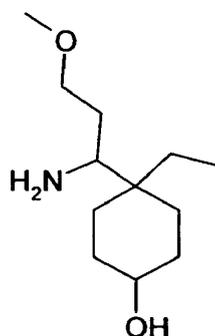


5 Se añadieron 10,9 mL (5,46 mmol) de una disolución 0,5M de 9-BBN en tetrahidrofurano a una disolución de 600 mg (1,82 mmol) de [1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-alil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (57) en 5 mL THF a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, antes de enfriarse a 0°C. Se añadieron luego 13,5 mL de hidróxido sódico acuoso 3M y se añadieron lentamente 13,5 mL de peróxido de hidrógeno acuoso al 30%, y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla dos veces con 50 mL de acetato de etilo, se lavó con agua (30 mL) y disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío.

10 Se disolvió el alcohol bruto en 9 mL de tetrahidrofurano y se añadió lentamente a una suspensión de 145 mg (3,63 mmol) de hidruro de sodio (60%) en 9 mL de tetrahidrofurano a 0 °C. La suspensión se agitó durante 30 min, luego se añadieron 339 µL (5,45 mmol) de yodometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 20h y dos veces con 339 µL (5,45 mmol) adicionales de yodometano.

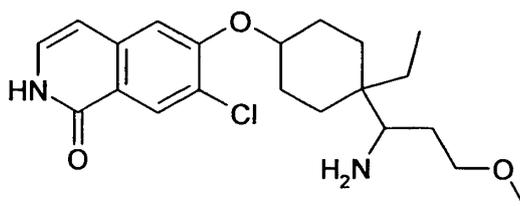
Después se añadieron 30 mL de metanol y se añadieron 15 mL de disolución acuosa de hidróxido sódico (33%). Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad para dar 655 mg del compuesto del título 58 con una pureza suficiente para posterior conversión. $T_R = 0,85$ min (Método P). Masa detectada: 362,3 ($M+H^+$).

15 c) 4-(1-Amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexanol (59)



20 Se prepararon 60 mg de 4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexanol (59) como una mezcla de diastereoisómeros como hidrocloreto, usando un procedimiento similar a aquel descrito para la síntesis de 21, comenzando con 315 mg de [1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-metoxi-propil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (58). $T_R = 0,20$, 0,39 min (Método P). Masa detectada: 216,2 ($M+H^+$).

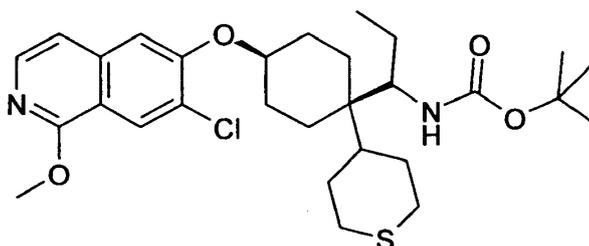
d) 6-[4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 98)



25 Se sintetizó el Ejemplo 98 usando la secuencia de reacción descrita para la síntesis alternativa del Ejemplo 1 (etapas d y e). Se utilizaron 60 mg de 4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexanol (59) y 53,9 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (4) para dar 43 mg del Ejemplo 98 como hidrocloreto. No se asignó estereoquímica. $T_R = 1,78$ min (Método N). Masa detectada: 393,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 99: cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

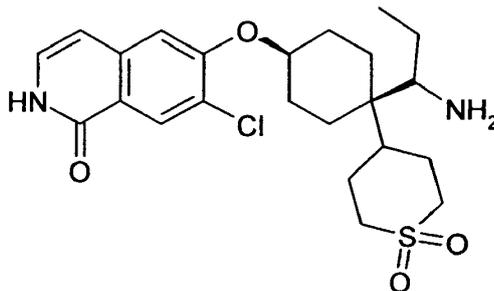
a) Éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-ciclohexil]-propil}-carbámico (60)



30

A una disolución de 61 mg (136 μmol) de *cis*-1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-ciclohexil]-propilamina [preparada a partir de *cis*-4-(1-amino-propil)-4-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-ciclohexanol y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (4) en un modo similar a aquel descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 1] en 2 mL de diclorometano se le añadieron 28,2 μL (20,6 mg, 204 μmol) de trietilamina y 44,4 mg (204 μmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción, se recogió en éter dietílico, se filtró sobre celite y se concentró el filtrado a vacío para dar 76 mg del compuesto del título con una pureza suficiente para posterior conversión. $T_R = 1,06$ min (Método Q). Masa detectada: 549,2 ($M+H^+$).

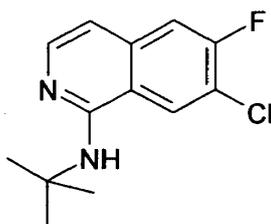
b) *cis*-6-[4-(1-amino-propil)-4-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 99)



Se trató una disolución de 76 mg (138 μmol) de éster *tert*-butílico de ácido *cis*-{1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-ciclohexil]-propil}-carbámico (60) en 3 mL de diclorometano absoluto a 0 °C con una disolución de 102 mg (415 μmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico en 1 mL de diclorometano, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2h. Se añadieron luego 25 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una disolución acuosa 0,1M de tiosulfato sódico, disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Después de la purificación por cromatografía rápida (SiO_2 , 0% 30% metanol en diclorometano) para proveer 36 mg de éster *tert*-butílico de ácido {1-[*cis*-4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiopiran-4-il)-ciclohexil]-propil}-carbámico, el producto se disolvió en 2 mL de una mezcla 1:1 de 2-propanol y ácido clorhídrico 1N y se calentó en el microondas durante 30 min a 100 °C. Se evaporó y liofilizó la mezcla de reacción a partir de agua dos veces para dar 21 mg del compuesto del título (Ejemplo 99) como su hidrocloreuro. $T_R = 1,17$ min (Método G). Masa detectada: 467,2 ($M+H^+$).

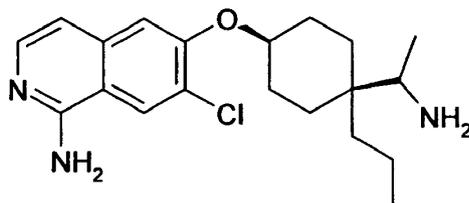
Ejemplo 100: *cis*-6-[4-(1-Amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina

a) (7-Cloro-6-fluoro-isoquinolin-1-il)-amina de *tert*-butilo (61)



Se trató una disolución de 5,0 g (25,3 mmol) de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (9) en 120 mL de benzotrifluoruro con 15,9 mL (11,1 g, 152 mmol) de *tert*-butilamina y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron luego lentamente 17,3 g (53,1 mmol) de anhídrido *p*-toluenosulfónico en porciones con control de temperatura (<10 °C). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h, antes de enfriarse hasta 0 °C y se añadieron otros 8,0 mL (76,1 mmol) de *tert*-butilamina y 8,26 g (25,3 mmol) de anhídrido *p*-toluenosulfónico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró y se repartió entre 120 ml de agua y 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se separaron y la fase orgánica se lavó ocho veces con hidróxido de sodio acuoso 3N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. Se purificó el producto bruto dos veces por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar 277 mg del producto puro deseado (61) y 714 mg del producto levemente contaminado con ácido *p*-toluenosulfónico. $T_R = 2,35$ min (Método C). Masa detectada: 253,1 ($M+H^+$).

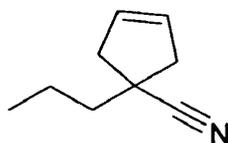
b) cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-propil-ciclohexoxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina (Ejemplo 100)



5 Se obtuvieron 28 mg del Ejemplo 100 siguiendo una secuencia de reacción similar a la utilizada para la síntesis del Ejemplo 1 (etapas d y e), comenzando por 73,4 mg (396 μmol) de 4-(1-amino-etil)-4-propil-ciclohexanol y 100 mg (0,40 mmol) de (7-cloro-6-fluoro-isoquinolin-1-il)-amina de terc-butilo (61). $T_R = 2,26$ min (Método C). Masa detectada: 362,3 ($M+H^+$).

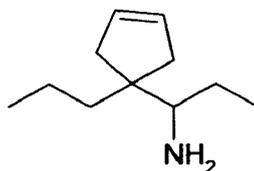
Ejemplos 101 y 102: 6-[3-(1-Amino-propil)-3-propil-ciclopentoxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 1-ciano-1-propilciclopent-3-eno (62)



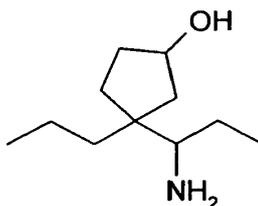
10 Se añadió gota a gota LDA (276 mL, 553 mmol 2M en THF), a -78 °C bajo argón, a una disolución agitada de valeronitrilo (20 g, 25,3 mL, 241 mmol) en THF (250 mL) y después se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó luego hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 20 minutos. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió gota a gota cis-1,4-diclorobuteno (30,1 g, 25,3 mL) durante 10 minutos y se agitó la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó luego durante una noche. La reacción se inactivó por adición moderada a 150 mL de agua enfriada con hielo y luego se extrajo con éter metil-terc-butílico. La evaporación proporcionó 47,5 g de un aceite anaranjado. La destilación a vacío a 0,2-16 mbar, 55-105 °C, proporcionó 2,3 g de un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

b) 1-(1-aminopropil)-1-propilciclopent-3-eno (63)



20 Se disolvió 1-ciano-1-propilciclopent-3-eno (62, 2,3 g, 16,9 mmol) en tolueno (15 mL) y se añadió bromuro de etilmagnesio (11,2 mL, 33,7 mmol, 3M en éter). Después de agitar durante 30 minutos a 90 °C, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió gota a gota a metanol enfriado con hielo (66 mL), seguido de borohidruro de sodio (638 mg, 17 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión blanca se trató con disolución de hidróxido sódico (acuosa, 1M), se filtró a través de celite y después se extrajo con diclorometano/isopropanol (3:1). El filtrado se lavó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 3,8 g de un aceite amarillo. Esto se recogió en diclorometano y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico (2M). La capa acuosa se tornó básica con disolución de hidróxido de sodio (6 M) y se extrajo con diclorometano. La evaporación proporcionó 1,38 g del producto deseado en forma de un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

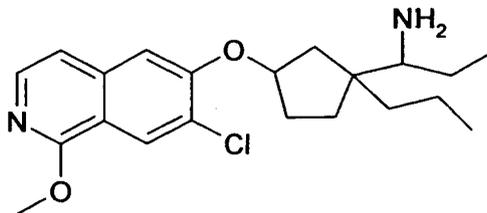
30 c) 1-(1-aminopropil)-1-propilciclopentan-3-ol (64)



Se disolvió 1-(1-aminopropil)-1-propilciclopent-3-eno (63, 1,4g, 8,25mmol) en THF (15mL) a 0 °C en argón. Se añadió gota a gota borano (9,1mL, 9,07mmol, 1M en THF) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente antes de agitar durante una noche. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió agua

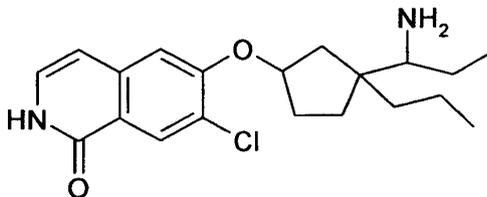
(4 mL), seguida de peróxido de hidrógeno (5,8 mL, disolución al 30% en agua) y disolución de hidróxido sódico (9,1 mL, disolución acuosa 1M). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 1,54 g del producto deseado como una mezcla de isómeros. $T_R = 0,81, 0,84, 0,88$ min (Método M). Masa detectada: 186,2 ($M+H^+$).

- 5 d) 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-propil-propilaminas (65 y 66)



- 10 Se prepararon 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-propil-propilaminas (65 y 66) como una mezcla de isómeros a partir de 1-(1-aminopropil)-1-propilciclopentan-3-ol (64) y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (4) como se describe para la síntesis alternativa del Ejemplo 1, etapa d. $T_R = 1,51$ min (Método G). Masa detectada: 377,2 ($M+H^+$) y $T_R = 1,56$ min (Método G). Masa detectada: 377,2 ($M+H^+$).

- e) 6-[3-(1-Amino-propil)-3-propil-ciclopentoxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplos 101 y 102)

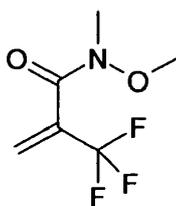


- 15 Se prepararon 6-[3-(1-amino-propil)-3-propil-ciclopentoxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-onas Ejemplo 101 y Ejemplo 102 a partir de las 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-propil-propilaminas 65 y 66 como se describe para la síntesis alternativa del Ejemplo 1, etapa e. $T_R = 1,33$ min (Método G). Masa detectada: 363,2 ($M+H^+$) y $T_R = 0,94$ min (Método M). Masa detectada: 363,3 ($M+H^+$).

Ambos ejemplos se obtuvieron como una mezcla de isómeros, no se asignó estereoquímica relativa.

Ejemplo 103: 6-[4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 1)

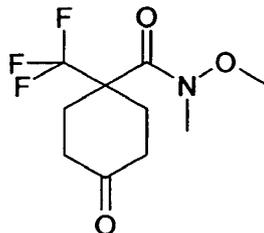
- a) N-Metoxi-N-metil-2-trifluorometil-acrilamida (67)



- 20 Se suspendieron 16,6 g (167 mmol) de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina en 900 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron gota a gota 29,1 ml (167 mmol) de N,N-diisopropiletilamina a 0°C. La disolución resultante se añadió gota a gota a una disolución de 20,0g (143 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)propenoico en 500 ml de CH_2Cl_2 a -40°C. Después, se añadieron 34,5g (167 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y la mezcla se agitó a 0 °C durante 16 h. La suspensión resultante luego se filtró y el filtrado se evaporó cuidadosamente (¡el producto deseado es volátil!).
- 25 Después, se añadieron 100 ml de n-pentano y la suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se evaporó cuidadosamente. La cromatografía sobre gel de sílice, usando acetato de etilo/n-pentano 1:4 proporcionó 22,8 g del producto deseado. $T_R = 0,56$ min (Método P).

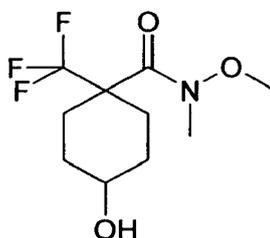
30

b) Metoxi-metil-amida de ácido 4-oxo-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (68)



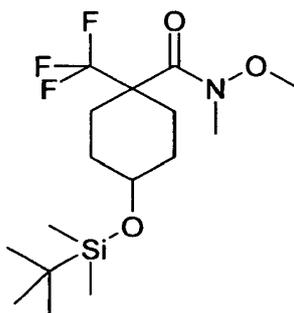
5 Se mezclaron 21,8 g (119 mmol) de N-Metoxi-N-metil-2-trifluorometil-acrilamida (67) y 36,1 ml (29,6 mmol) de 2-(trimetilsiloxi)-1,3-butadieno y se dividieron en 3 porciones. Cada porción se trató a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 2h. Los productos de reacción combinados se diluyeron entonces usando 150 ml de THF, se añadieron 100 ml de una solución acuosa al 5% de HCl y se agitó durante 1h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se extrajo tres veces, usando 200 ml de acetato de etilo cada vez, se secó usando MgSO₄ y se evaporó para dar 18,0 g, que se utilizaron sin purificación adicional. T_R = 0,72 min (Método P).

c) Metoxi-metil-amida de ácido 4-hidroxi-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (69)



10 Se disolvieron 18,0 g (71,1 mmol) de metoxi-metil-amida de ácido 4-oxo-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (68) en 350 ml de etanol anhidro y se añadieron 2,96 g (78,2 mmol) de NaBH₄ en porciones a -70°C. La mezcla se agitó luego durante 1h a temperatura ambiente, seguida de adición de 500 ml de agua. Inicialmente, el pH se ajustó hasta pH=4-5 usando una disolución acuosa de HCl al 10% para eliminar restos de NaBH₄. El pH se ajustó luego hasta pH=8, usando disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se evaporó el etanol. La disolución residual se extrajo tres veces usando porciones de 300 ml de acetato de etilo cada vez. Después, se lavó la capa orgánica usando 300 ml de una disolución saturada acuosa de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, usando acetato de etilo/n-heptano, proporcionó 6,00 g de 69 en forma de un aceite incoloro que contenía solamente un isómero cis/trans de configuración desconocida. T_R = 0,66 min (Método P).

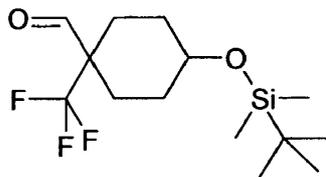
20 d) Metoxi-metil-amida de ácido 4-(terc-butildimetil-silaniloxi)-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (70)



25 Se disolvieron 6,00 g (23,5 mmol) de metoxi-metil-amida de ácido 4-hidroxi-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (69) en 20 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 6,8 ml de 2,6-lutidina. Después, se añadieron 6,48 ml (28,2 mmol) de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo a 0 °C y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla se diluyó luego usando 30 ml de CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente dos veces, usando 30 ml de agua, dos veces usando 30 ml de una solución acuosa 0,1N de HCl y una vez usando 30 ml de una solución saturada acuosa de NaHCO₃ respectivamente. Se secó luego la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó para proveer 8,40 g. T_R = 0,99 min (Método Q).

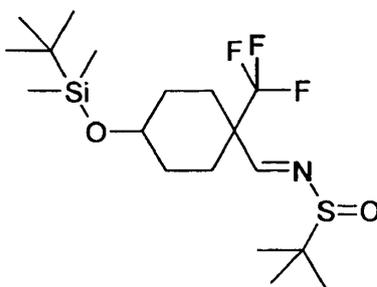
30

e) 4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-trifluorometil-ciclohexanocarbaldehído (71)



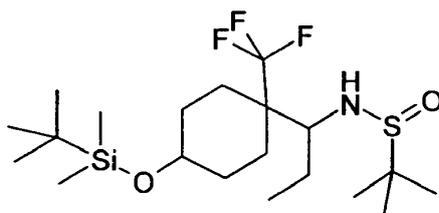
5 Se disolvieron 4,15 g (11,2 mmol) de metoxi-metil-amida de 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (70) en 40 ml de THF anhidro. Después, se añadieron 28,1ml (28,1mmol) de una disolución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en CH₂Cl₂ a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadieron 40 ml de una solución acuosa al 10% de tartrato de sodio y potasio tetrahidratado y se agitó la mezcla durante 1h a temperatura ambiente. Se extrajo luego la mezcla de reacción dos veces, usando 50 ml cada vez de acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó para dar 3,40g de 71. T_R = 0,98 min (Método Q).

10 f) 1-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-trifluorometil-ciclohexil]-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (72)



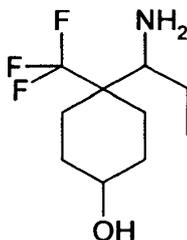
15 Se disolvieron 3,20 g (10,3 mmol) de 4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-trifluorometil-ciclohexanocarbaldehído (71), usando 25 ml de THF anhidro. Se añadieron 1,31g (10,8mmol) de 2-metil-2-propanosulfínico y 4,32 ml (20,6 mmol) de etóxido de titanio (IV), y se calentó la mezcla durante 4h a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en 75ml de una disolución saturada de NaHCO₃ y se eliminó el precipitado por filtración. El filtrado se extrajo tres veces usando porciones de 50 ml de acetato de etilo cada vez. Se secó la capa orgánica usando MgSO₄ y se evaporó para dar 3,90 g de 72. T_R = 1,02 min (Método Q).

g) {1-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propil}-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (73)



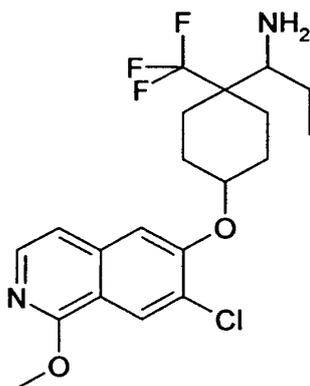
20 Se diluyeron 13,4 ml (26,8 mmol) de una disolución 2M de cloruro de etilmagnesio en éter dietílico, usando 8ml de éter dietílico anhidro, y se enfrió hasta -78 °C. A esa temperatura, se añadió gota a gota una disolución de 3,7 g (8,95 mmol) de 1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-trifluorometil-ciclohexil]-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (72) en éter dietílico anhidro. Después, se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de una disolución saturada acuosa de Na₂SO₄, se separó la capa orgánica, se secó usando MgSO₄ y se evaporó para dar 3,22g de 73 como un aceite, que se utilizó sin purificación adicional. T_R = 1,09 min (Método Q).

h) 4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexanol (74)



Se disolvieron 3,22 g (7,26 mmol) de ácido {1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propil}-amida de 2-metil-propano-2-sulfínico (73), usando 200 ml de 2-propanol. Se añadieron 60ml de una disolución acuosa al 10% de HCl y la mezcla se agitó durante 5h a temperatura ambiente, y se dejó que la mezcla reposara a temperatura ambiente durante 16h. Después, se añadieron 300 ml de una disolución saturada acuosa de K_2HPO_4 y se evaporó el 2-propanol. La mezcla resultante se extrajo dos veces, usando 100 ml cada vez de acetato de etilo. Se secó la capa orgánica usando $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar 1,50 g de 74 en forma de un aceite, que se utilizó sin purificación adicional. $T_R = 0,82$ min (Método P).

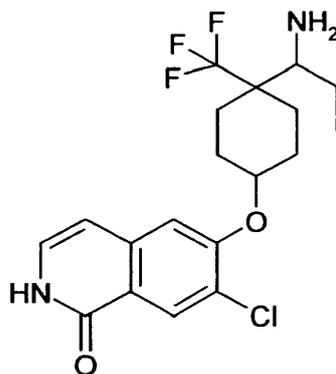
i) 1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-ilo)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propilamina (75)



10 Se suspendieron 160 mg (4,00 mmol) de NaH usando 3 ml de DMA y se añadió una disolución de 300 mg (1,33 mmol) de 4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexanol (74) en 3 ml de DMA. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió luego una disolución de 282 mg (1,33 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina en 4 ml de DMA y la mezcla se agitó durante 3h a temperatura ambiente. La mezcla luego se vertió en 100 ml de una disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces usando 50 ml de acetato de etilo cada vez.

15 Se lavó la capa orgánica dos veces, usando 50 ml de agua, se secó usando $MgSO_4$ y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, usando acetato de etilo/n-heptano, seguida de cromatografía sobre gel de sílice, usando éter t-butilmetílico/n-heptano 1:1 + ácido acético al 1% proporcionó 162 mg del producto deseado como el acetato. $T_R = 0,77$ min (Método P).

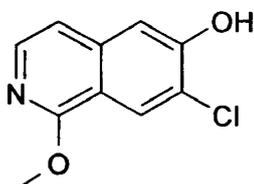
k) 6-[4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 1) (Ejemplo 103)



20 Se disolvieron 229 mg (480 mmol) de 1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-ilo)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propilamina (75), usando 2 ml de 2-propanol y 2 ml de una solución acuosa 1N de HCl. La mezcla se trató durante 1 h a 100 °C bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se diluyó usando 50 ml de agua y se liofilizó para proporcionar 195mg del Ejemplo 103 como el hidrocloreuro. $T_R = 0,64$ min (Método P). Masa detectada: 403,10 ($M+H^+$).

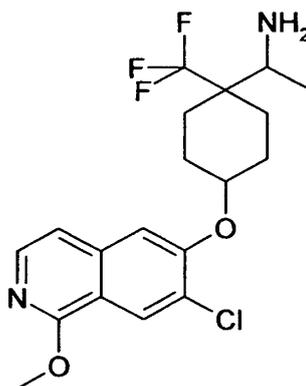
25 Ejemplo 104: 6-[4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 2)

a) 7-cloro-6-hidroxi-1-metoxiisoquinolina (81)



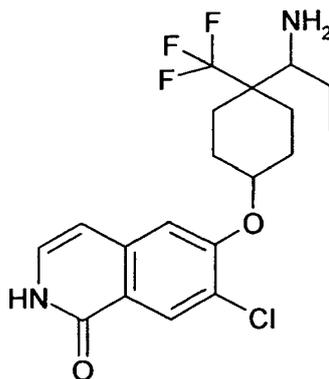
Se añadió una solución de trimetilsilanoato de sodio (149,2 mL, 1M en THF) a una solución de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (4, 10g, 47,2 mmol) en DMA (200 mL) bajo argón. Después de agitar a 60 °C durante 24 horas, se evaporó la disolución se evaporó a presión reducida y luego se liofilizó para dar el producto bruto (20,4 g). Esto se disolvió en agua y se ajustó el pH hasta pH=6,5. Se recogió por filtración un precipitado de color pardo claro y se purificó por cromatografía de fase inversa (0 a 4 minutos, 15% acetonitrilo/agua, 4 a 24 minutos, 15 a 90% acetonitrilo/agua y luego 100% acetonitrilo) para dar 7g del producto deseado $T_r = 2,60$ min (Método C). Masa detectada: 210,0 ($M+H^+$).

b) 1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propilamina (76)



Se disolvieron 790 mg (3,51 mmol) de 4-(1-amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexanol (74) usando 8,0 ml de THF anhidro. Se añadieron 1,20 g (4,56 mmol) de trifenilfosfina, 0,58 ml (3,51mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 735 mg (3,51 mmol) de 7-cloro1-metoxi-isoquinolin-6-ol (81), y se enfrió la mezcla hasta 0°C. A esta temperatura, se añadieron 0,83 ml (5,26 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y se agitó la mezcla durante 16h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con 20ml de CH_2Cl_2 y se lavó sucesivamente con 20ml de una solución acuosa 1N de NaOH, con 20ml de una solución saturada acuosa de NH_4Cl , usando 20ml de agua, y con 20ml de una solución saturada acuosa de NaCl, respectivamente. Se trató luego la capa orgánica con 20ml de una solución acuosa 1N de HCl. Precipitó producto bruto que se separó por filtración y se resuspendió en 20 ml de una solución acuosa 1N de NaOH. Esta suspensión se extrajo tres veces usando 20ml de CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó luego usando $MgSO_4$ y se evaporó. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice, usando éter metil-terc-butílico/n-heptano 1:1 +1% ácido acético, proporcionó 160mg del producto deseado como su racemato. $T_R = 0,79$ min (Método P). Masa detectada: 417,2 ($M+H^+$).

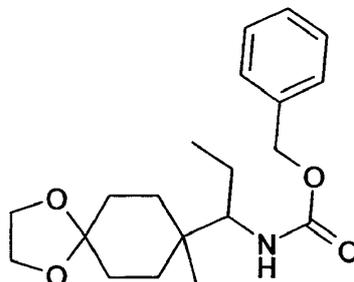
c) 6-[4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 2) (Ejemplo 104)



Se disolvieron 160 mg (336 mmol) de 1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propilamina (76), usando 2 ml de 2-propanol y 2 ml de una solución acuosa 1N de HCl. La mezcla se trató durante 1 h a 100 °C bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se diluyó usando 50 ml de agua y se liofilizó para proporcionar 154 mg del producto deseado. $T_R = 0,66$ min (Método P). Masa detectada: 403,2 ($M+H^+$).

30

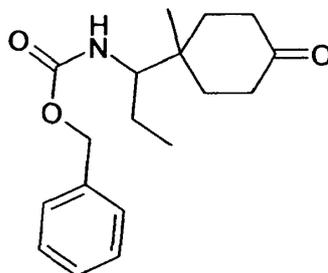
Ejemplo 111: [4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina a) éster bencílico del ácido [1-(8-Metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-il)-propil]-carbámico (77)



5 Se disolvieron 7,50 g (41,4 mmol) de 8-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (sintetizado a partir de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo y yoduro de metilo en un modo similar al descrito para 5) en 17 mL de tetrahidrofurano absoluto. Después, se añadieron gota a gota 20,7 mL (62,1 mmol) de cloruro de etilmagnesio (3M en éter dietílico) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 8 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadieron 20 mL de metanol seco. Después de un periodo de 10 min, se añadieron 2,56 g (67,7 mmol) de borohidruro de sodio en porciones a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se
10 inactivó por adición de hidróxido de sodio acuoso 1M (200 ml) y se extrajo dos veces con éter dietílico (150 mL cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente.

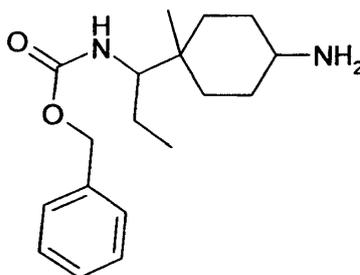
Se disolvió la amina bruta (8,20 g) en 115 mL de diclorometano seco, se enfrió hasta 78 °C y se añadieron 5,89 mL (4,28 g, 42,3 mmol) de trietilamina y 6,49 mL (6,56 g, 38,4 mmol) de cloroformiato de bencilo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadieron luego 100 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto 77, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano:acetato de etilo) para dar 5,50 g del producto deseado puro (77). $T_R = 1,03$ min (Método P). Masa detectada: 348,2 ($M+H^+$).
15

b) Éster bencílico de ácido [1-(1-metil-4-oxo-ciclohexil)-propil]-carbámico (78)



20 Se disolvieron 5,50 g de éster bencílico de ácido [1-(8-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-il)-propil]-carbámico (77) en 15 mL de una mezcla 2:1 de acetona y ácido clorhídrico acuoso 6N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió luego en 150 ml de una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (100 mL cada vez), se secaron las fases orgánicas combinadas
25 sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar la cetona 78, que se usó directamente en la etapa siguiente. $T_R = 0,59$ min (Método P). Masa detectada: 304,2 ($M+H^+$).

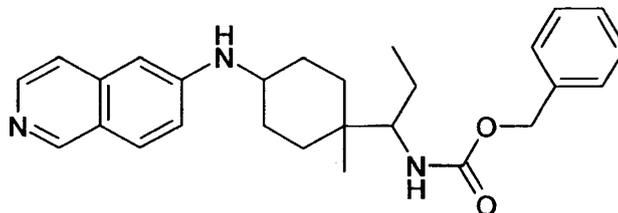
c) Éster bencílico de ácido [1-(4-amino-1-metil-ciclohexil)-propil]-carbámico (79)



30 Se disolvieron 2,10 g (6,92 mmol) de la cetona (78) en 21 mL de metanol absoluto, se añadieron 5,34 g (69,2 mmol) de acetato de amonio y 435 mg (6,92 mmol) de cianoborohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se disolvió en 50 mL de hidróxido sódico

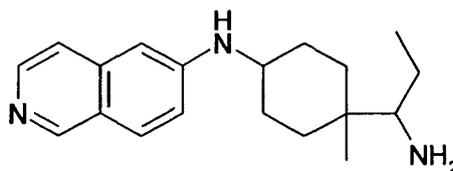
acuoso 1N y se extrajo dos veces con 100 mL de diclorometano. La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 1,70 g del compuesto del título 79 en una pureza suficiente para utilizarse directamente en la etapa siguiente. $T_R = 0,75$ min (Método P). Masa detectada: 305,2 (M+H⁺).

d) Éster bencílico de ácido {1-[4-(isoquinolin-6-ilamino)-1-metil-ciclohexil]-propil}-carbámico (80)



5 En 2 mL de tolueno absoluto se disolvieron 100 mg (481 μ mol) de 6-bromo-isoquinolina, 176 mg (577 μ mol) de éster bencílico de ácido [1-(4-amino-1-metil-ciclohexil)-propil]-carbámico (79) y 235 mg (721 μ mol) de carbonato de cesio. La solución se desgasificó dos veces, luego se añadieron 3,24 mg (14,4 μ mol) de acetato de paladio y 13,5 mg (21,6 μ mol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C hasta que se observó la conversión completa. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se disolvió en 50 mL de diclorometano y se lavó dos veces con 50 mL de disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar el 66 mg del producto deseado puro. $T_R = 1,32$ min (Método O). Masa detectada: 432,3 (M+H⁺).

e) [4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina (Ejemplo 111)



15 Se disolvieron 66 mg (153 μ mol) de éster bencílico de ácido {1-[4-(isoquinolin-6-ilamino)-1-metil-ciclohexil]-propil}-carbámico (80) en 500 μ L de metanol seco y se añadieron 5 mg de paladio sobre carbono activado (10%). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que la conversión se completó. Se separó el catalizador por filtración y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título, que se purificó por HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para dar 30 mg del Ejemplo 111 puro como su sal de ácido trifluoroacético. $T_R = 1,02$ min (Método I). Masa detectada: 298,2 (M+H⁺).

Los siguientes racematos se separaron por HPLC, usando una columna quiral. No se determinó la estereoquímica absoluta, se designó el enantiómero de elución anterior como el enantiómero.

Ejemplo N°	Racemato	Enantiómero	Método	t_R quiral [min]
32	Ejemplo 26	1	E	8,68
33	Ejemplo 26	2	E	9,98
105	Ejemplo 1	1	T	8,33
106	Ejemplo 1	2	T	11,3
107	Ejemplo 34	1	R	6,31
108	Ejemplo 34	2	R	8,30
109	Ejemplo 16	1	S	6,56
110	Ejemplo 16	2	S	10,6

25

Los enantiómeros obtenidos a partir de estos ejemplos por separación del racemato son:

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

5 cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((S)-Amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y

cis-6-[4-((R)-Amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona.

10 (Los enantiómeros no se han asignado al "Enantiómero 1" o "Enantiómero 2", respectivamente)

Métodos

Método A:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O+TFA al 0,05%
de 5:95 (0 min) a 5:95 (0,3 min) a 95:5 (3,5 min) a 95:5 (4 min)

Caudal: 1,3 mUmin

Método B:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

Gradiente: ACN: H₂O+TFA al 0,05%
de 4:96 (0 min) a 95:5 (2,0 min) a 95:5 (2,4 min)

Caudal: 1 ml/min

Método C:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2,1

Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O+TFA al 0,05%
de 2:98 (0 min) a 2:98 (1 min) a 95:5 (5 min) a 95:5 (6,25 min)

Caudal: 1 ml/min

ES 2 436 531 T3

Método D:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

Gradiente: AcN+0,1 % FA: H2O+0,08 % FA
3:97(0min) a 60:40(3,5min) a 98:2(4,0min) a 98:2(5,0 min) a 3:97(5,2min) a 3:97(6,5min)

Caudal: 1,3 mUmin

Método E:

Fase estacionaria: Chiralpak IA 250x4,6 mm

Heptano: EtOH : MeOH 5:1:1+0,1% dietil amina

Caudal: 1 ml/min

Método F:

Fase estacionaria: Luna 3 μ C18(2) 10 x 2,0 mm

Gradiente: ACN: H₂O+TFA al 0,05%
de 7:93 (0 min) a 95:5 (1,2 min) a 95:5 (1,4 min)

Caudal: 1,1 ml/min

Método G:

Fase estacionaria: Merck Chromolith fast Grad

Gradiente: H2O+TFA al 0,05%: ACN+0,035% TFA
98:2(0min) a 98:2(0,2min) a 2:98(2,4min) a 2:98(3,2 min) a 98:2(3,3min) a 98:2(4min)

Caudal: 2 ml/min

Método H:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

ES 2 436 531 T3

Gradiente: H2O+TFA al 0,05%: ACN+0,05% TFA
de 95:5 (0 min) a 5:95 (3,3 min) a 5:95 (3,85 min) a 95:5 (4.3 min)

Caudal: 1,7 ml/min

Método I:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

Gradiente: H2O+TFA al 0,05%: ACN+0,05% TFA
de 95:5 (0 min) a 5:95 (3,3 min) a 5:95 (3,85 min) a 95:5 (4 min)

Caudal: 1,7 ml/min

Método J:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

Gradiente: H2O+TFA al 0,05%: ACN+0,05% TFA
95:5(0 min) a 5:95(2,6 min) a 5:95(3,0 min) a 95:5(3,1 min) a 95:5(4,0 min)

Caudal: 1,7 mUmin

Método K:

Fase estacionaria: Waters XBridge C 18

Gradiente: H2O+TFA al 0,05%: ACN+0,05% TFA
95:5(0 min) a 95:5(0,2 min) a 5:95(2,4 min) a 5:95(3,2 min) a 95:5(3,3 min) a 95:5(4,0 min)

Caudal: 1,7 ml/min

Método L

Fase estacionaria: Merck Chromolith fast Grad

Gradiente: H2O+TFA al 0,05%: ACN+0,05% TFA
98:2(0min) a 98:2(0,2min) a 2:98(2,4min) a 2:98(3,2 min) a 98:2(3,3min) a 98:2(4min)

Caudal: 2,4 ml/min

ES 2 436 531 T3

Método M

Fase estacionaria: Waters Aquity SDS

Gradiente: H₂O+0,1 % FA: AcN+0,08 % FA
95:5(0 min) a 5:95(1,1 min) a 5:95(1,7 min) a 95:5(1,8 min) a 95:5(2,0 min)

Caudal: 0,9 ml/min

Método N

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

Gradiente: H₂O+TFA al 0,05%: ACN+0,05% TFA
95:5(0 min) a 95:5(0,2 min) a 5:95(2,4 min) a 5:95(3,5 min) a 95:5(3,6 min) a 95:5(4,5 min)

Caudal: 1,7 mUmin

Método O:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

Gradiente: ACN: H₂O+TFA al 0,05%
de 4:96 (0 min) a 95:5 (2,0 min) a 95:5 (2,4 min) a 4:96 (2.45 min)

Caudal: 1 ml/min

Método P:

Fase estacionaria: Luna 3 μ C18(2) 10 x 2,0 mm

Gradiente: ACN: H₂O+TFA al 0,05%
de 7:93 (0 min) a 95:5 (1,2 min) a 95:5 (1,4 min) a 7:93 (1.45 min)

Caudal: 1,1 ml/min

Método Q:

Fase estacionaria: Luna 3 μ C18(2) 10 x 2,0 mm

ES 2 436 531 T3

estacionaria:

Gradiente: ACN: H₂O+TFA al 0,05%
de 20:80 (0 min) a 95:5 (0,8 min) a 95:5 (1,4 min) a 20:80 (1.45 min)

Caudal: 1,1 ml/min

Método R:

Fase estacionaria: Chiralpak AD-H/83, 250 x 4,6mm.

Eluyente: MeOH:EtOH (1:1) + 0,1% dietilamina.

Caudal: 1 ml/min

Detección: 249 nM

Método S:

Fase estacionaria: Chiralpak AD-H/55, 250 x 4,6mm.

Eluyente: MeOH:EtOH (1:1) + 0,1% dietilamina.

Caudal: 1 ml/min

Detección: 249 nM

Método T:

Fase estacionaria: IA 250 x 4,6 mm

Eluyente: Heptano:EtOH:MeOH (1:1:1)+ 0,1 % dietilamina

Caudal: 1 ml/min

Detección: 249 nM

Método U:

Fase estacionaria: Merck Chromolith fast Grad

Gradiente: Water+0,05%TFA:ACN+0,05%TFA
de 98:2 (0 min) a 98:2 (0,2 min) a 2:98 (2,4 min)

Flujo 1,3 ml/min

1) Determinación de la inhibición de la cinasa Rho

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

- 5 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 ditioneitol (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.
- 10 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
- 15 tampón 2. Se mezclaron dos μl de la disolución 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 disolución que contenía sustrato peptídico y ATP. Después de 60 min de incubación a 32°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 μl de una disolución 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
- 20 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).
- 25 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 N°	pCI50
1	+++++++
2	+++++
3	+++++++
4	+++++
5	+++++++
6	+++++++
7	+++++
8	+++++++
9	+++++
10	+++++++
11	+++++
12	+++++++
13	+++++

ES 2 436 531 T3

Ejemplo N°	pCI50
14	+++++++
15	++++++
16	+++++++
17	++++++
18	+++++++
19	++++++
20	+++++
21	++++++
22	++++++
23	+++++
24	++++++
25	++++++
26	+++++++
27	++++++
28	+++++
29	++++++
30	++++++
31	++++++
32	+++++++
33	+++++++
34	+++++++
35	++++++
37	++++++
38	+++++++
39	+++++
40	+++++
41	+++++
46	+++++

Ejemplo N°	pCI50
47	++++++
50	++++++
51	+++++
52	+++++
53	+++++
54	+++++
56	+++++
57	+++++
58	++++++
59	++++++
60	++++++
61	++++++
62	+++++++
63	+++++
64	+++++++
65	+++++++
66	+++++++
67	+++++++
68	+++++++
69	+++++++
70	+++++++
71	+++++++
72	+++++
73	+++++++
74	+++++++
75	+++++++
76	+++++++
77	+++++++

ES 2 436 531 T3

Ejemplo N°	pCI50
78	++++++
79	+++++
80	+++++
81	+++++
82	+++++
84	+++++
85	+++++
86	+++++
87	+++++
88	+++++
89	+++++
90	++++++
95	+++++++
96	+++++++
97	+++++
98	+++++++
99	+++++++
100	+++++
103	+++++++
104	+++++
105	+++++++
106	+++++++
107	+++++++
108	+++++++

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

+	$pCI_{50} \leq 3,0$
++	$3,0 \leq pCI_{50} < 4,0$
+++	$4,0 \leq pCI_{50} < 5,0$
++++	$5,0 \leq pCI_{50} < 6,0$
+++++	$6,0 \leq pCI_{50} < 7,0$
++++++	$7,0 \leq pCI_{50} < 8,0$
+++++++	$8,0 \leq pCI_{50}$

2) Determinación de la inhibición de proteína cinasa A y proteína cinasa G

5 Para medir la inhibición de la PKA y PKG-1-beta, se determinaron los valores de CI_{50} de acuerdo con el siguiente protocolo:

Se adquirió PKG1-beta humana recombinante activa (longitud total, con N-terminal His-tag) de Millipore GmbH, Schwalbach, Alemania. Se obtuvo PKA humana recombinante activa (residuos 1-351, N-terminal His-tag) de Invitrogen, Karlsruhe, 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 ditiotreitil (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.

15 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%). Se diluyeron PKG1-beta y PKA hasta concentraciones de 150 ng/ml y 30 ng/ml, respectivamente, en tampón 2. El sustrato peptídico y el ATP se diluyeron a concentraciones de 3 μ M y 120 μ M, respectivamente, en el tampón 2. Se mezclaron dos μ l de la disolución del compuesto con 2 μ l de la enzima diluida en una placa de microtitulación de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Alemania) y la reacción de la cinasa se inició mediante la adición de 2 μ l de la disolución que contenía sustrato peptídico y ATP. Después de 60 min de incubación a 32°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 μ l de una disolución que contenía Hepes 100 mM-NaOH, pH 7,4, Brij-35 al 0,015% (v/v), EDTA 45 mM y reactivo 1 recubriendo virutas al 0,227% (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). Después se detectó la fosforilación del sustrato peptídico en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como se describe por Pommereau et al. (J. Biomol. Screening 9(5), 409-416, 2004). Las condiciones de separación fueron las siguientes: Presión -1,3 psi, voltaje corriente arriba -1562 V, voltaje corriente abajo -500 V, tiempo de captación de muestra 200 ms. En cada placa se procesaron en paralelo controles positivos (tampón 1 en lugar de compuesto) y negativos (tampón 1 en lugar de compuesto y tampón 2 en lugar de disolución de cinasa). 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 N°	Selectividad contra PKA	Selectividad contra PKG
1	>1000 veces	>300 veces
2	>10 veces	>1 vez
3	>1000 veces	>1000 veces
4	>300 veces	>100 veces
5	>1000 veces	>1000 veces
6	>1000 veces	>1000 veces

ES 2 436 531 T3

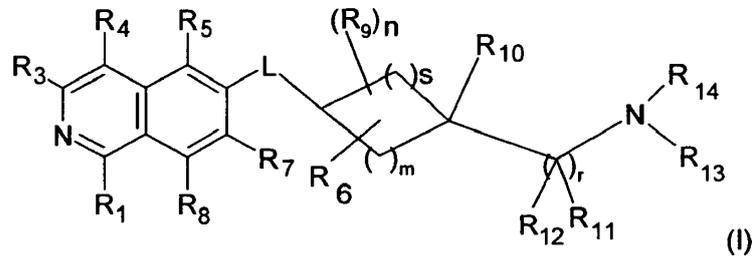
7	>300 veces	>100 veces
8	>100 veces	>100 veces
9	>10 veces	>10 veces
10	>1000 veces	>300 veces
11	>100 veces	>300 veces
12	>1000 veces	>300 veces
13	>10 veces	>10 veces
14	>1000 veces	>100 veces
15	>10 veces	>10 veces
16	>300 veces	>300 veces
17	>10 veces	>10 veces
18	>300 veces	>300 veces
19	>1000 veces	>300 veces
21	>300 veces	>100 veces
22	>300 veces	>100 veces
23	>10 veces	>10 veces
25	>300 veces	>100 veces
27	>1000 veces	>1000 veces
28	>10 veces	>10 veces
30	>300 veces	>10 veces
31	>10 veces	>100 veces
32	>1000 veces	>300 veces
33	>1000 veces	>1000 veces
34	>1000 veces	>300 veces
35	>300 veces	>10 veces
37	>300 veces	>100 veces
38	>1000 veces	>300 veces
47	>300 veces	>300 veces
50	>300 veces	>10 veces

ES 2 436 531 T3

52	>100 veces	>10 veces
54	>10 veces	>10 veces
58	>300 veces	>300 veces
59	>100 veces	>100 veces
61	>100 veces	>300 veces
62	>1000 veces	>100 veces
64	>1000 veces	>300 veces
65	>300 veces	>100 veces
68	>1000 veces	>300 veces
69	>1000 veces	>300 veces
70	>1000 veces	>1000 veces
72	>300 veces	>100 veces
73	>1000 veces	>300 veces
74	>1000 veces	>1000 veces
75	>1000 veces	>1000 veces
76	>1000 veces	>1000 veces
77	>1000 veces	>300 veces
78	>300 veces	>100 veces
90	>300 veces	>100 veces
95	>1000 veces	>300 veces
96	>300 veces	>100 veces
99	>1000 veces	>300 veces
103	>1000 veces	>1000 veces
106	>1000 veces	>1000 veces
107	>1000 veces	>1000 veces
108	>1000 veces	>10 veces
109	>300 veces	>100 veces
110	>1000 veces	>1000 veces

REIVINDICACIONES

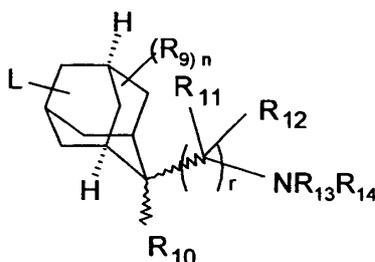
1. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

- 5 R₁ es H, OH o NH₂;
 R₃ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), OH, NH₂ o NHR';
 R₄ es H, halógeno, hidroxí, CN, alquilo(C₁-C₆), R' o alquilen(C₁-C₆)-R';
 R₅ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆) o R';
 R₇ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), R' o SO₂-NH₂;
- 10 R₈ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆);
 R₉ es
 R',
 OH,
 halógeno,
- 15 alquilo(C₁-C₆);
 O-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen(C₁-C₆)-R',
 alqueni(C₂-C₆),
 alquini(C₂-C₆),
- 20 alquilen(C₁-C₆)-O-R',
 alquilen(C₁-C₆)-CH[R']₂,
 C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R',
- 25 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 COOH,
- 30 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)OR'
 C(O)-alquilo(C₁-C₆),

- C(O)R',
 C(O)NH₂,
 C(O)-NH-alqueno (C₂-C₆),
 C(O)-NH-alquino (C₂-C₆),
 5 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)NHR',
 C(O)-NH-alqueno (C₁-C₆)-R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 10 C(O)-alqueno (C₁-C₆)-R', o
 C(O)O-alqueno (C₁-C₆)-R';
 R₆ está ausente;
 o es alqueno (C₁-C₄) unido al anillo cicloalquilo, en el que el alqueno (C₁-C₄) forma un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico,
 15 donde en el sistema de anillo bicíclico opcionalmente uno o dos átomos de carbono se reemplazan por un grupo independientemente seleccionado entre O, N-R₁₅, S, SO o SO₂;
 o, si m y s son 2, m es 3 y s es 1, o m es 4 y s es 0,
 R₆ es CH₂-CH-(CH₂)₂ que está unido con un CH₂ al anillo cicloalquilo y los otros dos CH₂ están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo cicloalquilo;
 20 y, si m es 3 y s es 3,
 R₆ son dos grupos metileno unidos a átomos de carbono diferentes del anillo cicloalquilo, donde los grupos metileno o el grupo CH₂-CH-(CH₂)₂ están unidos a átomos de carbono del anillo cicloalquilo de modo tal que forman un sistema de adamantano de la fórmula



- 25 donde L puede estar unido a cualquier átomo de carbono secundario o terciario y
 donde el sistema de anillo bicíclico o el sistema de adamantano no está sustituido o está opcionalmente sustituido por R₉.
 R₁₀ es
 alquilo (C₁-C₆);
 30 heteroalquilo (C₁-C₈),
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 heterocicloalquilo (C₃-C₈),
 alqueno (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 alqueno (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀),

- alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₃-C₈),
 C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂
- 5 C(O)NH-R',
 C(O)N-(alquilo(C₁-C₆))-R', o
 C(O)NH-alquilen(C₁-C₆)-R';
 R₁₁ es
 H,
- 10 alquilo(C₁-C₆);
 alquilen(C₁-C₆)-R'
 R',
 o R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo(C₃-C₈) o un anillo heterocicloalquilo(C₃-C₈);
- 15 R₁₂ es
 alquilo(C₁-C₆);
 cicloalquilo(C₃-C₈),
 heteroarilo(C₅-C₁₀),
 heterocicloalquilo(C₃-C₈), o
- 20 arilo(C₆-C₁₀);
 o R₁₂ es H, siempre que r = 2 y el otro R₁₂ no sea H;
 o R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo(C₃-C₈) o un anillo heterocicloalquilo(C₃-C₈);
 R₁₃ y R₁₄ son independientemente uno del otro
- 25 H,
 R',
 alquilo(C₁-C₆);
 alquilen(C₁-C₆)-R',
 alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),
- 30 alquilen(C₁-C₆)-O-R',
 alquilen(C₁-C₆)-CH[R']₂,
 C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R',
- 35 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,

- alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)OR',
 C(O)-alquilo(C₁-C₆),
 5 C(O)R',
 C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)NHR',
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]R',
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
- 10 C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',
 C(O)O-alquilen(C₁-C₆)-R', o
 R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo(C₃-C₈);
 R₁₅ es H o alquilo(C₁-C₆);
 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
- 15 m es 1, 2, 3 ó 4;
 s es 0, 1, 2, o 3;
 r es 1 ó 2;
- L es O(CH₂)_p, S(CH₂)_p, S(O)(CH₂)_p, SO₂(CH₂)_p, NH(CH₂)_p, N-alquil (C₁-C₆)-(CH₂)_p, N-cicloalquil (C₃-C₆)-(CH₂)_p; o N[alquilen(C₁-C₃)-R']-(CH₂)_p;
- 20 p es 0, 1, 2, 3 o 4;
 R' es
 cicloalquilo(C₃-C₈),
 heteroarilo(C₅-C₁₀),
 heterocicloalquilo(C₃-C₈),
- 25 arilo(C₆-C₁₀);
- donde en los residuos R₃ a R₁₅, el alquilo o alquilen no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces por OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;
- donde en los residuos R₃ a R₁₅, cicloalquilo o heterocicloalquilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo(C₁-C₆), halógeno, OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;
- 30 donde en los residuos R₃ a R₁₅, alquilo o alquilen no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces por halógeno;
- en donde en los residuos R₃ a R₁₅, arilo(C₆-C₁₀) y heteroarilo(C₅-C₁₀) están sin sustituir u opcionalmente sustituidos una o más veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, N₃, CN,
- 35 C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-arilo(C₆-C₁₀), C(O)OH, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo(C₃-C₈), alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-NH-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, alquilen(C₂-C₆), alquilen(C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), O-C(O)-alquilo(C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆), SO-alquilo(C₁-C₆), SO₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆), NH-SO₂-arilo(C₆-C₁₀), NH-SO₂-heteroarilo(C₅-C₁₀), NH-SO₂-heterocicloalquilo(C₃-C₈), N-alquilo(C₁-C₆)-C(O)-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), O-arilo(C₆-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo(C₅-C₁₀), heterocicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₃-C₈), O-alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₃-C₈), en

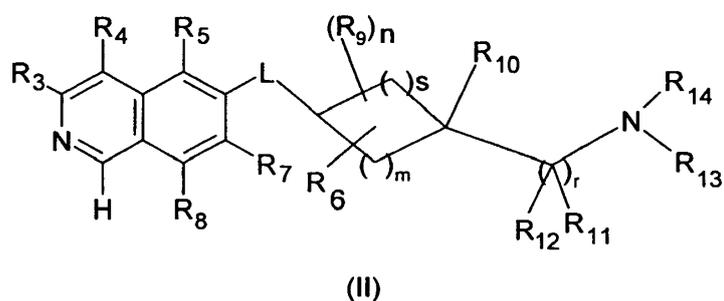
donde dicho arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₅-C₁₀) o heterocicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) puede estar sustituido de una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, C(O)OH, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)NH₂, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-O-arilo(C₆-C₁₀), o O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀);

5 o en los que el grupo arilo(C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C₁-C₄)-O, por lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno, un anillo de 5-8 miembros; y

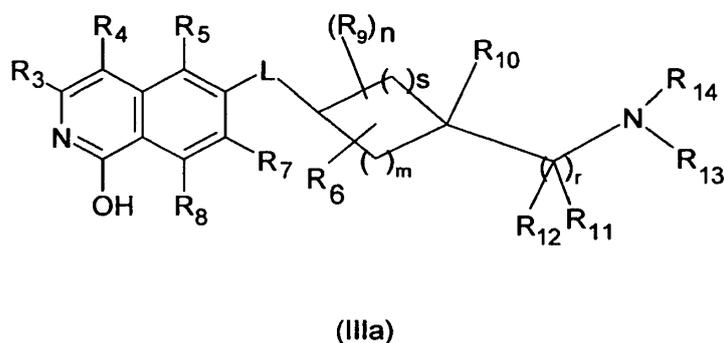
en donde los sustituyentes arilo de los grupos arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo(C₅-C₁₀), cicloalquilo o heterocicloalquilo(C₃-C₈) pueden no estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

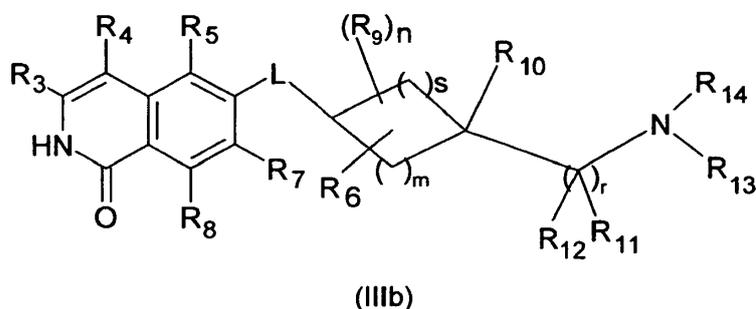
2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es H y se caracteriza por la fórmula (II)



3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R₁ es OH y se caracteriza por la fórmula (IIIa)



15 o por la fórmula (IIIb)



4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es NH₂.

20 5. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₃ es H, halógeno, alquilo(C₁-C₆) o NHR', donde alquilo(C₁-C₆) y R' no están sustituidos o están sustituidos.

6. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₃ es H.

7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₄ es H, halógeno, alquilo(C₁-C₆) o alqueniil(C₁-C₂)-fenilo, en el que alquilo(C₁-C₆) o fenilo no están sustituidos o están sustituidos.

8. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₄ es H.
9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R₅ es H, halógeno, alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₈) o heteroarilo(C₅-C₁₀), donde alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₅-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₅ es H.
11. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R₇ es H, halógeno, alquilo(C₁-C₆), O-alquilo(C₁-C₆) o R', donde alquilo(C₁-C₆) o R' no están sustituidos o están sustituidos.
12. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R₇ es hidrógeno, metilo o cloro.
13. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R₈ es H.
- 10 14. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R₉ es
R',
OH,
halógeno,
alquilo(C₁-C₆);
- 15 alquilen(C₁-C₆)-R',
alquenilo (C₂-C₆),
alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R',
alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
COOH,
- 20 CONH₂,
C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
C(O)NHR',
C(O)-NH-alquino(C₁-C₆),
C(O)-NH-alquilen(C₁-C₆)-R', o
- 25 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂;
donde alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆) o R' no están sustituidos o están sustituidos.
15. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R₉ es OH, halógeno, alquilo(C₁-C₆), C(O)OH, C(O)NH₂ o O-CH₃, en el que alquilo(C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido.
- 30 16. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R₉ es alquilo no sustituido o sustituido.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R₁₀ es
alquilo(C₁-C₆);
heteroalquilo(C₁-C₈),
cicloalquilo(C₃-C₈),
- 35 heterocicloalquilo(C₃-C₈),
alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
alquilen(C₁-C₆)-fenilo,
alquilen(C₁-C₆)-heteroarilo(C₅-C₆), o
alquilen(C₁-C₆)-heterocicloalquilo(C₅-C₆),

en donde alquilo(C₁-C₆), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₆), fenilo o heteroarilo C₅-C₁₀) están sin sustituir o sustituidos.

5 18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R₁₀ es alilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, isopropiloximetileno, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o bencilo.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R₁₁ es

H,

alquilo(C₁-C₆);

10 cicloalquilo(C₃-C₈), o

heteroarilo(C₅-C₆), o

donde alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈) o heteroarilo(C₅-C₆) no están sustituidos o están sustituidos.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que R₁₁ es H o metilo.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que R₁₂ es

15 alquilo(C₁-C₆), donde opcionalmente uno o más hidrógenos están sustituidos por fluro;

cicloalquilo(C₃-C₈),

heteroarilo(C₅-C₆), o

arilo(C₆-C₁₀),

donde cicloalquilo(C₃-C₈), heteroarilo(C₅-C₆) o arilo(C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

20 22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde R₁₂ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, tiazolilo o fenilo.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que R₁₁ y R₁₂ forman un anillo cicloalquilo(C₃-C₈) sustituido o no sustituido.

25 24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que R₁₃ y R₁₄ son independientemente entre sí

H,

alquilo(C₁-C₆);

cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),

30 alquilen(C₁-C₄)-heteroarilo(C₅-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), o

35 R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo(C₃-C₈).

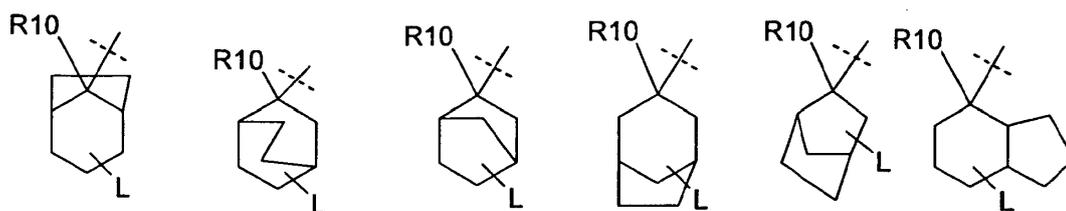
donde alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄), heteroarilo(C₅-C₁₀), heterocicloalquilo(C₃-C₈) o arilo(C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

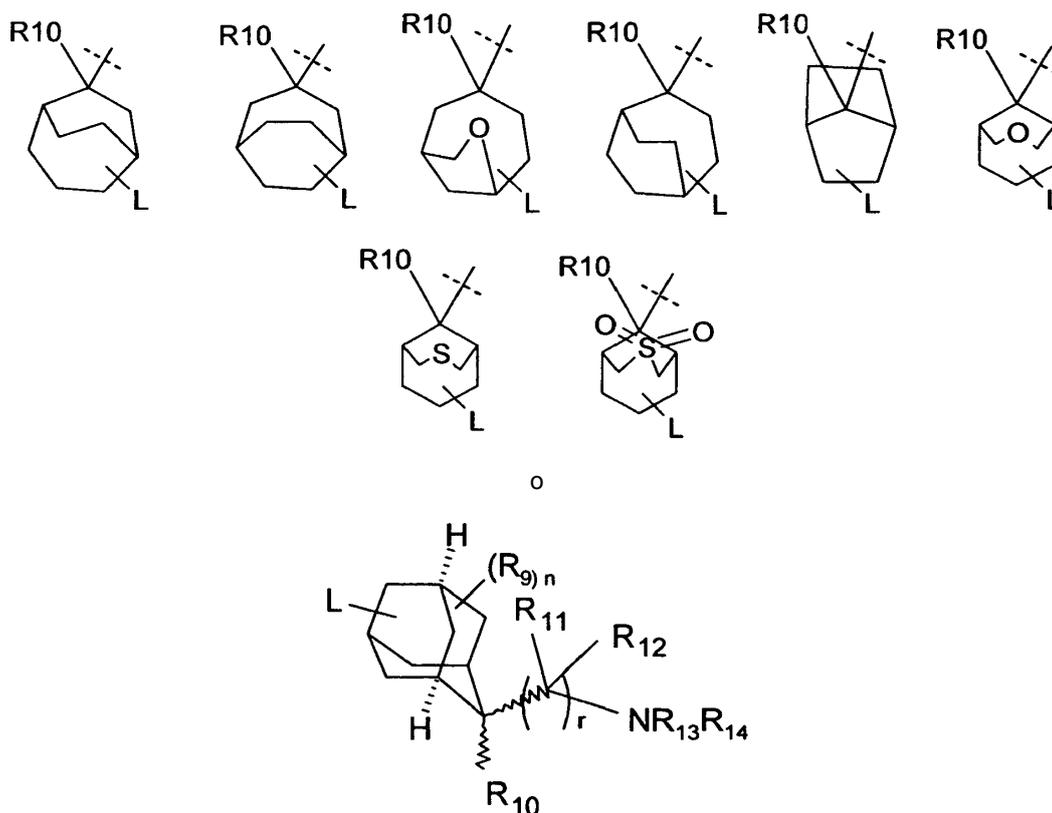
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que

R₁₃ es H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈) o alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈); y

40 R₁₄ es

- H,
 alquilo(C₁-C₆);
 cicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),
- 5 alquilen(C₁-C₄)-heteroarilo(C₅-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₆), o
 C(O)-alquilo(C₁-C₆),
- 10 donde alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄), heteroarilo(C₅-C₁₀), heterocicloalquilo(C₃-C₈) o arilo(C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.
26. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que
 R₁₃ es H o alquilo(C₁-C₆); y
 R₁₄ es
- 15 H,
 alquilo(C₁-C₆);
 cicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-heteroarilo(C₅-C₁₀),
- 20 alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), o
 alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₆).
- donde alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄), heteroarilo(C₅-C₁₀), heterocicloalquilo(C₃-C₈) o arilo(C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.
- 25 27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que
 R₁₃ es H, alquilo(C₁-C₆); y
 R₁₄ es H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₈),
 donde alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₈) no están sustituidos o están sustituidos.
28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el que R₁₃ y R₁₄ son H.
- 30 29. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 28, en el que R₆ está ausente, o el bicyclo o el adamantano formado con R₆ se selecciona entre





- 5 que no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos por R_9 .
30. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 29, en el que R_6 está ausente.
31. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 30, en el que m es 2 y s es 2.
32. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 30, en el que m es 3 y s es 1.
33. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 32, en el que n es 0, 1 ó 2.
- 10 34. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 33, en el que n es 0.
35. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 34, en el que r es 1.
36. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 35, en el que L es $S(CH_2)_p$, $S(O)(CH_2)_p$ o $SO_2(CH_2)_p$.
- 15 37. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 35, en el que L es $NH(CH_2)_p$ o N -alquil (C_1 - C_6)- $(CH_2)_p$.
38. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 35, en el que L es $O(CH_2)_p$.
39. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 38, en el que p es 0.
40. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- 20 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahydro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 25 6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

- 6-[4-(1-Amino-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropoximetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 10 6-[4-(1-Amino-propil)-4-isobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-bencil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-butil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-butil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 15 6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 20 6-[4-(1-Amino-2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(Amino-tiazol-2-il-metil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, o
 6-[4-(Amino-tiazol-5-il-metil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
41. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
 25 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-butil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-butil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 30 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables.
42. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
 cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 35 cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

- cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((S)-Amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
 cis-6-[4-((R)-Amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 sus formas tautómeras y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
43. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 10 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-etoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 15 cis-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-butil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-3-metil-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-ciclohexil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 20 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4,4,4-trifluoro-butil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 25 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etoximetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-(4,4,4-trifluoro-butil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 30 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 35 cis-7-Cloro-6-[4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-etil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-7-Cloro-6-[4-etil-4-(1-isobutilamino-propil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,

- cis-6-[4-(1-Butilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-4-carbonitrilo,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 10 6-[4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[3-(1-Amino-propil)-3-propil-ciclopentoxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 44. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
 cis-1-[4-(5,7-Dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-soquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[1-Etil-4-(7-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
 20 cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-etilamina,
 cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
 cis-1-[4-(7-Metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
 cis-1-[4-(5-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina, y
- 25 [4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina,
 y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables.
45. Un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44 para usar como medicamento.
- 30 46. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44 para producir un medicamento.
47. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44 para la producción de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención de hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomerulosclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos tromboticos, 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, restenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis o desarrollo y progresión de cánceres.
- 35
 40

- 5 48. Uso de un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44, para la producción de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasma cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, restenosis de los vasos sanguíneos o desarrollo y progresión de cáncer.
- 10 49. Compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44, para uso en planteamientos curativos asociados con el tratamiento de células madre o células madre pluripotentes inducidas, mejora del reconocimiento para el tratamiento o la prevención de corazón fibroide, depresión, epilepsia, necrosis papilar renal, disfunción túbulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de los vasos o trastorno de lípidos.
50. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacológicamente aceptable, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44, excipientes farmacéuticamente tolerados y vehículos y, en caso apropiado, aditivos adicionales y/u otros ingredientes activos.