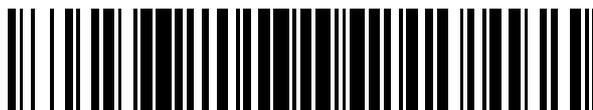


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 603**

51 Int. Cl.:

C07D 217/02 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01) **C07D 487/08** (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2010 E 10789260 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2444395**

54 Título: **Derivado de isoquinolina sustituida**

30 Prioridad:

19.06.2009 JP 2009146040

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

22.02.2016

73 Titular/es:

**D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.
(100.0%)**

**1-18-11 Nishiki Naka-ku
Nagoya-shi, Aichi 460-00003, JP**

72 Inventor/es:

**HIDAKA, HIROYOSHI;
TAKAHASHI, KOUICHI;
INOUE, YOSHIHIRO;
SUMI, KENGO y
NAKAMURA, RYOHEI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 560 603 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

Derivado de isoquinolina sustituida

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de isoquinolin-6-sulfonamida que son útiles para la prevención y/o tratamiento del glaucoma, enfermedades cardiovasculares, o enfermedades o trastornos provocados por neurodegeneración o lesión nerviosa.

10

Antecedentes de la invención

Entre los compuestos que tienen una estructura isoquinolina, existen varios compuestos útiles como medicamentos. Sin embargo, algunos informes han hecho mención de compuestos que tienen una estructura de isoquinolina sustituida en la posición 6ª con un grupo aminosulfonilo, que incluyen antagonistas de los receptores cannabinoides divulgados en el documento de Patente 1, inhibidores de la F1F0 ATPasa mitocondrial divulgados en el documento de Patente 2, y un método para producir un compuesto que tiene un grupo fenoxi divulgado en el documento no de Patente 1.

15

20 **Documento de la técnica relacionada**

Documento de Patente

[Documento de Patente 1] Patente de Estados Unidos n.º de publicación US-20060079556

25

[Documento de Patente 2] WO2006/073448

Documento no de Patente

[Documento no de Patente 1] Tetrahedron Letters 44, 4873-4876 (2003)

30

Sumario de la invención**Problema a resolverse por la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar derivados de isoquinolin-6-sulfonamida nuevos que son útiles como medicamentos.

35

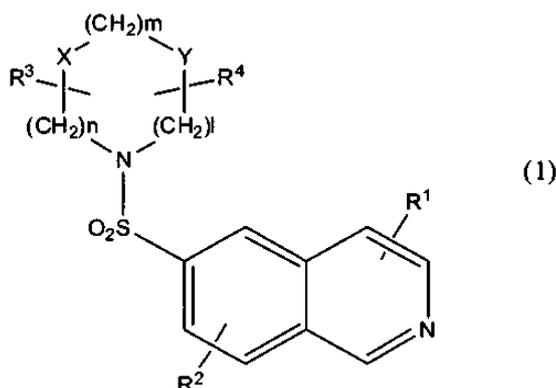
Solución al problema

El presente inventor ha realizado un estudio para introducir diversos sustituyentes en la posición 6ª de una estructura de isoquinolina y ha usado 6-clorosulfonilisoquinolina como un intermedio clave para sintetizar diversos derivados de isoquinolin-6-sulfonamida nuevos que representa la Fórmula (1) descrita a continuación. Como resultado del estudio de los efectos farmacológicos de estos compuestos, se ha encontrado que tienen un excelente efecto hipotensor ocular, efecto reductor de la presión arterial, efecto promotor del crecimiento de neuritas, y etcétera. Son útiles como ingredientes activos para la prevención o tratamiento del glaucoma, enfermedades cardiovasculares, o enfermedades o trastornos provocados por neurodegeneración o lesión del nervio.

45

Específicamente, la presente invención proporciona derivados de isoquinolin-6-sulfonamida representados por medio de la Fórmula (1), sus sales, o solvatos del derivado o la sal:

50



donde

X e Y representan cada uno independientemente un enlace directo, NH, CH=CH, O o S;

R¹ y R² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alquenilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo arilo, un grupo amino o un grupo aminoalquiltio;

5 R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo aminoalquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alcanilo, un grupo aminoalcanoilo, un grupo alquilaminoalcanoilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo hidroxilo o un grupo mercapto, o R³ y R⁴ forman juntos un grupo alquilenilo o un grupo alquenileno, que puede estar unido entre dos átomos de carbono a una posición arbitraria; y

10 l, m y n representan un número de 1 a 4.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen un derivado de isoquinolin-6-sulfonamida representado por medio de la Fórmula (1), una de sus sales, o un solvato del derivado o la sal.

15 Además, la presente invención proporciona derivados de isoquinolin-6-sulfonamida que representa la Fórmula (1), sales de los mismos, o solvatos del derivado o de la sal para prevenir o tratar el glaucoma, enfermedades cardiovasculares, o enfermedades o trastornos provocados por neurodegeneración o lesión nerviosa.

20 Además, se divulga un método para prevenir o tratar el glaucoma, enfermedades cardiovasculares, o enfermedades o trastornos provocados por neurodegeneración o lesión nerviosa, que incluye la administración de una cantidad eficaz de un derivado de isoquinolin-6-sulfonamida que representa la Fórmula (1), una sal del mismo, o un solvato del derivado o de la sal.

25 Efectos de la invención

Los derivados de isoquinolin-6-sulfonamida de la presente invención tienen un excelente efecto hipotensor ocular, efecto reductor de la presión arterial, efecto vasodilatador, efecto promotor del crecimiento de neuritas, y similares, y son útiles como un ingrediente activo para la prevención o tratamiento del glaucoma, enfermedades cardiovasculares, o enfermedades o trastornos provocados por neurodegeneración o lesión nerviosa.

30

Modo de llevar a cabo la invención

35 En la Fórmula (1), X e Y representan cada uno independientemente un enlace directo, NH, CH=CH, O o S. Más preferentemente, X es un enlace directo o NH, de forma particularmente preferida NH. Además, más preferentemente Y es un enlace directo, NH, CH=CH u O, de forma particularmente preferida un enlace directo, CH=CH u O.

40 R¹ y R² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alquenilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo arilo, un grupo amino o un grupo aminoalquiltio.

Los ejemplos de átomo de halógeno incluyen átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. De ellos, se prefiere un átomo de flúor, cloro o bromo.

45 Los ejemplos del grupo alquilo incluyen grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alquilo C₁₋₈). Se prefieren los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, siendo más preferidos los grupos alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono.

50 Sus ejemplos específicos pueden incluir grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y ciclopropilo. Entre ellos, se prefieren los que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, prefiriéndose particularmente un grupo metilo o etilo.

55 Preferentemente, el grupo halogenoalquilo es un grupo alquilo C₁₋₈, más preferentemente un grupo halógeno alquilo C₁₋₆. Sus ejemplos específicos incluyen grupos clorometilo, fluorometilo, cloroetilo, fluoroetilo y trifluorometilo.

60 Los ejemplos del grupo alquenilo incluyen grupos alquenilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (grupos alquenilo C₂₋₈). Se prefieren los grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos pueden incluir grupos vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metilalilo, 2-butenilo y 3-butenilo. Entre ellos, se prefieren los que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alcoxi C₁₋₈). Se prefieren los grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos pueden incluir grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi.

65 Los ejemplos de grupos alquiltio incluyen grupos alquiltio lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alquiltio C₁₋₈). Se prefieren los grupos alquiltio que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Sus

ejemplos específicos incluyen grupos metiltio, etiltio, isopropiltio y n-propiltio.

Los ejemplos del grupo arilo incluyen grupos arilo C₆₋₁₄. Se prefieren los grupos fenilo y naftilo, prefiriéndose más el grupo fenilo.

5 Preferentemente, el grupo aminoalquiltio es un grupo aminoalquiltio-C₁₋₈, más preferentemente un grupo aminoalquiltio-C₁₋₆. Sus ejemplos específicos incluyen grupos aminoetiltio, aminoetiltio y aminopropiltio.

10 Preferentemente, R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo fenilo, un grupo alqueno C₂₋₈, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo aminoalquiltio C₁₋₈. Además, más preferentemente, son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo halógeno alquilo C₁₋₆. Más preferentemente, son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃.

15 R¹ puede estar sustituido en cualquiera de las posiciones 1^a, 3^a y 4^a del esqueleto de isoquinolina. Además, R² puede estar sustituido en cualquiera de las posiciones 5^a, 7^a y 8^a del esqueleto de isoquinolina.

20 R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo aminoalquilo, un grupo halógenoalquilo, un grupo alcanoilo, un grupo aminoalcanoilo, un grupo alquilaminoalcanoilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo hidroxilo o un grupo mercapto, o R³ y R⁴ forman juntos un grupo alqueno o un grupo alqueno, que puede estar unido entre dos átomos de carbono a una posición arbitraria.

25 Los ejemplos del grupo alquilo, el grupo alqueno y el grupo halógenoalquilo incluyen los ilustrados anteriormente como ejemplos de R¹ y R².

30 Preferentemente, el grupo alquilamino es un grupo alquilamino C₁₋₈. Sus ejemplos específicos incluyen grupos metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino. Preferentemente, el grupo dialquilamino es un grupo di-alquilamino-C₁₋₈. Sus ejemplos específicos incluyen grupos dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y dibutilamino. Preferentemente, el grupo aminoalquilo es un grupo amino alquilo C₁₋₈. Sus ejemplos específicos incluyen grupos aminometilo, aminoetilo, aminopropilo y aminobutilo.

35 Los ejemplos del grupo alcanoilo incluyen grupos alcanoilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (grupos alcanoilo C₂₋₈). Se prefieren los grupos alcanoilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen grupos acetilo, propionilo y butirilo. Los ejemplos del grupo aminoalcanoilo incluyen grupos aminoalcanoilo-C₂₋₈. Se prefieren los grupos aminoalcanoilo-C₂₋₆. Sus ejemplos específicos incluyen grupos aminoacetilo, aminopropionilo y aminobutirilo.

40 Los ejemplos del grupo alquilaminoalcanoilo incluyen grupos alquil C₁₋₈ amino alcanoilo C₂₋₈. Se prefieren los grupo alquil C₁₋₄ amino alcanoilo C₂₋₄. Sus ejemplos específicos incluyen grupos metilaminoacetilo y metilaminopropionilo. Los ejemplos del grupo alcocarbonilo incluyen grupo alcoxi C₁₋₈ carbonilo, por ejemplo, grupos metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

45 Estos restos R³ y R⁴ pueden estar sustituidos en cualquier posición del grupo amino cíclico de la Fórmula (1) y preferentemente están sustituidos sobre el átomo de carbono o sobre el átomo de nitrógeno o el átomo de carbono cuando X e Y son NH o CH=CH, más preferentemente sobre el átomo de carbono.

50 Los ejemplos del grupo alqueno formado por R³ y R⁴ juntos incluyen grupos alqueno C₁₋₃, por ejemplo, grupos metileno, etileno y trimetileno (-CH₂CH₂CH₂-). Particularmente, se prefieren los grupos metileno y etileno. Los ejemplos del grupo alqueno formado por R³ y R⁴ juntos incluyen grupos alqueno C₂₋₄, por ejemplo, -CH=CH y -CH₂CH=CH-. Este grupo alqueno o alqueno puede estar unido entre dos átomos de carbono a una posición arbitraria sobre el anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de la Fórmula (1). Preferentemente dicha unión es una unión basada en un grupo alqueno C₁₋₃, es decir, -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.

55 Preferentemente, R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo alqueno C₂₋₈, un grupo amino, un grupo aminoalquilo C₁₋₈, un grupo halógeno alquilo C₁₋₈, un grupo alquil C₁₋₈ amino, un grupo dialquil C₁₋₈ amino, un grupo alcanoilo C₂₋₈, un grupo amino alcanoilo C₂₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₈ carbonilo, un grupo hidroxilo o un grupo mercapto, o R³ y R⁴ forman juntos un grupo alqueno C₁₋₃ unido.

60 Además, más preferentemente, R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo amino, un grupo alquil C₁₋₈ amino, un grupo amino alquilo C₁₋₈ o un grupo halógeno alquilo C₁₋₈, o R³ y R⁴ forman juntos un grupo alqueno C₁₋₃ unido.

65 Más preferentemente, R³ y R⁴ son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆.

Cuando R³ y R⁴ están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno de NH como X y/o Y en la Fórmula (1), preferentemente el sustituyente es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo alqueno C₂₋₈, un grupo halógeno alquilo C₁₋₈, un grupo alcanóilo C₂₋₈, un grupo amino alcanóilo C₂₋₈, un grupo amino alquilo C₁₋₈, un grupo alcanóilo C₂₋₈ o un grupo alcoxi C₁₋₈ carbonilo.

5 l, m y n representan un número de 1 a 4. Preferentemente, l y m son cada uno independientemente un número de 1 a 3. Además, preferentemente n es un número de 2 a 3, de forma particularmente preferida 2.

10 Los ejemplos específicos del anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de la Fórmula (1) pueden incluir pirrolidino, imidazolidinilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,4-diazepanilo, 1,4-diazocanilo, 1,4-diazonanilo, 1,4-diazecanilo, 1,5-diazecanilo, tetrahidro-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-diazocinilo, 1,4,7-oxadiazonanilo, 1,4,7-tiadiazonanilo, 1,4,7-triazonanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-ilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo y 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo.

15 Los ejemplos preferidos del compuesto de Fórmula (1) incluyen los siguientes compuestos:

un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes, una de sus sales o uno de sus solvatos:

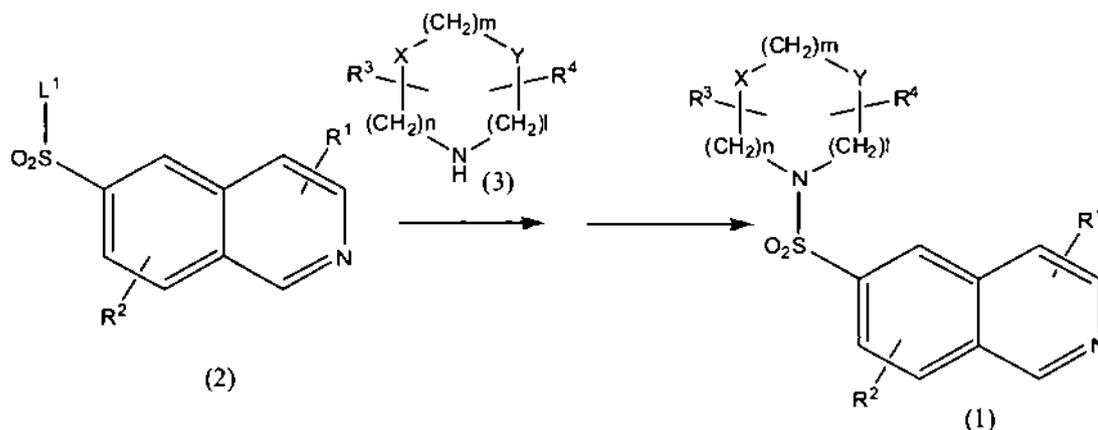
20 6-(piperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(3-aminopirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(4-aminopiperidin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 5- bromo-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 25 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-8-fluoroisoquinolina,
 6-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R,Z)-6-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-diazocin-1(8H)-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(morfolin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-((3-(N-metilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 30 (S)-6-((3-(N-butilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-metilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 35 6-(3-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-etil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-etil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 40 6-(1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(2,2-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-7-fluoroisoquinolina,
 45 (S)-6-(2-fluorometil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-fluorometil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-metil-1,4-diazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(6-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 50 (R)-6-(7-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,4-diazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (2R,7R)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 55 (2S,7R)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(8-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)-5-nitroisoquinolina,
 (2R,6R)-6-(2,6-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 60 (2S,7S)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(5-metil-1,4,7-oxadiazonan-4-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,4,7-triazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-((4-glicil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 65 (S)-6-(4-glicil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(4-glicil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,

(R)-6-(4-sarcosil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-5-metil-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-1-(2-aminoetiltiltio)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-1-(2-aminoetiltiltio)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 5 (R)-1-(2-aminoetiltiltio)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolin-1(2H)-ona,
 1-amino-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 1-nitrilo-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-(4-aminobutil)-1,4-diazepin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 10 6-(4-metoxicarbonilpiperidin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina y
 5-fenil-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Una sal del compuesto (1) de la presente invención únicamente necesita ser una sal farmacéuticamente aceptable, y sus ejemplos incluyen sales de adición de ácidos. Sus ejemplos específicos pueden incluir sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico y ácido bromhídrico) y sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido alcanforsulfónico).

El compuesto (1) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante los siguientes métodos:

Método de Producción 1



donde L¹ representa un hidroxilo o un grupo saliente; y R¹ a R⁴, X, Y, l, m y n son los mismos que se ha comentado con anterioridad.

Los ejemplos de L¹ como grupo saliente pueden incluir un residuo de un derivado reactivo de ácido sulfónico descrito a continuación. Los ejemplos de grupo protector usado cuando X e Y son N pueden incluir: grupos acilo tales como formilo, acetilo y benzoilo; grupos aralcoxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo; grupos alcoxicarbonilo tales como *tert*-butiloxicarbonilo; y grupos aralquilo tales como bencilo. Cuando X e Y son un enlace directo, CH=CH, O o S, no se requiere un grupo protector.

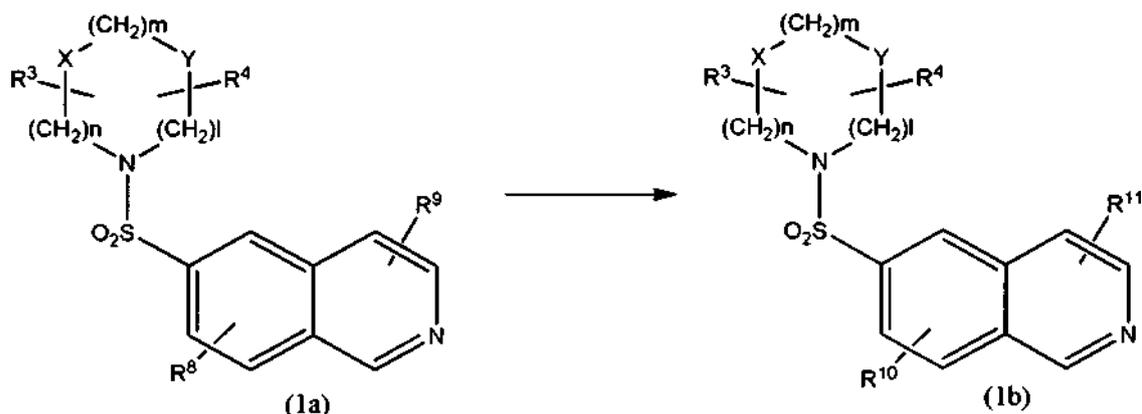
Se hace reaccionar la amina representada por la Fórmula (3) con ácido sulfónico representado por la Fórmula (2) o uno de sus derivados reactivos en un disolvente apropiado, y se retira el grupo protector, si fuese necesario, para producir un compuesto (1). Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no impida la reacción y es, por ejemplo, se pueden usar éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y éter dietílico), hidrocarburos (por ejemplo, benceno y tolueno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno y cloroformo), disolventes apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida), piridina, acetonitrilo o una de sus mezclas.

Se usa un haluro de ácido sulfónico (por ejemplo, cloruro de ácido sulfónico y bromuro de ácido sulfónico), anhídrido sulfónico, N-sulfonilimidazolida o similar como derivado reactivo de ácido sulfónico. Particularmente, se prefiere haluro de ácido sulfónico.

Preferentemente, la presente reacción se lleva a cabo en presencia de una base apropiada. Como dicha base, se puede usar un álcali tal como bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato sódico), carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de potasio), hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio) y una amina terciaria orgánica tal como trietilamina y trietilendiamina. Cuando se usa un disolvente básico tal como piridina como disolvente, no se requiere dicha base. Se prefiere este caso.

Normalmente, la presente reacción transcurre a temperatura ambiente en muchos casos y se puede llevar a cabo, si fuese necesario, por medio de enfriamiento o calentamiento a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de 0 a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cuando se usa la base, preferentemente la cantidad del derivado reactivo (2) usado está dentro del intervalo de 1 a 10 veces en moles, más preferentemente de 1 a 3 veces en moles, con respecto a la amina (3). Preferentemente, la cantidad de la base usada está dentro del intervalo de 1 a 10 veces en moles, más preferentemente de 1 a 3 veces en moles, con respecto a la amina (3). Cuando no se usa la base, la cantidad de ácido sulfónico o derivado reactivo (2) usado es igual o menor o moles que la amina (3), más preferentemente está dentro del intervalo de 0,5 a 0,1 veces en moles, con respecto a la amina (3). El tiempo de reacción difiere dependiendo del material de partida usado, disolventes, temperaturas de reacción, etc. y es normalmente de 5 minutos a 70 horas. Posteriormente, se retira el grupo protector, si fuese necesario, por medio de un método conocido de por sí en la técnica.

Método de Producción 2



donde R^8 y R^9 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y cuando cualquiera de ellos es un átomo de hidrógeno, el otro resto representa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo; R^{10} representa los definidos anteriormente en R^2 excepto para un átomo de halógeno; R^{11} representa los definidos anteriormente en R^1 excepto para un átomo de halógeno; y R^3 , R^4 , X , Y , l , m y n son los mismos que se han definido con anterioridad.

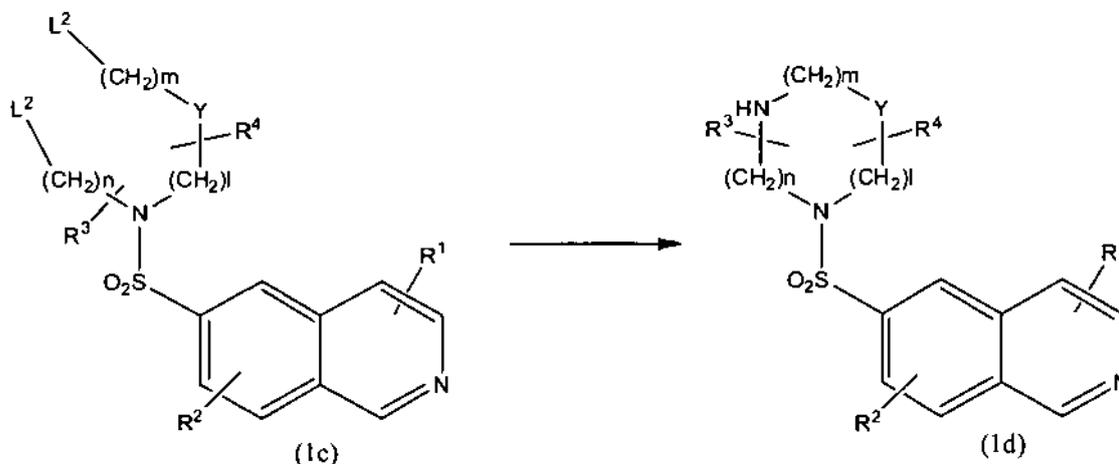
Preferentemente, el halógeno representado por R^8 y R^9 es cloro o bromo.

Se trata una forma halógena representada por la Fórmula (1a) con un reactivo de Grignard que corresponde a R^{10} y R^{11} , un álcali tal como reactivos de metal orgánicos (por ejemplo, alquil-litio), hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio) o alcoholato de sodio (por ejemplo, metilato de sodio y etilato de sodio) o cianuro de potasio para producir un compuesto (1b). Se puede llevar a cabo la presente reacción de acuerdo con el método conocido en la técnica.

Además, el compuesto (1b) también se puede sintetizar usando acoplamiento de Suzuki-Miyaura llevado a cabo en presencia de un catalizador de paladio.

También se puede producir un compuesto (1d) donde el anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de Fórmula (1) es diamino cíclico como se muestra a continuación:

Método de Producción 3



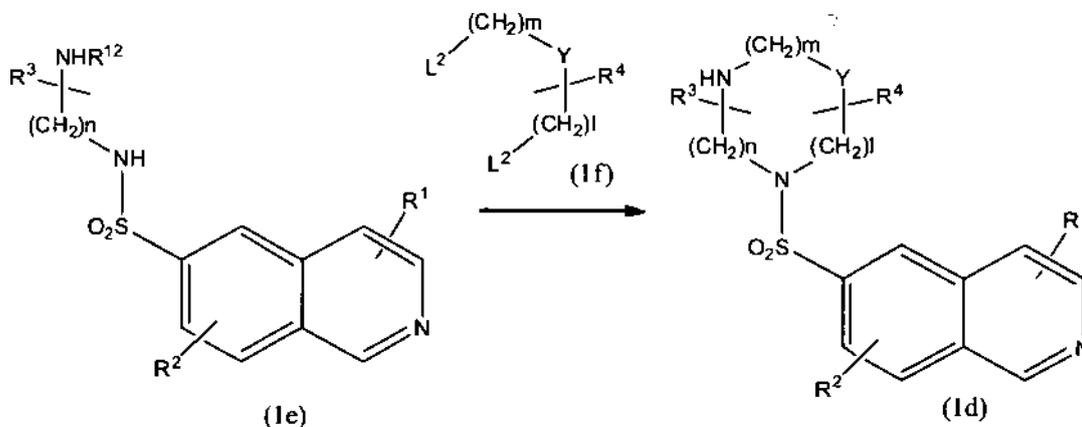
5 donde L^2 representa un grupo saliente; y R^1 a R^4 , Y, I, m y n son los mismos que se han descrito con anterioridad.

Los ejemplos de L^2 como grupo saliente pueden incluir: halógeno tal como cloro y bromo; y grupos aciloxi tales como acetiloxi, mesiloxi y tosiloxi.

10 Se hace reaccionar un compuesto (1c) con amina, guanidina, o amoníaco correspondiente a X para producir un compuesto (1d). Se puede llevar a cabo la presente reacción de acuerdo con un método conocido en la técnica (Acta Chemica Scand., 45, 621 (1991)).

Método de Producción 4

15

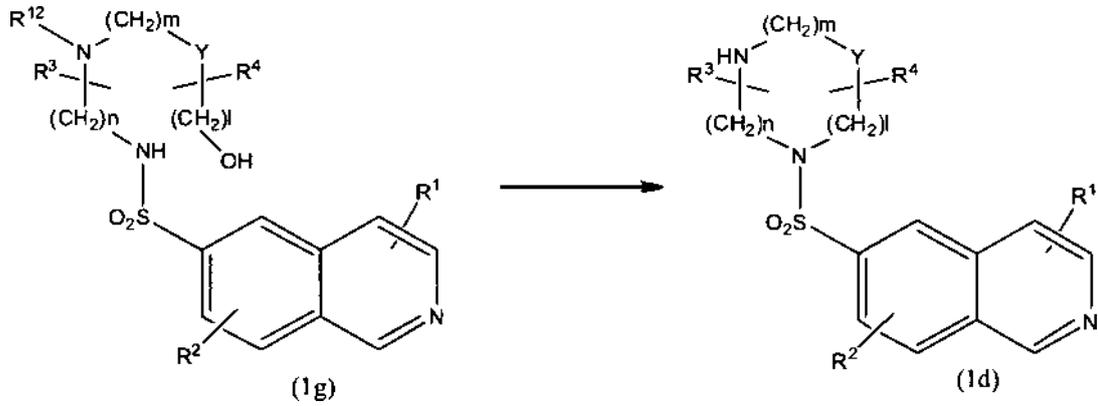


20 donde R^{12} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino; y L^2 , R^1 a R^4 , Y, I, m y n son los mismos que se han descrito con anterioridad.

Se hace reaccionar un compuesto (1e) con un compuesto (1f) y se retira el grupo protector, si fuese necesario, por medio de tratamiento con ácido o álcali para producir el compuesto (1d). Se puede llevar a cabo la presente reacción de acuerdo con un método conocido en la técnica (Acta Chemica Scand., 45, 621 (1991)).

25

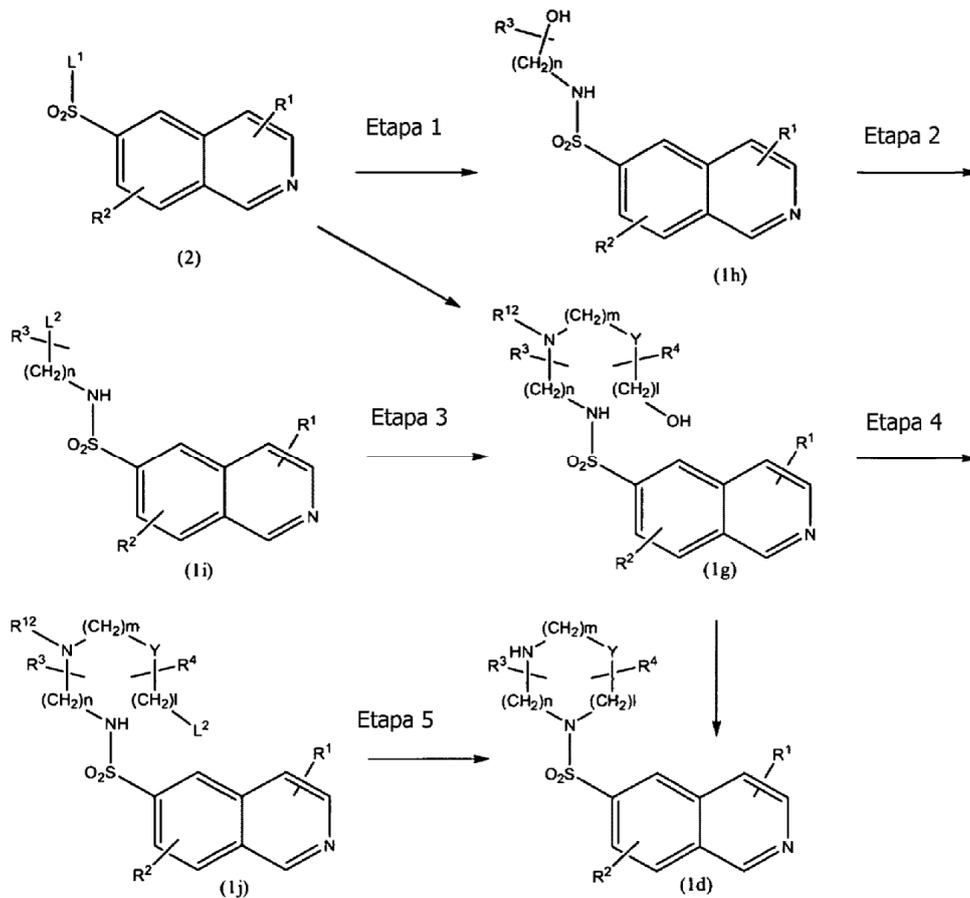
Método de Producción 5



5 donde R^{12} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino; y R^1 a R^4 , Y, l, m y n son los mismos que se han descrito con anterioridad.

Se puede obtener el compuesto (1d) sometiendo el compuesto (1g) a reacción de deshidratación intramolecular (denominada reacción de Mitsunobu) usando un reactivo de fósforo orgánico tal como trifenilfosfina y un reactivo azo tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y posteriormente retirando el grupo protector R^{12} .

Método de Producción 6



15

donde R^{12} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino; y R^1 a R^4 , Y, I, m, n, L^1 y L^2 son los mismos que se han descrito con anterioridad.

(Etapa 1) Se hacen reaccionar un alcohol aminoalquílico y un compuesto (2) de la misma forma que en el Método de Producción 1 para producir el compuesto (1h).

(Etapa 2) Se convierte el grupo hidroxilo del compuesto (1h) en halógeno (por ejemplo, cloro y bromo) o aciloxi (por ejemplo, tosiloxi, metanosulfoniloxi y acetiloxi) por medio de un método conocido de por sí en la técnica, y posteriormente, se produce un compuesto (1i).

(Etapa 3) Se hacen reaccionar el compuesto (1i) y alcohol aminoalquílico de la misma forma que en el Método de Producción 1 en presencia o ausencia de una base en un disolvente apropiado para producir un compuesto (1g). Además, el compuesto (1g) se puede sintetizar en una etapa haciendo reaccionar el compuesto (2) con el correspondiente amino alcohol.

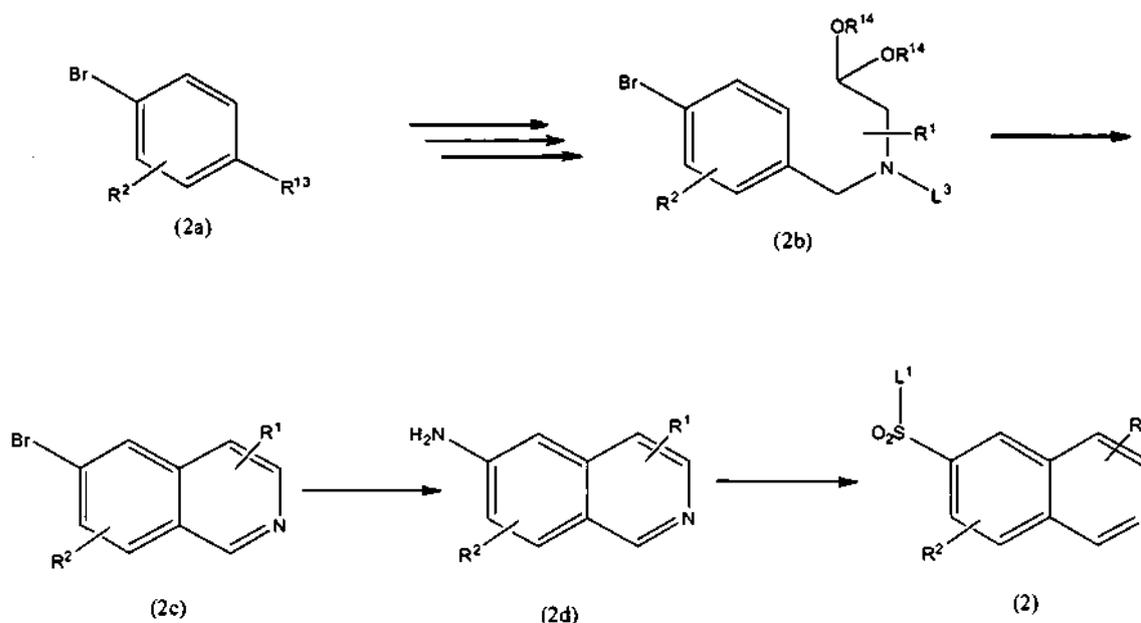
(Etapa 4) Se protege el átomo de nitrógeno en el amino secundario del compuesto (1g), si fuese necesario, por medio de un método conocido en la técnica, y posteriormente, se puede convertir el compuesto (1g) en un compuesto (1j) de acuerdo con un método convencional.

(Etapa 5) Se trata el compuesto (1j) con una base en un disolvente apropiado, y se retira el grupo protector, si fuese necesario, por medio de tratamiento con ácido o álcali para producir un compuesto (1d). Se puede usar álcali (por ejemplo, hidruro de sodio, bicarbonato sódico, carbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio) o una amina orgánica terciaria (por ejemplo, trietilamina y trietilendiamina) como base. La reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción que el Método de Producción 1 usando el disolvente de reacción ejemplificado en el Método de Producción 1.

Además, el compuesto (1d) también se puede sintetizar por medio de una reacción de deshidratación intramolecular (denominada reacción de Mitsunobu) y posterior desprotección de R^{12} de acuerdo con el Método de Producción 5.

En estos métodos de producción, se protege el grupo hidroxilo o amino, si fuese necesario, con un grupo protector normalmente usado, y se puede retirar el grupo protector por medio de un método conocido de por sí en la técnica tal como tratamiento con ácido, tratamiento con álcali o reducción catalítica tras la reacción. Por ejemplo, se puede usar bencilo, benciloxicarbonilo o trifluoroacetilo como grupo protector para el grupo amino. Se puede usar metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, metiltiommetilo, tetrahidropiraniolo, *terc*-butilo, bencilo, trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo o similar como grupo protector para el grupo hidroxilo. Cuando se protege el grupo hidroxilo con un grupo bencilo, también experimenta des-bencilación durante la reducción catalítica para formar un grupo hidroxilo libre.

Se puede producir el material de partida (2) usando 6-aminoisoquinolina (2d) disponible comercialmente o 6-bromoisoquinolina (2c). Además, también se puede sintetizar por medio de un método mostrado a continuación.



donde R^{14} representa un grupo alquilo; L^3 representa un grupo saliente tal como un grupo metanosulfonilo o un grupo toluenosulfonilo; y R^1 , R^2 y L^1 son los mismos que se ha comentado con anterioridad.

En la Fórmula, los ejemplos de R^{13} pueden incluir un grupo formilo, un grupo halometilo, halógeno y aciloximetilo tal como acetiloximetilo, mesiloximetilo y tosiloximetilo. Cuando R^{13} es un grupo formilo, se puede sintetizar una amina

secundaria por medio de aminación reductiva y después se puede hacer reaccionar con haluro de sulfonilo tipificado por medio de grupos tosilo y mesilo para producir un compuesto (2b). Cuando R¹³ es un grupo halometilo, halógeno o aciloximetilo tal como acetiloximetilo, mesiloximetilo o tosiloximetilo, se puede sintetizar el compuesto (2b) a través de una reacción de sustitución por medio de amina. Se puede hacer reaccionar el compuesto (2b) en presencia de un ácido fuerte y ácido de Lewis para producir un compuesto (2c). Se puede sintetizar un compuesto (2) a partir del compuesto (2c) usando un método conocido en la técnica.

Algunos compuestos de la presente invención tienen un carbono asimétrico e incluyen isómeros ópticos. Cada uno de estos isómeros y cualquiera de sus mezclas también quedan englobados por la presente invención. Normalmente, se obtienen como cuerpos racémicos. Estos cuerpos racémicos pueden tener actividad farmacológica por sí mismos y se puede resolver en cada isómero, si se desea. Por ejemplo, se puede resolver una mezcla isomérica por medio de un método de resolución óptica conocido en la técnica, por ejemplo, un método que implica la generación de una sal con un ácido carboxílico ópticamente activo (por ejemplo, (+) o (-) ácido tartárico o (+) o (-) ácido málico) o ácido sulfónico ópticamente activo (por ejemplo, (+) ácido alcanforsulfónico), seguido de cristalización fraccionada, o un método que usa una columna ópticamente activa. Además, se puede obtener el isómero óptico usando un compuesto de partida ópticamente activo (configuración S o R).

El compuesto de la presente invención puede formar la sal por medio de un método conocido en la técnica. Por ejemplo, se puede obtener clorhidrato del compuesto de la presente invención por medio de solución del compuesto de la presente invención en una solución de alcohol o solución de éter etílico de ácido clorhídrico.

Se puede recrystalizar el compuesto de la presente invención o una de sus sales a partir de un disolvente apropiado (que también incluye agua) para obtener un solvato (también incluye un hidrato). Estos solvatos también quedan incluidos en la presente invención. Por ejemplo, se puede obtener el hidrato del compuesto de la presente invención por medio de recrystalización del compuesto de la presente invención a partir de alcohol hidratado.

El compuesto de la presente invención puede asumir un polimorfo cristalino. El polimorfo cristalino también se incluye en la presente invención.

El compuesto de la presente invención producido de este modo también se puede aislar y purificar en forma de base libre o sal de adición de ácidos por medios conocidos de por sí en la técnica, por ejemplo, concentración, conversión de líquidos, conversión de disolvente, extracción con disolvente, cristalización, separación y cromatografía.

El compuesto de la presente invención tiene, como se muestra después en los ejemplos, un excelente efecto hipotensor ocular, efecto reductor de la presión arterial, efecto vasodilatador, efecto promotor del crecimiento de neuritas, y efecto de recuperación de la función motora tras una lesión de la médula espinal. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos terapéuticos para el glaucoma, enfermedades cardiovasculares, o enfermedades o trastornos provocados por neurodegeneración o lesión nerviosa.

En este contexto, el glaucoma de acuerdo con la presente invención incluye glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de tensión normal, glaucoma por hipersecreción, hipertensión ocular, glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma de ángulo cerrado crónico, glaucoma mixto, glaucoma inducido por esteroides, glaucoma pigmentario, glaucoma exfoliativo, glaucoma amiloidótico, glaucoma neovascular, glaucoma maligno, glaucoma capsular, y el síndrome de iris plateau.

Además, la enfermedad cardiovascular de acuerdo con la presente invención incluye, pero sin limitación, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades cardíacas, y enfermedades vasculares periféricas.

Más específicamente, los ejemplos de la hipertensión incluyen hipertensión esencial, hipertensión renal, hipertensión renovascular, hipertensión inducida por el embarazo, hipertensión endocrina, hipertensión cardiovascular, hipertensión neurogénica, hipertensión iatrogénica, e hipertensión pulmonar. Los ejemplos de la arteriosclerosis incluyen los que tienen una lesión en la arteria principal en todo el cuerpo, tal como la arteria coronaria / aorta abdominal / arteria renal / arteria carótida / arteria del fondo del ojo / arteria cerebral. Los ejemplos de las enfermedades cerebrovasculares incluyen trombosis cerebral, infarto cerebral, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio, encefalopatía hipertensiva, arteriosclerosis cerebral, hematoma subdural, hematoma epidural, hemorragia subaracnoidea, hipoxia cerebral, edema cerebral, encefalitis, absceso cerebral, lesión en la cabeza, psicosis, envenenamiento metabólico, envenenamiento medicinal, cese transitorio de la respiración, y anestesia profunda durante una operación. Las enfermedades del corazón incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio viejo, infarto subendocárdico, infarto de ventrículo derecho, infarto de miocardio atípico, miocardiopatía isquémica, angina variante, angina estable, angina de esfuerzo, angina espástica coronaria, angina postinfarto, angina inestable, arritmia, y muerte cardíaca súbita.

La enfermedad vascular periférica incluye: enfermedad arterial tal como enfermedad de Buerger, arteriosclerosis ocluyente, y síndrome de Raynaud; enfermedad venosa tal como flebotrombosis y tromboflebitis; y síndrome de hiperviscosidad sanguínea, congelación, sensación de frío y trastorno de iniciación del sueño debido a la mala

circulación sanguínea, úlcera por decúbito, piel agrietada, y alopecia.

Las enfermedades o trastornos provocados por neurodegeneración o lesión nerviosa incluyen, pero sin limitación, enfermedad asociada con el sistema nervioso central, por ejemplo, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalopatía del boxeador, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, degeneración espinocerebelosa, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, síntomas de neurodegeneración crónica incluyendo demencia asociada al SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, y neurotrauma (por ejemplo, infarto cerebral agudo, disfunción tras un infarto cerebral, hemorragia cerebral, daño cerebral traumático, y lesión de la médula espinal).

También incluye, pero sin limitación, enfermedad asociada con el sistema nervioso periférico, por ejemplo, trastorno del nervio trigémino, trastorno del nervio facial, mononeuropatía, polineuropatía, neuropatía diabética, y parálisis traumática del nervio.

Además incluye, pero sin limitación, enfermedad asociada con el nervio de la retina y el nervio óptico, por ejemplo, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, retinitis pigmentosa, retinopatía diabética, neurorretinitis, neuritis óptica, avulsión del nervio óptico, y neuropatía óptica traumática.

El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral. Los ejemplos de sus formas farmacéuticas incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, inyecciones, y soluciones oftálmicas. Estas formas farmacéuticas pueden usarse mediante una combinación de técnicas usadas de forma rutinaria.

Por ejemplo, los agentes orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos pueden prepararse mediante la combinación del compuesto de la presente invención, según sea apropiado, con un diluyente (por ejemplo, lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, carbonato de calcio, y fosfato hidrógeno de calcio), un lubricante (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, y talco), un aglutinante (por ejemplo, almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona), un disgregante (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución, y citrato de calcio), un agente de revestimiento (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol, y resina de silicona), un estabilizador (por ejemplo, p-oxibenzoato de etilo y alcohol bencílico), un correctivo (por ejemplo, agentes edulcorantes, acidulantes, y saporíferos), y similares.

Además, los agentes parenterales tales como inyecciones y soluciones oftálmicas pueden prepararse mediante la combinación del compuesto de la presente invención, según sea apropiado, con, por ejemplo, un agente osmótico (por ejemplo, glicerina, propilenglicol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sorbitol, y manitol), un agente tampón (por ejemplo, ácido fosfórico, fosfato, ácido cítrico, ácido acético glacial, ácido ϵ -aminocaproico, y Trometamol), un ajustador del pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético glacial, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, y bicarbonato de sodio), un agente solubilizante o dispersante (por ejemplo, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60, macrogol 4000, lecitina de soja purificada, y polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol), un polímero de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa), un agente espesante (por ejemplo, alcohol de polivinilo y polivinilpirrolidona), un estabilizador (por ejemplo, ácido edético y edetato de sodio), un conservante o antiséptico usado de forma rutinaria (por ejemplo, ácido sórbico, sorbato de potasio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, p-oxibenzoato de metilo, p-oxibenzoato de propilo, y clorobutanol), y un agente relajante (por ejemplo, clorobutanol, alcohol bencílico, y lidocaína).

En este contexto, el pH de la inyección o de la solución oftálmica se ajusta preferentemente de 4,0 a 8,0, y la relación de presión osmótica se ajusta preferentemente aproximadamente a 1,0.

La dosis del compuesto de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente para usarse de acuerdo con las afecciones, edad, formas farmacéuticas, etc. Por ejemplo, normalmente el agente oral puede administrarse en dosis únicas o divididas de 0,01 a 1000 mg, preferentemente de 1 a 100 mg, por día.

Además, normalmente la solución oftálmica puede administrarse en dosis únicas o divididas, a una concentración de 0,0001 % a 10 % (p/v), preferentemente de 0,01 % a 5 % (p/v). La administración intravenosa se realiza a una dosis que varía de 0,1 a 100 mg/persona, preferentemente de 1 a 30 mg/persona, por día. La administración oral se realiza a una dosis que varía de 1 a 1.000 mg/persona, preferentemente de 10 a 30 mg/persona, por día. De acuerdo con las circunstancias, una dosis por debajo de este intervalo es suficiente, o por el contrario, puede necesitarse una dosis por encima del intervalo. Además, para la administración la dosis diaria también puede dividirse en dos o tres partes.

Ejemplos

A continuación, se muestran los ejemplos de producción de intermedios sintéticos y compuestos de la presente invención, y posteriormente los ejemplos de evaluación de actividad biológica. Estos ejemplos se proporcionan para

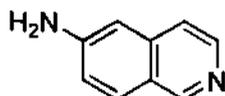
la buena comprensión de la presente invención y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención. Además, Boc en las estructuras químicas representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo, a menos que se especifique lo contrario.

5 Ejemplos de Producción

(Ejemplo de Referencia 1)

Síntesis de 6-aminoisoquinolina (Compuesto de Referencia 1)

10



Se colocaron 6-bromoisoquinolina que pesó 17,2 g (véase el documento WO 2008/077553), 200 ml de agua con amoníaco al 28 % y 10,8 g de sulfato de cobre (II) pentahidratado en un autoclave y se sellaron herméticamente, y después la mezcla se agitó a 190 °C durante 6 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se vertió la solución de reacción en 250 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 %, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml x 5). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró. El producto en bruto obtenido se suspendió en diclorometano y después se filtró para obtener 10,2 g del compuesto de interés en forma de un cristal pardo claro (85 %).

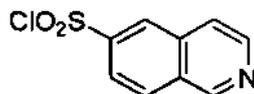
15

Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 5,54 (s a, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H).

20

(Ejemplo de Referencia 2)

25 Síntesis de 6-clorosulfonilisoquinolina (Compuesto de Referencia 2)



Se suspendieron 4,0 g de 6-aminoisoquinolina (Compuesto de Referencia 1) a 0 °C en 40 ml de ácido clorhídrico concentrado (35 %). A la suspensión, se añadieron 4,0 g de nitrito de sodio en pequeñas partes, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Esta solución de reacción se añadió gota a gota a 0 °C a una solución mixta de 20 ml de ácido acético saturado con gas de sulfito generado a partir de bisulfito de sodio y ácido sulfúrico, y 298 mg de cloruro de cobre, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se neutralizó por medio de la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución de diclorometano obtenida se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional debido a que el compuesto de interés resultó inestable.

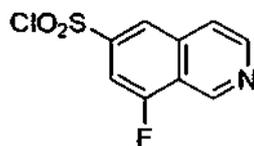
30

35

(Ejemplo de Referencia 3)

40

Síntesis de 6-clorosulfonil-8-fluoroisoquinolina (Compuesto de Referencia 3)



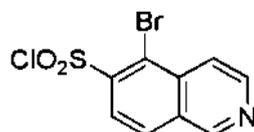
Compuesto de Referencia 3 se sintetizó usando 6-bromo-8-fluoroisoquinolina (sintetizada con referencia al documento WO 2008/077553) de acuerdo con los métodos de producción de los Compuestos de Referencia 1 y 2. La solución de diclorometano obtenida se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

45

(Ejemplo de Referencia 4)

50

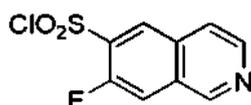
Síntesis de 5-bromo-6-clorosulfonilisoquinolina (Compuesto de Referencia 4)



El Compuesto de Referencia 4 se sintetizó usando 6-amino-5-bromoisoquinolina (véase Bioorg. Med. Chem. Lett. 13, 1345 (2003)) de acuerdo con el método de producción del Compuesto de Referencia 2. La solución de diclorometano obtenida se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 (Ejemplo de Referencia 5)

Síntesis de 6-clorosulfonil-7-fluoroisoquinolina (Compuesto de Referencia 5)

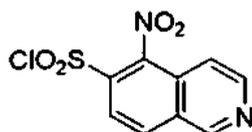


10

El Compuesto de Referencia 5 se sintetizó usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolina (sintetizada con referencia al documento WO 2008/077553) de acuerdo con los métodos de producción de los Compuestos de Referencia 1 y 2. La solución de diclorometano obtenida se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 (Ejemplo de Referencia 6)

Síntesis de 6-clorosulfonil-5-nitrosoisoquinolina (Compuesto de Referencia 6)



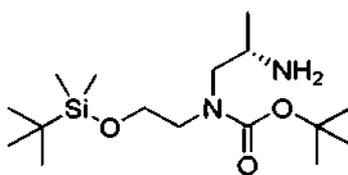
20

El Compuesto de Referencia 6 se sintetizó usando 6-bromo-5-nitrosoisoquinolina (véase Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 3150 (2006)) de acuerdo con los métodos de producción de los Compuestos de Referencia 1 y 2. La solución de diclorometano obtenida se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 (Ejemplo de Referencia 7)

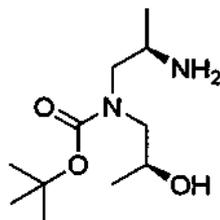
A continuación, se sintetizaron los Compuestos de Referencia 7 a 34 de acuerdo con el documento WO 2006/115244 y el documento US 2008/064681.

30 (S)-2-amino-1-{*tert*-butoxicarbonil(2-*tert*-butildimetilsiloximetil)amino}propano (Compuesto de Referencia 7)



35 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,17 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,08-3,14 (m, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,63-3,68 (m, 2H), 4,23 (s a, 2H).

(2R, 2'S)-2-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(2-hidroxiopropil)propilamina (Compuesto de Referencia 8)

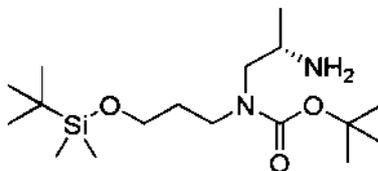


40

Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,10 (s, 6H), 1,43 (s, 9H), 2,67-2,69 (m, 2H), 3,29 (s a, 3H), 3,41 (s a, 1H), 3,62 (s a, 1H), 4,03 (s a, 2H).

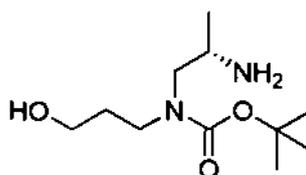
45

(S)-2-amino-1-{*tert*-butoxicarbonil(3-*tert*-butildimetilsiloxipropil)amino}propano (Compuesto de Referencia 9)



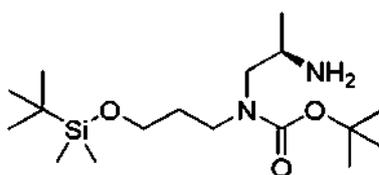
5 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,06 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,74 (s a, 2H), 3,10 (s a, 2H), 3,29 (s a, 2H), 3,61 (m, 3H), 4,56 (s a, 2H).

(S)-2-amino-1-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)propano (Compuesto de Referencia 10)



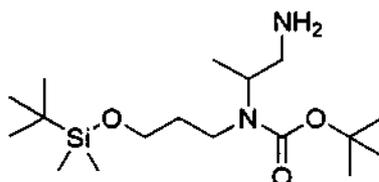
10 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,70 (s a, 2H), 3,00 (s a, 1H), 3,09-3,11 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,44 (s a, 3H), 3,55 (s a, 2H), 3,97 (s a, 2H).

15 (R)-2-amino-1-{*tert*-butoxicarbonil(3-*tert*-butildimetilsiloxipropil)amino}propano (Compuesto de Referencia 11)



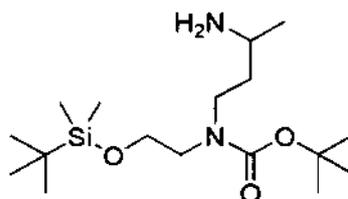
20 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,05 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,75 (s, 2H), 3,08-3,14 (m, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 5,13 (s a, 2H).

1-{(2-amino-1-metiletil)-*tert*-butoxicarbonilamino}-3-*tert*-butildimetilsiloxipropano (Compuesto de Referencia 12)



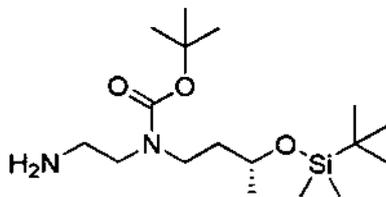
25 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,05 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,12 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,66-1,77 (m, 2H), 2,71 (s a, 2H), 3,10-3,15 (m a, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,98 (s a, 2H).

30 2-amino-4-{*tert*-butoxicarbonil(2-*tert*-butildimetilsiloxietil)amino}butano (Compuesto de Referencia 13)



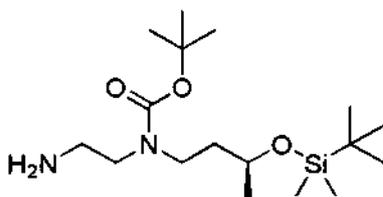
35 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,07 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,17 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,56-1,66 (m, 2H), 2,71-2,91 (m a, 3H), 3,14-3,27 (m, 2H), 3,53-3,67 (m, 2H), 4,89 (s a, 2H).

(R)-4-(2-aminoetil-*tert*-butoxicarbonilamino)-2-*tert*-butildimetilsiloxibutano (Compuesto de Referencia 14)



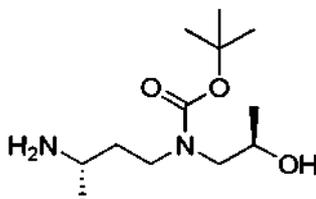
5 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,05 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,15 (d, J = 7,7 Hz, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,62-1,67 (m, 3H), 2,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,23 (s a, 4H), 3,79-3,86 (m, 1H).

(S)-4-(2-aminoetil-*tert*-butoxicarbonilamino)-2-*tert*-butildimetilsiloxibutano (Compuesto de Referencia 15)



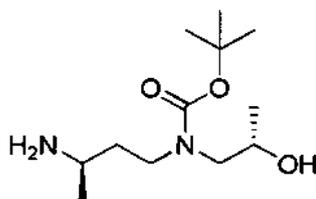
10 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,02 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,54-1,65 (m, 4H), 2,81 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 (s, 4H), 3,78-3,82 (m, 1H).

15 (3S, 2'R)-3-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(2-hidroxiopropil)butilamina (Compuesto de Referencia 16)



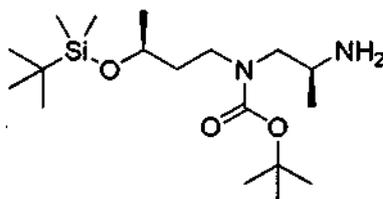
20 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 10H), 1,51-1,57 (s a, 2H), 1,65 (s a, 2H), 3,00-3,48(m, 4H), 3,64 (s a, 1H), 4,03 (s a, 1H).

(3R, 2'S)-3-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(2-hidroxiopropil)butilamina (Compuesto de Referencia 17)



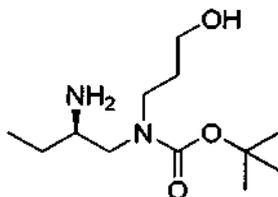
25 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,09 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,46 (s, 10H), 1,54-1,59 (s a, 2H), 1,72 (s a, 2H), 2,97-3,35 (m, 4H), 3,61 (s a, 1H), 4,33 (s a, 1H).

(2'S, 3S)-2-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(3-*tert*-butildimetilsiloxibutil)propilamina (Compuesto de Referencia 18)



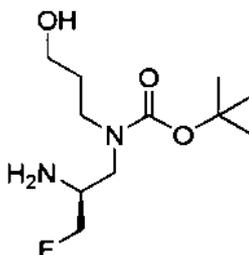
35 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,01 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,09-1,13 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,55-1,60 (m, 2H), 3,02-3,21 (m, 2H), 3,56-3,76 (m, 3H), 3,74-3,78 (m, 1H).

(R)-2-amino-1-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)butano (Compuesto de Referencia 19)



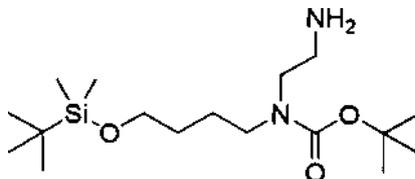
5 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,96 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,20-1,28 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,63-1,67 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,44-3,66 (m, 5H), 4,66 (s a, 2H).

(S)-2-amino-3-fluoro-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(3-hidroxiopropil)propilamina (Compuesto de Referencia 20)



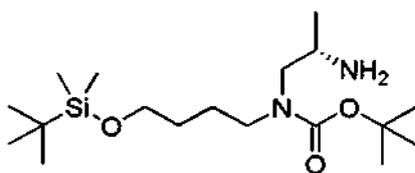
10 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,44 (s, 9H), 1,64-1,75 (m, 5H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,25-3,27 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 4,25-4,47 (m, 2H).

15 1-(2-aminoetil-*tert*-butoxicarbonilamino)-4-*tert*-butildimetilsiloxibutano (Compuesto de Referencia 21)



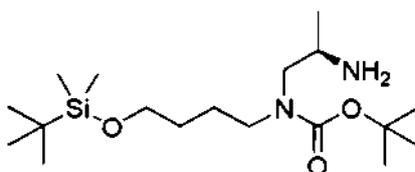
20 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,04 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,54-1,60 (m, 2H), 3,08-3,21 (m, 4H), 3,23 (s a, 2H), 3,59-3,72 (m, 4H).

(S)-1-{*tert*-butoxicarbonil(2-aminopropil)amino}-4-*tert*-butildimetilsiloxibutano (Compuesto de Referencia 22)



25 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,04 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,52 (s, 2H), 1,47-1,74 (m, 2H), 3,07-3,23 (m, 3H), 3,23 (s a, 2H), 3,61 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,02 (s a, 2H).

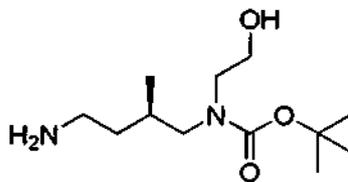
(R)-1-{*tert*-butoxicarbonil(2-aminopropil)amino}-4-*tert*-butildimetilsiloxibutano (Compuesto de Referencia 23)



30 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,49 (s, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 3H), 3,23 (s a, 2H), 3,61 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,13 (s a, 2H).

35

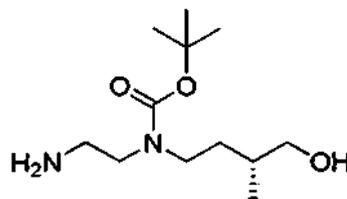
(R)-amino-1-{*tert*-butoxicarbonil(2-hidroxi-3-metilbutano)amino}-2-metilbutano (Compuesto de Referencia 24)



5 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,89 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,24-1,26 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,87 (s a, 3H), 2,68 (dt, J = 7,6, 14,2 Hz, 1H), 2,79-2,85 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 1H), 3,30 (s a, 2H), 3,47 (dt, J = 5,0, 14,7 Hz, 1H), 3,70-3,79 (m, 2H).

(R)-1-{*tert*-butoxicarbonil(2-aminoetil)amino}-4-hidroxi-3-metilbutano (Compuesto Referencia 25)

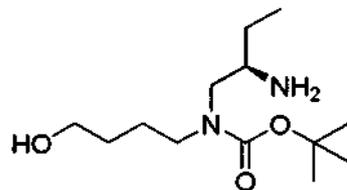
10



Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,55 (s a, 3H), 1,61-1,71 (m, 3H), 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,21-3,29 (m, 4H), 3,46-3,52 (m, 2H).

15

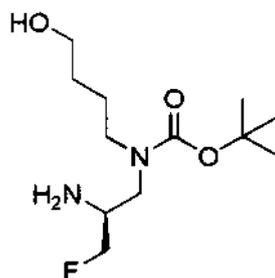
(R)-2-amino-1-(*tert*-butoxicarbonil-4-hidroxi-3-metilbutilamino)butano (Compuesto de Referencia 26)



20 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,52-1,63 (m, 6H), 2,86-2,89 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 3H), 3,65-3,67 (m, 4H), 4,56 (s a, 2H).

(S)-2-amino-3-fluoro-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(4-hidroxi-3-metilbutil)propilamina (Compuesto de Referencia 27)

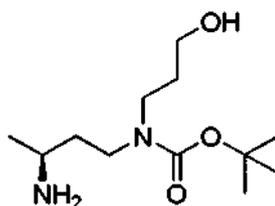
25



Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,44 (s, 9H), 1,54-1,63 (m, 5H), 2,86-2,89 (s a, 2H), 3,20-3,28 (m, 4H), 3,48-3,49 (m, 1H), 3,66-3,68 (m, 2H), 4,27-4,54 (m, 2H).

(S)-3-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)butilamina (Compuesto de Referencia 28)

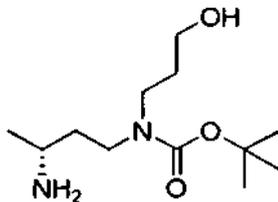
30



Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,62-1,70 (m, 4H), 2,87-2,90 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 3H), 3,54 (s a, 2H).

Síntesis de (R)-3-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(3-hidroxiopropil)butilamina (Compuesto de Referencia 29)

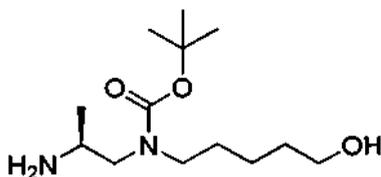
5



Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,59-1,67 (m, 4H), 2,88-2,91 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,24-3,37 (m, 3H), 3,54 (s a, 2H).

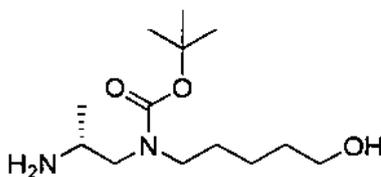
10

(S)-1-{*tert*-butoxicarbonil(2-aminopropil)amino}-4-hidroxi-pentano (Compuesto de Referencia 30)



15 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,60-1,64 (m, 2H), 1,73 (s a, 5H), 3,08-3,16 (m, 3H), 3,23-3,28 (m, 2H), 3,66 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

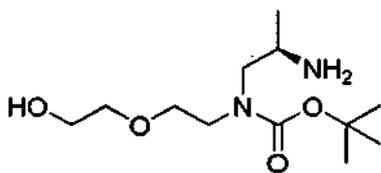
(R)-1-{*tert*-butoxicarbonil(2-aminopropil)amino}-hidroxipentano (Compuesto de Referencia 31)



20

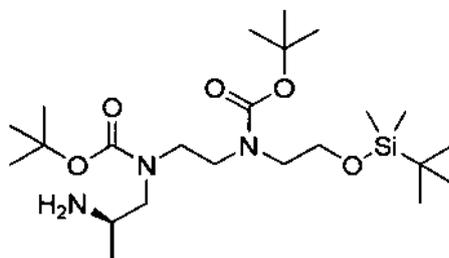
Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,52-1,58 (m, 2H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,68 (s a, 5H), 3,11-3,20 (m, 3H), 3,29-3,32 (m, 2H), 3,72 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

25 (R)-2-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(2-hidroxi-etoxietil)propilamina (Compuesto de Referencia 32)



30 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,52-1,56 (s a, 3H), 3,24-3,34 (m, 3H), 3,54-3,75 (m, 8H).

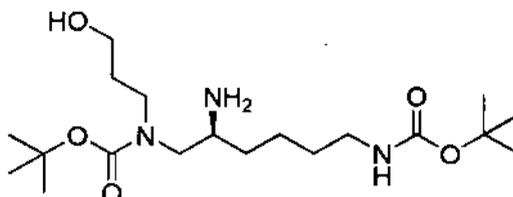
(R)-1-amino-N-[2-((2-*tert*-butildimetilsiloxietil)-*tert*-butoxicarbonilamino)etil]-N-*tert*-butoxicarbonilaminopropano (Compuesto de Referencia 33)



35

Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,04 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 3,12-3,52 (m, 11H), 3,64-3,73 (m, 2H).

5 (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)-6-*tert*-butoxicarbonilamino-2-aminohexano (Compuesto de Referencia 34)



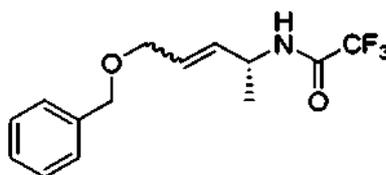
10 Espectro RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,24-1,33 (m, 2H), 1,38-1,49 (m, 22H), 1,49-1,69 (m, 3H), 2,88-3,13 (m, 6H), 3,44-3,54 (m, 4H), 4,68 (s a, 2H).

(Ejemplo de Referencia 8)

15 Síntesis de (R)-4-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(2-hidroxietyl)pentilamina (Compuesto de Referencia 35)

Etapa 1

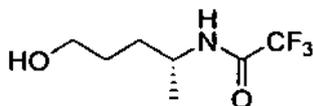
Síntesis de N-[(R)-4-(benciloxi)-1-metil-butil-2-enil]-trifluoroacetamida



20 Se disolvió yoduro de (2R) - (2-trifluoroacetamidopropil)trifenilfosfonio (8,3 g) sintetizado de acuerdo con J. Med. Chem. 2007, 50, 5627-5643 en tetrahidrofurano anhidro y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente, gota a gota, n-butillitio (solución 1,6 M de n-hexano, 18,7 ml). Tras la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, se enfrió la mezcla a -78 °C y se añadió una solución de 2-benciloxiacetaldehído (2,35 g) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). Se llevó de nuevo gradualmente la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completar la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras concentración a presión reducida, se purificó el residuo obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto de interés en forma de aceite de color amarillo claro (2,30 g, 52,6 %). Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 1,5H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 1,5H), 4,14 -4,16 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,58-4,63 (m, 0,5H), 4,77-4,79 (m, 0,5H), 5,46-5,50 (m, 0,5H), 5,75 -5,80 (m, 1,5H), 6,17 (s a, 0,5H), 6,43 (s a, 0,5H), 7,30-7,41 (m, 5H).

35 Etapa 2

Síntesis de (R)-4-(trifluoroacetilamino)-1-pentanol

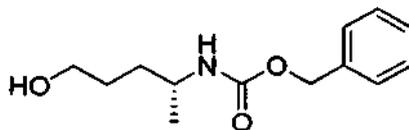


40 Se disolvió el producto (1,0 g) obtenido en la Etapa 1 en acetato de etilo (10 ml). A la solución, se añadió paladio-carbono al 10 % (300 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno. Tras completar la reacción, se llevó de nuevo la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió diclorometano (5 ml), seguido de filtración a través de celite. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se disolvió el residuo obtenido en metanol. Se añadió de nuevo paladio-carbono al 10 % (200 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se llevó de nuevo la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió diclorometano (5 ml), seguido de filtración a través de celite. Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de aceite incoloro (676 mg, 98,3 %).

50 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,52 (dd, J = 5,0 Hz, 1H), 1,59 -1,69 (m, 4H), 3,69-3,72 (m, 2H), 4,05-4,08 (m, 1H), 6,59 (s a, 1H).

Etapa 3

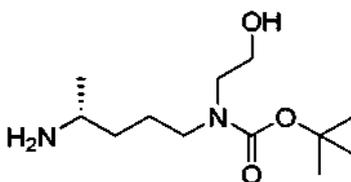
Síntesis de (R)-4-(benciloxicarbonilamino)-1-pentanol



- 5 Se disolvió el producto (3,00 g) obtenido en la Etapa 2 en metanol (200 ml)-agua (40 ml). A la solución, se añadió carbonato de potasio (10 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 horas. Tras completar la reacción, se llevó de nuevo la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió metanol y se retiró el carbonato de potasio redundante depositado por medio de filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se disolvió el residuo obtenido en diclorometano (20 ml). Tras enfriar hasta 0 °C, se añadieron trietilamina (2,10 ml) y cloroformiato de bencilo (2,55 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras concentrar a presión reducida, se purificó el residuo obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 1/2) para obtener el compuesto de interés en forma de sólido blanco (900 mg, 25,2 %, 2 etapas).
- 10 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,25-1,31 (m, 1H), 1,53-1,60 (m, 4H), 3,66-3,77 (m, 3H), 4,59-4,70 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,31-7,36 (m, 5H).

Etapa 4

- 20 Síntesis de (R)-4-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-(2-hidroxietyl)pentilamina (Compuesto de Referencia 35)

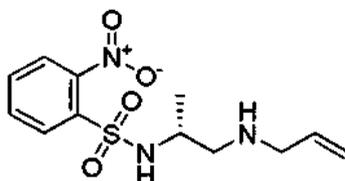


- 25 Se sintetizó el compuesto de interés (631 mg, 97,7 %) de acuerdo con el documento WO 2006/115244 y el documento US 2008/064681 usando el compuesto (1,0 g) obtenido en la Etapa 3.
- Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,27-1,31 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,58 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 4H), 2,88-2,91 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H).
- 30 (Ejemplo de Referencia 9)

Síntesis de (R,Z)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,2,3,4,5,8-hexahidro-1,4-diazocina (Compuesto de Referencia 36)

Etapa 1

- 35 Síntesis de (R)-N-{1-(alilamino)propan-2-il}2-nitrobenzenosulfonamida

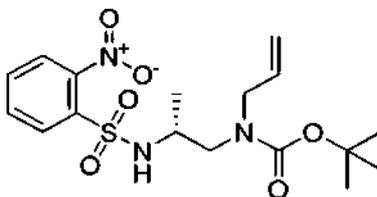


- 40 Se añadieron 5,4 ml de alilamina a una solución de 8,2 g de metanosulfonato de (R)-2-(2-nitrofenilsulfonamido)propilo en tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras completar la reacción, se llevó de nuevo la solución de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron 100 ml de solución salina saturada. A partir de esta solución mixta, se llevaron a cabo dos extracciones con 100 ml de acetato de etilo. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado, y se purificó el producto crudo obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano= 1:1) para obtener 7 g del compuesto de interés en forma de aceite amarillo (96 %).
- 45 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,60 (ddd, J = 26,7, 12,7, 6,0 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,50-3,52 (m, 1H), 5,03-5,07 (m, 3H), 5,72-5,75 (m, 1H), 6,21 (s a, 1H), 7,73-7,74 (m, 3H), 8,16-8,18 (m, 1H)

50

Etapa 2

Síntesis de (R)-N-[1-{alil(*tert*-butoxicarbonil)amino}propan-2-il]-2-nitrobenzenosulfonamida



5

Se añadieron una solución acuosa de NaOH 2 N (50 ml) y 6,1 g de dicarbonato de *tert*-butilo a una solución de 7 g del compuesto obtenido en la Etapa 1 en tetrahidrofurano (100 ml), agitando a temperatura ambiente y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completar la reacción, se añadieron 100 ml de agua, seguido de dos extracciones con 100 ml de acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con 100 ml de solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado, y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener 8 g del compuesto de interés en forma de aceite amarillo (86 %).

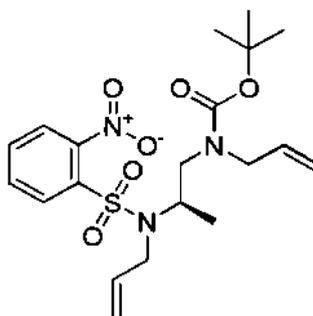
10

15

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,10 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,13 (dd, J = 5,0, 14,0 Hz, 1H), 3,24-3,36 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 5,05-5,11 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

Etapa 3

20 Síntesis de (R)-N-alil-N-[1-{alil(*tert*-butoxicarbonil)amino}propan-2-il]-2-nitrobenzenosulfonamida



25

Se añadieron gota a gota 0,4 ml de alcohol alílico y 1,5 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a temperatura ambiente en atmósfera de argón a una solución que contenía 1 g del compuesto obtenido en la Etapa 2 y 2 g de trifetilfosfina disuelta en 100 ml de tetrahidrofurano, y después se hizo reaccionar durante 16 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). Posteriormente, se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano = 1:2) para obtener 550 mg del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (50 %).

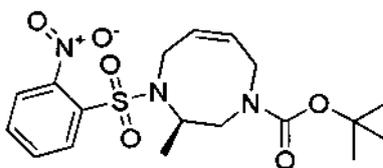
30

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,20-3,43 (m, 2H), 3,69-3,83 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,25 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,02-5,20 (m, 4H), 5,69-5,78 (m, 2H), 7,62-7,69 (m, 3H), 8,04 (s, 1H).

Etapa 4

35

Síntesis de (R,Z)-4-*tert*butoxicarbonil-2-metil-1-(2-nitrofenilsulfonil)-1,2,3,4,5,8-hexahidro-1,4-diazocina



40

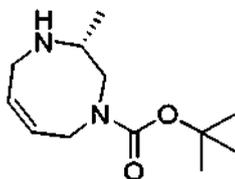
Se disolvieron 550 mg del compuesto obtenido en la Etapa 3 y 21 mg de catalizador de Ru en 30 ml de diclorometano y se calentó a reflujo con agitación en atmósfera de argón. Tras 16 horas, se enfrió la solución de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró, y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener 500 mg del compuesto de interés en forma de un cristal incoloro (97 %).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,07 (d, J = 4,6 Hz, 1,5H), 1,09 (d, J = 4,6 Hz, 1,5H), 1,47 (s, 9H), 3,47-3,65 (m, 1H), 3,80 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 4,06-4,28 (m, 5H), 5,71 (s, 2H), 7,66-7,69 (m, 3H), 8,03 (s, 1H).

Etapa 5

5

Síntesis de (R,Z)-4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,2,3,4,5,8-hexahidro-1,4-diazocina (Compuesto de Referencia 36)



10 Se disolvieron 60 mg del compuesto obtenido en la Etapa 4 en 5 ml de acetonitrilo y 100 mg de carbonato de potasio y se añadieron 0,03 ml de tiofenol con agitación a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con diclorometano (50 ml x 2). Posteriormente, se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:diclorometano = 1:10) para obtener 25 mg del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (76 %).

15

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,04 (d, J = 3,1 Hz, 1,5H), 1,06 (d, J = 3,1 Hz, 1,5H), 1,46 (s, 9H), 1,78 (s a, 1H), 2,82 (dd, J = 9,8, 13,4 Hz, 0,5H), 2,92 (dd, J = 9,8, 14,0 Hz, 0,5H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,30 (dd, J = 4,9, 15,9 Hz, 1H), 3,53-3,67 (m, 2H), 3,87 (d, J = 17,4 Hz, 0,5 H), 3,89 (d, J = 17,4 Hz, 0,5H), 4,16 (dd, J = 4,6, 17,4 Hz, 0,5H), 4,35 (dd, J = 3,4, 17,4 Hz, 0,5H), 5,60-5,76 (m, 2H).

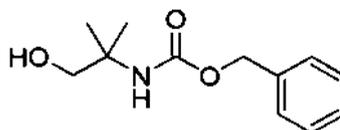
20

(Ejemplo de Referencia 10)

Síntesis de 2-amino-1-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)-2-metilpropano (Compuesto de Referencia 37)

25 Etapa 1

Síntesis de 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamato de bencilo



30

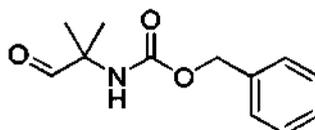
Se disolvieron 3,0 g de 2-amino-2-metilpropan-1-ol en 100 ml de diclorometano y después se añadieron 100 ml de agua y 8,4 g de bicarbonato sódico. A esta solución, se añadieron 5,7 g de cloroformiato de bencilo gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la extracción con diclorometano (100 ml x 3), se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 7,6 g del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (86 %).

35

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,28 (s, 6H), 1,51 (s a, 1H), 3,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H)

40 Etapa 2

Síntesis de 2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo



45

Se disolvieron 5 ml de cloruro de oxalilo en 30 ml de diclorometano y después se enfrió a -78 °C. Se añadieron 1,4 ml de sulfóxido de dimetilo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A esta solución de reacción, se añadió una solución de 1,5 g de bencil-1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamato en diclorometano (5 ml), gota a gota, y la mezcla se agitó durante 10 minutos.

50

A esta solución de reacción, se añadieron gota a gota 3,6 ml de trietilamina y la mezcla se agitó durante 10 minutos y después se agitó durante 1,5 horas con calentamiento gradual hasta -10 °C. Tras completar la reacción, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con diclorometano (30 ml x 2). Se secó el extracto sobre

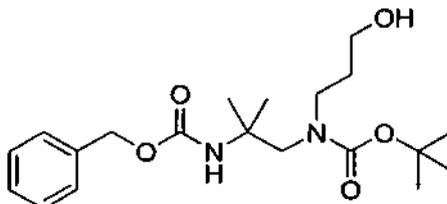
sulfato de sodio anhidro. Tras filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2= para obtener 960 mg del compuesto de interés en forma de sólido blanco (65 %).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,39 (s, 6H), 5,09 (s, 2H), 6,23 (s a, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 9,43 (s, 1H).

5

Etapa 3

Síntesis de 2-(benciloxicarbonilamino)-1-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)-2-metilpropano



10

Se añadieron 486 mg de 3-aminopropanol y 311 μl de ácido acético a una solución de 960 mg de 2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo en metanol (30 ml) y después se enfrió la mezcla hasta 0 °C. Se añadieron 537 mg de cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras completar la reacción, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (40 ml x 3). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado. A una solución de 1,4 g del producto bruto obtenido en tetrahidrofurano (30 ml), se añadieron 7,9 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 % y 20 ml de agua, posteriormente se añadieron 1,41 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras completar la reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (30 ml x 3) y se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado, y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 1,1 g del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (67 %).

15

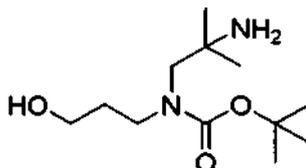
20

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,33 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,60-1,79 (m, 3H), 3,29-3,63 (m a, 6H), 5,04 (s, 2H), 6,31 (s a, 1H), 7,27-7,37 (m, 5H).

25

Etapa 4

Síntesis de 2-amino-1-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)-2-metilpropano (Compuesto de Referencia 37)



30

Se añadieron 0,11 g de paladio-carbono a una solución de 1,1 g de 2-(benciloxicarbonilamino)-1-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)-2-metilpropano en etanol (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Tras completar la reacción, se concentró la solución de reacción para obtener el compuesto de interés.

35

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,15 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,75 (s a, 2H), 1,95 (s a, 3H), 3,12 (s a, 2H), 3,53

(s a, 4H).

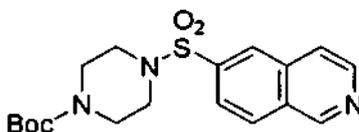
40

(Ejemplo 1)

Síntesis de diclorhidrato de 6-(piperazin-1-ilsufonil)isoquinolina (Compuesto 1)

Etapa 1

Síntesis de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina



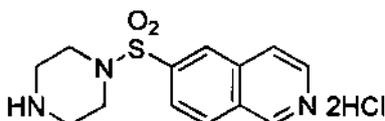
50

Se añadieron 0,5 ml de trietilamina y 0,5 g de *tert*-butoxicarbonilpiperazina con agitación a temperatura ambiente a una solución de 6-clorosulfonilisoquinolina (Compuesto de Referencia 2) en diclorometano (100 ml) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 2 a partir de 500 mg de 6-aminoisoquinolina (Compuesto de Referencia 1) y se hace reaccionar durante 6 horas. Tras completar la reacción, se lavó la solución de reacción con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la concentración, se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 150 mg del compuesto de interés en forma de un cristal blanco (23 %).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,42 (s, 9H), 3,11 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 3,40 (s, 4H), 7,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de 6-(piperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina



Se disolvieron 150 mg de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en 10 ml de diclorometano y 1 ml de solución de dioxano-ácido clorhídrico 4 M, gota a gota, con agitación y después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. A partir de la solución de reacción, se destiló el disolvente, y se disolvió el residuo obtenido en 0,5 ml de metanol. Posteriormente, se añadieron 5 ml de acetato de etilo con agitación intensa, y se recogió el cristal blanco depositado por medio de filtración y se secó para obtener 35 mg del compuesto de interés en forma de un cristal blanco (25 %).

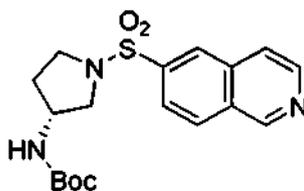
Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2,98 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 3,39 (s, 4H), 4,33 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,50 (s a, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 5,5, 11,0 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H).
pf: 242 °C.

(Ejemplo 2)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(3-aminopirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 2)

Etapa 1

Síntesis de (R)-6-(3-*tert*-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina

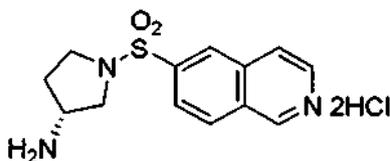


Se produjo el compuesto de interés (82 %) usando (3R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidina en lugar de *tert*-butoxicarbonilpiperazina en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,37 (s, 9H), 1,77-1,80 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 4,09-4,14 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(3-aminopirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 2)



Se obtuvo el compuesto 2 (67 %) usando (R)-6-(3-*tert*-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,83-1,85 (m, 1H), 2,03-2,06 (m, 1H), 3,25-3,28 (m, 1H), 3,31 (dd, J = 10,7,

4,0 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 7,0, 10,7 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 7,9, 16,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 4,36 (s a, 2H), 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,75 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H) pf: 281 °C.

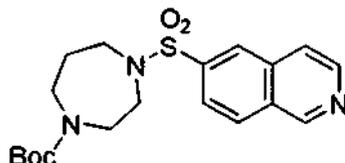
5 (Ejemplo 3)

Síntesis de diclorhidrato de 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 3)

Etapa 1

10

Síntesis de 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



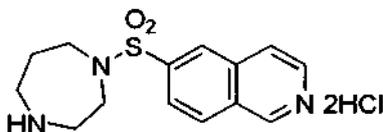
15 Se produjo el compuesto de interés (54 %) usando 1-*tert*-butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepano en lugar de *tert*-butoxicarbonilpiperazina en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,41 (s, 9H), 1,96-1,97 (m, 2H), 3,31-3,32 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,47-3,58 (m, 4H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

20

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 3)



25

Se obtuvo el compuesto 3 (42 %) usando 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

30 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,99-2,03 (m, 2H), 3,27 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 8,14-8,15 (m, 1H), 8,41-8,46 (m, 1H), 8,53 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,65 (dd, J = 5,2, 8,2 Hz, 1H) pf: 204 °C.

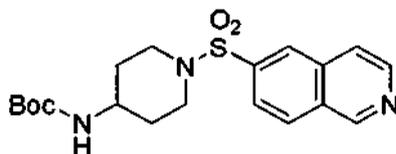
(Ejemplo 4)

35 Síntesis de diclorhidrato de 6-(4-aminopiperidin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 4)

Etapa 1

40

Síntesis de 6-{4-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidina-1-ilsulfonil}isoquinolina

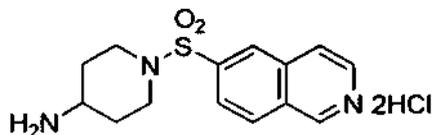


Se produjo el compuesto de interés (48 %) usando 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidina en lugar de *tert*-butoxicarbonilpiperazina en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

45 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,40 (s, 9H), 1,48-1,53 (m, 2H), 2,00 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,80 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de 6-(4-aminopiperidin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 4)



5

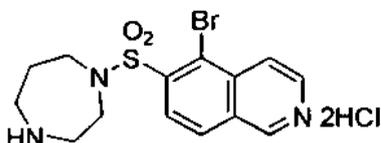
Se obtuvo el Compuesto 4 (31 %) usando 6-{4-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-ilsulfonil}isoquinolina en lugar de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,54 (dd, J = 3,8, 11,7 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,49-2,52 (m, 2H), 3,01-3,03 (m, 1H), 3,74 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 5,13 (bs s, 2H), 8,01 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz, 1H), 8,02 (s a, 2H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,66 (s, 1H) pf: 290 °C.

10

(Ejemplo 5)

15 Síntesis de diclorhidrato de 5-bromo-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 5)

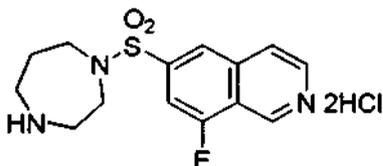


Se obtuvo el Compuesto 5 de acuerdo con el Ejemplo 1 usando el Compuesto de Referencia 4 y 1-*tert*-butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepano.

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2,05 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,19-3,25 (m, 4H), 3,50 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,96 (s a, 1H), 8,12 (s a, 2H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H) pf: 215 °C.

25 (Ejemplo 6)

Síntesis de diclorhidrato de 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-8-fluoroisoquinolina (Compuesto 6)



30

Se obtuvo el Compuesto 6 de acuerdo con el Ejemplo 1 usando el Compuesto de Referencia 3 y 1-*tert*-butoxicarbonilhexahidro-1,4-diazepano.

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,96-2,00 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,52 (s a, 1H), 7,88 (dd, J = 1,2, 9,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (s a, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,62 (s, 1H) pf: 208 °C.

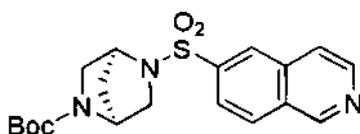
35

(Ejemplo 7)

Síntesis de diclorhidrato de 6-((1S, 4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 7)

40

Etapa 1

Síntesis de 6-((1S, 4S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)isoquinolina

45

Se produjo el compuesto de interés (85 %) usando (1S, 4S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano en lugar de *tert*-butoxicarbonilpiperazina en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

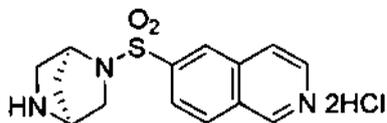
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,39-1,43 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,74 (m, 1H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,43-3,52 (m,

2H), 4,36 (s, 0,5 H), 4,47 (s, 0,5 H), 4,56 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,71 (s a, 1H), 9,40 (s a, 1H).

Etapa 2

5

Síntesis de diclorhidrato de 6-((1S, 4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 7)



10 Se obtuvo el Compuesto 7 (95 %) usando 6-((1S, 4S)-4-*tert*-butoxicarbonil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 2,4, 11,6 Hz, 2H), 3,43 (td, J = 2,2, 10,8 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 8,44 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).
pf: 192 °C.

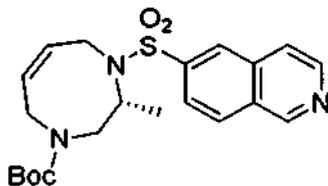
15

(Ejemplo 8)

20 Síntesis de diclorhidrato de (R, Z)-6-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-diazocin-1(8H)-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 8)

Etapa 1

25 Síntesis de (R, Z)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-diazocin-1(8H)-ilsulfonil)isoquinolina



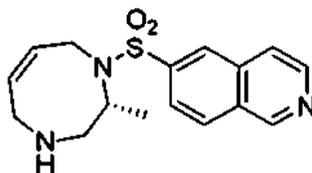
30 Se produjo el compuesto de interés (aceite incoloro, 68 %) usando el Compuesto de Referencia 36 en lugar de *tert*-butoxicarbonilpiperazina en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,98 (d, J = 5,2 Hz, 1,5H), 1,00 (d, J = 5,2 Hz, 1,5 Hz), 1,47 (s, 9H), 3,59 (m, 3H), 3,71 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,07-4,14 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 2H); 5,61-5,70 (m, 1H), 5,76-5,81 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

35

Etapa 2

Síntesis de (R, Z)-6-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-diazocin-1(8H)-ilsulfonil)isoquinolina



40

Se disolvieron 100 mg del compuesto obtenido en la Etapa 1 en 10 ml de diclorometano, y se añadió gota a gota 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y después se hizo reaccionar durante 6 horas. Se neutralizó la solución de reacción con una solución de bicarbonato sódico acuosa saturada, seguido de extracción con diclorometano (50 ml x 2). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado, y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener 40 mg del compuesto de interés en forma de aceite amarillo claro (53 %).

45

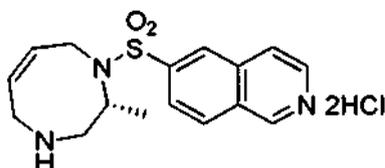
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,96 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,59 (s a, 1H), 2,73 (dd, J = 2,4, 14,6 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 6,1, 14,6 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 4,3, 16,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,2, 16,2 Hz, 1H), 4,08-4,14 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 5,5, 16,5 Hz, 1H), 5,53-5,57 (m, 1H), 5,83-5,88 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz,

50

1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,67 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H).

Etapa 3

- 5 Síntesis de diclorhidrato de (R, Z)-6-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-diazocin-1(8H)-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 8)



- 10 Se obtuvo el compuesto de interés en forma de un cristal blanco (81 %) usando (R, Z)-6-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-diazocin-1(8H)-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,11 (dd, J = 3,1, 14,6 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 13,4 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 8,9, 13,7 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 20,1 Hz, 1H), 4,53 (m, 3H), 5,61 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 8,38-8,44 (m, 1H), 8,54 (dd, J = 6,7, 14,6 Hz, 2H), 8,71 (s, 1H), 9,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

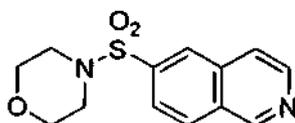
[α]_D²⁵-59,0 (c = 0,031, H₂O).

(Ejemplo 9)

- 20 Síntesis de clorhidrato de 6-(morfolin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 9)

Etapa 1

- 25 Síntesis de 6-(morfolin-1-ilsulfonil)isoquinolina

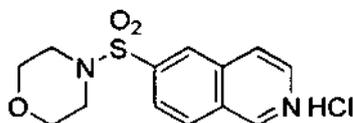


- 30 Se produjo el compuesto de interés (57 %) usando morfolina en lugar de *terc*-butoxicarbonilpiperazina en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,10 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 7,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H).

Etapa 2

- 35 Síntesis de clorhidrato de 6-(morfolin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 9)



- 40 Se obtuvo el Compuesto 9 (79 %) usando 6-(morfolin-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 3,08 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

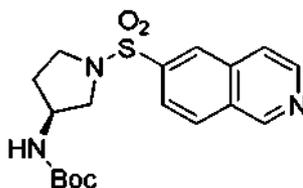
pf: 202 °C.

- 45 (Ejemplo 10)

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-{3-(N-metilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina (Compuesto 10)

- 50 Etapa 1

Síntesis de (S)-6-{3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina

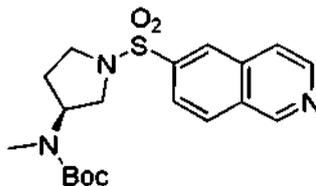


Se añadió una solución de 6-clorosulfonilisoquinolina (Compuesto de Referencia 2) en diclorometano (100 ml) con agitación a temperatura ambiente a una solución que contenía 423 mg de (S)-(-)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidina disuelta en 20 ml de diclorometano complementado de forma adicional con 0,5 ml de trietilamina y se hizo reaccionar durante 6 horas. Se lavó la solución de reacción con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano = 1:2) para obtener 560 mg del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (65 %).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,37 (s, 9H), 1,79 (s a, 1H), 2,06-2,09 (m, 1H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,44-3,52 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 7,82 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de (S)-6-{3-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina

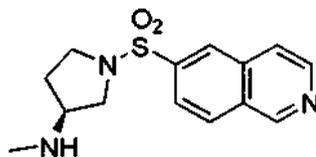


Se añadieron 265 mg de hidruro de sodio con agitación bajo enfriamiento con hielo a una solución de 500 mg de (S)-6-{3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina en N,N-dimetilformamida (10 ml) obtenida en la Etapa 1. Tras agitar en este estado durante 30 minutos, se añadieron 0,8 ml de yoduro de metilo gota a gota a la solución de reacción y la mezcla se agitó de forma adicional durante 30 minutos para la reacción. Se terminó la reacción por medio de la adición gota a gota de agua en pequeñas partes bajo enfriamiento con hielo a la solución de reacción. Posteriormente, se añadieron 50 ml de agua, seguido de tres extracciones con 50 ml de éter. Se lavó la fase orgánica combinada con 100 ml de solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado, y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano = 1:1) para obtener 100 mg del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (19 %).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,13 (s, 9H), 1,89-1,97 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 3,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 4,62 (s a, 1H), 7,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H).

Etapa 3

Síntesis de (S)-6-{3-(N-metilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina



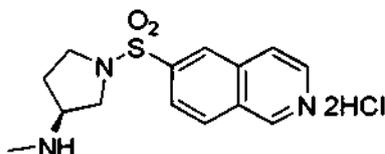
Se obtuvo el compuesto de interés (aceite amarillo claro, 54 %) de acuerdo con el método de la Etapa 2 del Ejemplo 8 usando (S)-6-{3-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,57 (s a, 1H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 4,6, 10,1 Hz, 1H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,37

(s, 1H).

Etapa 4

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-{3-(N-metilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina (Compuesto 10)



5

Se obtuvo el Compuesto 10 (cristal blanco, 90 %) usando (S)-6-{3-(N-metilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina en lugar de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil}isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,97-2,03 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,18-3,24 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 6,4, 11,3 Hz, 1H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 3,4, 6,4 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

pf: 189 °C.

[α]_D²⁵+30,3 (c = 0,038, H₂O).

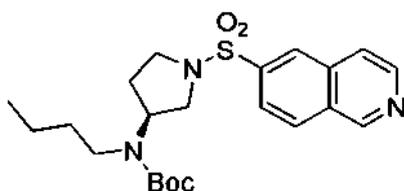
15 (Ejemplo 11)

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-{3-(N-butilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina (Compuesto 11)

Etapa 1

20

Síntesis de (S)-6-{3-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-butilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina



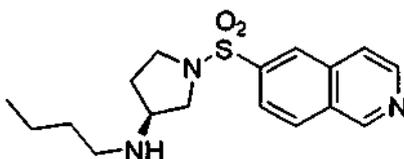
25 Se añadieron 265 mg de hidruro de sodio con agitación bajo enfriamiento con hielo a una solución de 500 mg de (S)-6-{3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il-sulfonil}isoquinolina en N,N-dimetilformamida (10 ml) obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 10. Tras agitación en este estado durante 30 minutos, se añadieron 0,8 ml de yoduro de butilo gota a gota a la solución de reacción, y la mezcla se agitó de forma adicional durante 30 minutos para la reacción. Se terminó la reacción por medio de la adición gota a gota de agua en pequeñas partes bajo enfriamiento con hielo

30 de la solución de reacción. Posteriormente, se añadieron 50 ml de agua, seguido de tres extracciones con 50 ml de éter. La fase orgánica se lavó con 100 ml de solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano = 1:1) para obtener 350 mg del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (61 %).

35 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,18-1,23 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,39-1,44 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,96-3,07 (m, 2H), 3,18-3,22 (m, 2H), 3,50 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,55 (s, 1H), 4,27 (s a, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,70 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H).

40 Etapa 2

Síntesis de (S)-6-{3-(N-butilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina



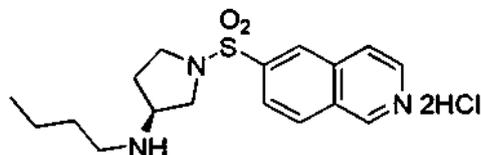
45

Se obtuvo el compuesto de interés (aceite amarillo claro, 85 %) de acuerdo con el método de la Etapa 2 del Ejemplo 8 usando (S)-6-{3-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-butilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina.

50 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14-1,29 (m, 5H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 4,9, 10,4 Hz, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,52 (dd, J = 6,1, 10,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H).

Etapa 3

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(3-(N-butilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 11)



5

Se obtuvo el Compuesto 11 (cristal blanco, 78 %) usando (S)-6-(3-(N-butilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20-1,25 (m, 2H), 1,46-1,52 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 2,89-2,92 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,46-3,58 (m, 3H), 3,71-3,74 (m, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,54-8,59 (m, 3H), 8,70 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

pf: 207 °C.

[α]_D²⁵+30,0 (c = 0,053, H₂O).

15 (Ejemplo 12)

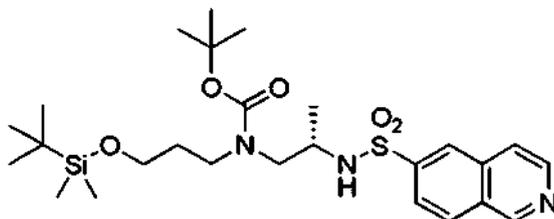
Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 12)

Etapa 1

20

Síntesis de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

(1) Síntesis de (S)-6-{2-(*tert*-butoxicarbonil-3-*tert*-butildimetilsiloxipropilamino)-1-metiletilaminosulfonil}isoquinolina

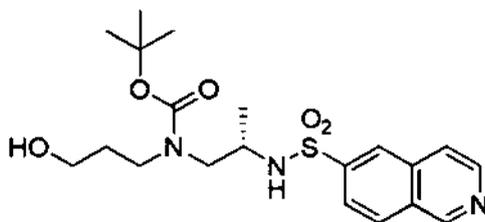


25

Se añadió una solución de Compuesto de Referencia 9 (5,5 g) en diclorometano (200 ml) con agitación a temperatura ambiente a una solución de 6-clorosulfonilisoquinolina (Compuesto de Referencia 2) en diclorometano (200 ml) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 2 a partir de 2 g de 6-aminoisoquinolina (Compuesto de Referencia 1), y se hizo reaccionar durante 16 horas. Tras completar la reacción, se lavó la solución de reacción con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado, y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 2,7 g del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (31 %).

30

(2) Síntesis de (S)-6-{2-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxipropilamino)-1-metiletilaminosulfonil}isoquinolina



40

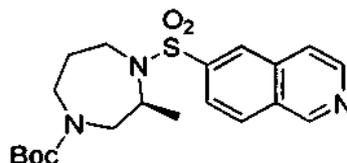
Se disolvieron 2,7 g del compuesto obtenido en (1) en 100 ml de tetrahidrofurano. A la solución, se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio de 1 M en tetrahidrofurano (15 ml) con agitación a temperatura ambiente, y después se hizo reaccionar la mezcla durante 12 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). A continuación, se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano = 1:1) para obtener 1,5 g del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (71 %).

45

En otro método de síntesis, se añadió una solución de 6-clorosulfonilisoquinolina (Compuesto de Referencia 2) en diclorometano (200 ml) con agitación a temperatura ambiente a una solución que contenía 792 mg de (S)-2-amino-1-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)propano (Compuesto de Referencia 10) disuelto en 30 ml de diclorometano complementado de forma adicional con 0,8 ml de trietilamina, y se hizo reaccionar durante 6 horas. Se lavó la solución de reacción con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano = 1:1) para obtener 1,05 g del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (87 %).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,12 (s, 1,5H), 1,13(s, 1,5H), 1,48 (m, 9H), 1,62 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,03-3,08 (m, 4H), 3,30-3,32 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,11-8,12 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

(3) Síntesis de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



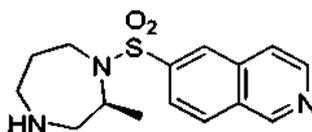
Se disolvieron 1,5 g del compuesto obtenido en (2) y 1,2 g de trifetilfosfina en 100 ml de tetrahidrofurano. A la solución, se añadieron gota a gota 0,9 ml de azodicarboxilato de diisopropilo con agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón y después se hizo reaccionar durante 16 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). Posteriormente, se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener 1,1 g del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (76 %).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 1,46 (s, 9H), 1,73-1,78 (m, 2H), 3,09-3,14 (m, 2H), 3,52-3,76 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 6,7, 12,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

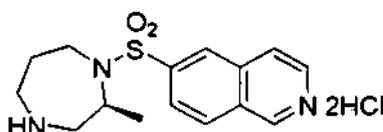
(1) Síntesis de (S)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



Se disolvieron 1,1 g de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en 50 ml de diclorometano y se añadieron gota a gota 1,8 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y después se hizo reaccionar durante 6 horas. Se neutralizó la solución de reacción con una solución de bicarbonato sódico acuosa saturada, seguido de extracción con diclorometano (50 ml x 2). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol: agua con amoníaco al 28 % = 10:1:0,05) para obtener 0,4 g del compuesto de interés en forma de un cristal blanco (48 %).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,66-1,79 (m, 3H), 2,49 (dd, J = 8,5, 14,6 Hz, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 3,01 (td, J = 4,1,9,0 Hz, 1H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,85 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 6,4, 13,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H).

(2) Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 12)



Se añadieron gota a gota 3,3 ml de una solución de dioxano-ácido clorhídrico 4 M con agitación a una solución de 0,4 g del compuesto obtenido en (1) en diclorometano (20 ml), y después se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. A partir de la solución de reacción, se destiló el disolvente a presión reducida, y se disolvió el

residuo obtenido en 1 ml de metanol. A continuación, se añadieron 10 ml de acetato de etilo con agitación intensa para depositar un cristal blanco. Se recogió el cristal blanco depositado por medio de filtración y se secó a presión reducida para obtener 0,35 g del compuesto de interés en forma de un cristal blanco (71 %).

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,99 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 5,8, 14,3 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

pf: 232 °C.

[α]_D²⁵+88,3 (c = 0,043, H₂O).

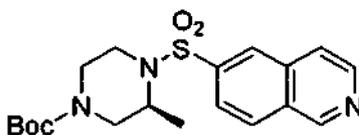
10 (Ejemplo 13)

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 13)

Etapa 1

15

Síntesis de (S)-6-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-metilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina



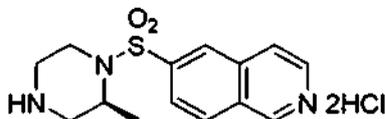
20 Se sintetizó el compuesto de interés de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 7 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,95 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,00 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).

25

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 13)



30

Se sintetizó el Compuesto 13 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-6-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-metilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina. Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,07 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,97 (td, J = 4,3, 12,8 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 4,3, 13,4 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,96 (d, 15,3 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 8,41-8,46 (m, 1H), 8,56 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,65-9,66 (m, 1H).

35

pf: 229 °C.

[α]_D²⁵+39,7 (c = 0,045, H₂O).

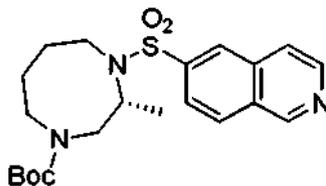
40

(Ejemplo 14)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 14)

45 Etapa 1

Síntesis de (R)-6-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



50

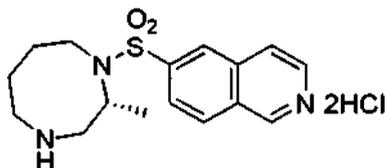
Se sintetizó el compuesto de interés de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 23 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 1,47 (s, 9H), 1,70-1,81

(m, 2H), 1,91 (s, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 3H), 3,62 (td, J = 4,9, 9,8 Hz, 1H), 4,23-4,28 (m, 1H), 7,79 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

5 Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 14)



10 Se sintetizó el Compuesto 14 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

15 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,63 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,76-2,01 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 3,41 (dd, J = 7,6, 13,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,36-4,41 (m, 1H), 8,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,56 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

pf: 197 °C.

[α]²⁴_D-60,8 (c = 0,046, H₂O).

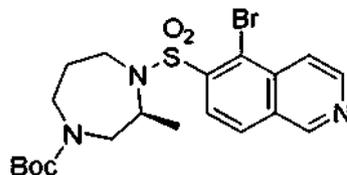
20 (Ejemplo 15)

Síntesis de diclorhidrato de (S)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 15)

Etapa 1

25

Síntesis de (S)-5-bromo-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

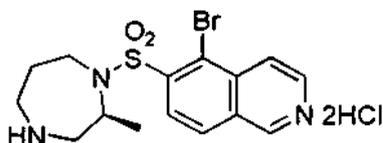


30 Se sintetizó el compuesto de interés de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 4 en lugar del Compuesto de Referencia 2. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,49 (d, J = 2,4 Hz, 9H), 1,83-1,94 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 4H), 3,64-3,71 (m, 2H), 4,29 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,5, 18,9 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

35

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (S)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 15)



40

Se sintetizó el Compuesto 15 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-5-bromo-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

45 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,03 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,41 (td, J = 4,3, 9,2 Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 4,04 (dt, J = 5,3, 10,4 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 8,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H).

pf: 251 °C.

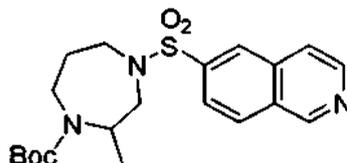
50

(Ejemplo 16)

Síntesis de diclorhidrato de 6-(3-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 16)

5 Etapa 1

Síntesis de 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



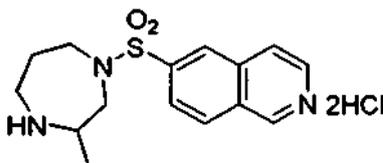
10 Se sintetizó el compuesto de interés de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 12 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

15 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,43 (s, 4,5H), 1,47 (s, 4,5H), 1,95 (s a, 2H), 2,78-2,88 (m, 2H), 3,77-3,94 (m, 3H), 4,32-4,47 (m, 1H), 4,94-4,95 (m, 1H), 7,79 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,36 (d, J = 4,9 Hz, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de 6-(3-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 16)

20



25 Se sintetizó el Compuesto 16 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

30 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,24 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,04-2,10 (m, 1H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,22-3,36 (m, 3H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 7,9, 10,4 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).

pf: no medible debido a la propiedad higroscópica del compuesto 16.

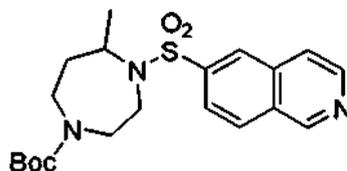
30

(Ejemplo 17)

Síntesis de diclorhidrato de 6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 17)

35 Etapa 1

Síntesis de 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

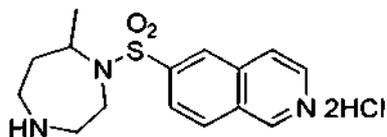


40 Se sintetizó el compuesto de interés de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 13 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

45 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,97-1,11 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,54-1,73 (m, 2H), 2,56 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 3,30 (s a, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14-8,16 (m, 2H), 8,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de 6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 17)



5

Se sintetizó el Compuesto 17 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

10 Espectro de RMN-¹H (D₂O δ ppm): 0,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,26-2,33 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 11,3, 7,6 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

pf: 84 °C (la mezcla absorbió humedad hasta deliquesencia durante la medición).

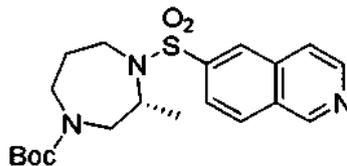
15 (Ejemplo 18)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 18)

Etapa 1

20

Síntesis de (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



25 Se sintetizó el compuesto de interés de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 11 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

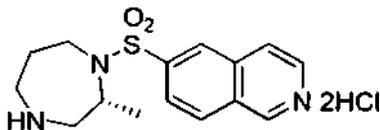
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 1,41 (s, 4,5H), 1,43 (s, 4,5H), 1,67-1,91 (m, 2H), 3,06-3,20 (m, 3H), 3,60-3,76 (m, 2H), 3,88 (d, J = 15,6 Hz, 0,5H), 3,89 (d, J = 15,6 Hz, 0,5H), 4,43 (td, J = 6,3, 12,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H).

30

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 18)

35



Se sintetizó el Compuesto 18 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

40

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,97-2,09 (m, 2H), 3,00-3,03 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,43 (dt, J = 4,5, 9,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 6,1, 14,6 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 5,3, 9,9 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 5,0, 12,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,56 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 8,74 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

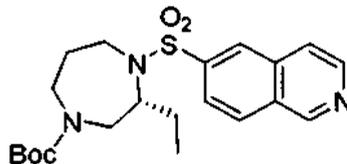
pf: 224 °C.

45 [α]_D²⁴-84,3 (c = 0,043, H₂O).

(Ejemplo 19)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-etil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 19)

5 Etapa 1

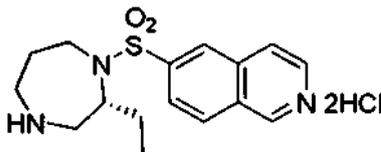
Síntesis de (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-etil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

10 Se sintetizó el compuesto de interés de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 2 y usando el Compuesto de Referencia 19 en lugar del Compuesto de Referencia 10.
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,62-0,75 (m, 3H), 1,39-1,46 (m, 11H), 1,70-1,76 (m, 2H), 3,00-3,04 (m, 1H), 3,39-3,61 (m, 4H), 3,81-4,12 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-etil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 19)

20



25 Se sintetizó el Compuesto 19 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-etil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,57 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,88-1,90 (m, 3H), 3,05-3,08 (m, 2H), 3,24-3,37 (m, 3H), 3,79-3,84 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,70 (s, 3H), 9,13 (s, 1H), 9,49 (s, 1H).

pf: 199-200 °C.

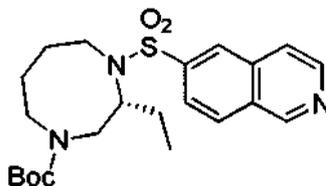
[α]_D²⁶ -35,0 (c = 0,049, H₂O).

(Ejemplo 20)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-etil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 20)

35

Etapa 1

Síntesis de (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-etil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

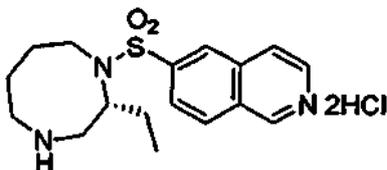
40

Se sintetizó el compuesto de interés de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 2 y usando el Compuesto de Referencia 26 en lugar del Compuesto de Referencia 10.

45 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,47-0,50 (m, 3H), 1,18-1,27 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,71-1,85 (m, 4H), 2,96-3,24 (m, 2H), 3,46-3,94 (m, 5H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-etil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 20)



5

Se sintetizó el Compuesto 20 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-etil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

10 Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,55 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13-1,21 (m, 1H), 1,36-1,42 (m, 1H), 1,60-1,84 (m, 4H), 3,06-3,17 (m, 4H), 3,26-3,48 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 1H), 4,12-4,16 (m, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,57-8,59 (m, 4H), 8,81 (s, 1H), 9,18 (bs, 1H), 9,47 (s a, 1H).

pf: 99-100 °C.

[α]_D²⁵ -21,3 (c = 0,043, H₂O).

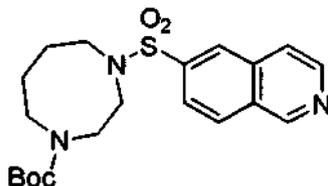
15

(Ejemplo 21)

Síntesis de diclorhidrato de 6-(1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 21)

20 Etapa 1

Síntesis de 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina



25

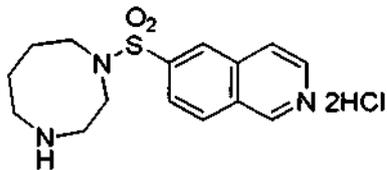
Se sintetizó el compuesto de referencia de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 21 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

30 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,46 (s, 9H), 1,57 (s, 4H), 1,61-1,67 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de 6-(1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 21)

35



40 Se sintetizó el Compuesto 21 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O δ ppm): 1,92-1,95 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,38-3,40 (m, 4H), 3,70-3,74 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H), 8,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

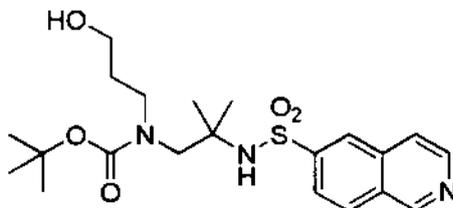
pf: no medible debido a la propiedad higroscópica del compuesto 21.

45

(Ejemplo 22)

Síntesis de diclorhidrato de 6-(2,2-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 22)

5 Etapa 1

Síntesis de 6-{2-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)-1,1-dimetiletilaminosulfonil}isoquinolina

10

Se añadieron 0,7 ml de trietilamina a una solución de 550 mg de 2-(benciloxicarbonilamino)-1-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)-2-metilpropano (Compuesto de Referencia 37) en diclorometano (20 ml). A esta solución de reacción, se añadió una solución de 6-clorosulfonilisoquinolina (Compuesto de Referencia 2) en diclorometano (100 ml) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completar la reacción, se añadió agua, seguido de extracción con diclorometano (20 ml x 3). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado, y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía de gel de sílice (acetona:hexano = 1:1) para obtener 140 mg del compuesto de interés como aceite marrón (14 %). Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,24 (s, 6H), 1,54 (s, 9H), 1,69-1,77 (m, 3H), 3,16-3,67 (m a, 6H), 5,92 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H).

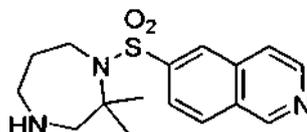
15

20

Etapa 2

Síntesis de 6-(2,2-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

25



Se añadieron 168 mg de trifetilfosfina a una solución de 140 mg de 6-{2-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)-1,1-dimetiletilaminosulfonil}isoquinolina, posteriormente se añadieron 130 μl de azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completar la reacción, se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml x 3). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado. A una solución del producto bruto obtenido en diclorometano (6 ml), se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completar la reacción, se añadió agua, y se neutralizó la mezcla con bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano (10 ml x 3). Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía de preparación en capa fina (acetato de etilo) para obtener 64 mg del compuesto de interés como aceite marrón (63 %).

30

35

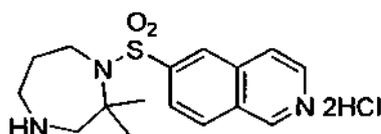
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,51 (s, 6H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,94 (s a, 1H), 2,80-2,85 (m, 4H), 3,60-3,66 (m, 2H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,65 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H).

40

Etapa 3

Síntesis de diclorhidrato de 6-(2,2-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 22)

45



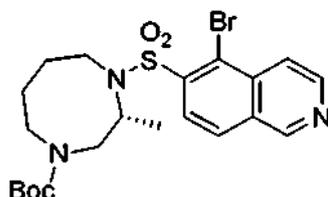
Se disolvieron 64 mg de 6-(2,2-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en 5 ml de diclorometano y se añadió gota a gota 1 ml de solución de éter dietílico-ácido clorhídrico 1 M con agitación y después se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. A partir de la solución de reacción, se destiló el disolvente, y se disolvió el residuo obtenido en 0,5 ml de metanol. Posteriormente, se añadieron 5 ml de acetato de etilo con agitación intensa y se secó el sólido amarillo depositado para obtener 68 mg del compuesto de interés como sólido amarillo (87 %).
Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,40 (s, 6H), 1,87-1,94 (m, 2H), 3,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 6,56 Hz, 1H), 8,5-8,59 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,64 (s, 1H).

(Ejemplo 23)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 23)

Etapa 1

Síntesis de (R)-5-bromo-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

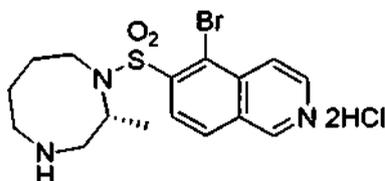


Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 41 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 4 en lugar del Compuesto de Referencia 2 y usando el Compuesto de Referencia 23 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,48 (d, J = 8,5 Hz, 9H), 1,83-2,00 (m, 4H), 3,17-3,19 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 4H), 3,93-3,96 (m, 1H), 4,06-4,08 (m, 1H), 8,03 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (R)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 23)



Se sintetizó el Compuesto 23 (cristal blanco, 64 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-5-bromo-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

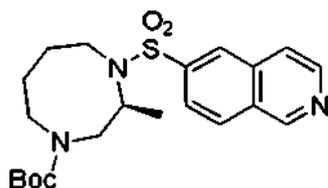
Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,70 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 1H), 3,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,27-3,30 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,49-3,54 (m, 1H), 4,04 (dt, J = 4,5, 15,6 Hz, 1H), 4,17-4,25 (m, 1H), 8,40 (dd, J = 8,8, 13,7 Hz, 2H), 8,66 (dd, J = 6,9, 12,5 Hz, 2H), 9,63 (s, 1H).
pf: 192 °C.

(Ejemplo 24)

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 24)

Etapa 1

Síntesis de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

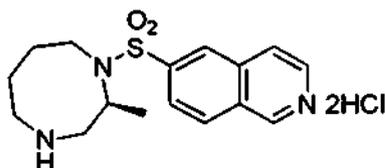


Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 32 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 22 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 1,47 (s, 9H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,43-3,56 (m, 3H), 3,62 (td, J = 4,9, 9,8 Hz, 1H), 4,14-4,28 (m, 1H), 7,79 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

Etapa 2

10 Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 24)



15 Se sintetizó el Compuesto 24 (cristal blanco, 21 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,68 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,77-2,07 (m, 4H), 3,16-3,47 (m, 4H), 3,45 (ddd, J = 1,8, 7,9, 13,4 Hz, 1H), 3,69 (dt, J = 4,7, 15,2 Hz, 1H), 4,39-4,44 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,36 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

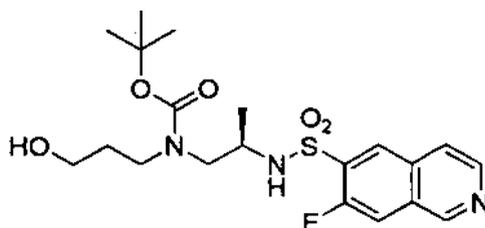
20 pf: 182 °C.

(Ejemplo 25)

25 Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-7-fluoroisoquinolina (Compuesto 25)

Etapa 1

Síntesis de (R)-6-{2-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)-1-metiletilaminosulfonil}-7-fluoroisoquinolina

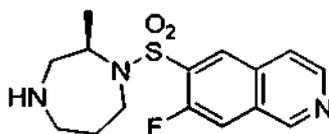


30 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite marrón, 35 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 5 en lugar del Compuesto de Referencia 2 y usando el Compuesto de Referencia 11 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

35 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,13 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,58 (s, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,93 (s a, 1H), 3,03 (dd, J = 4,8, 14,5 Hz, 1H), 3,17-3,34 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,59-3,75 (m, 2H), 5,54 (s a, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 8,47 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

40 Etapa 2

Síntesis de (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-7-fluoroisoquinolina

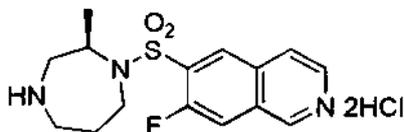


45 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite marrón, 67 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 22 usando (R)-6-{2-(*tert*-butoxicarbonil-3-hidroxiopropilamino)-1-metiletilaminosulfonil}-7-fluoroisoquinolina.

50 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,54-1,66 (m, 3H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,17-3,29 (m, 2H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,19-4,28 (m, 1H), 7,71 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H).

Etapa 3

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-7-fluoroisoquinolina (Compuesto 25)



5

Se sintetizó el Compuesto 25 (cristal amarillo claro, 82 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 3 del Ejemplo 22 usando (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-7-fluoroisoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,05-2,09 (m, 2H), 3,09-3,17 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,56-3,60 (dd, J = 5,9, 14,7 Hz, 1H), 3,97-4,00 (dt, J = 4,3, 15,7 Hz, 1H), 4,42-4,50 (m, 1H), 8,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,80 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H).
[α]_D²⁴ -91,3 (c = 0,048, H₂O).

10

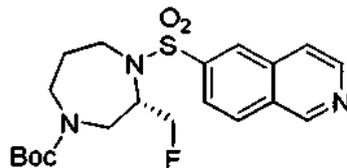
(Ejemplo 26)

15

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-fluorometil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 26)

Etapa 1

20 Síntesis de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-fluorometil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



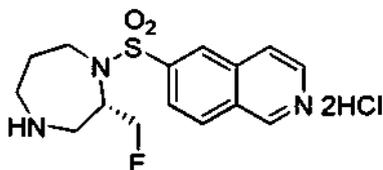
25

Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 46 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 20 en lugar del Compuesto de Referencia 10.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 1,65-1,78 (m, 2H), 3,03-3,26 (m, 2H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,68-3,81 (m, 3H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,35-4,53 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,67 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H).

30 Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-fluorometil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 26)



35

Se sintetizó el Compuesto 26 (cristal blanco, 20 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-fluorometil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O δ ppm): 2,05-2,12 (m, 2H), 3,06-3,11 (m, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,99-4,01 (m, 1H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,71 (s a, 1H).

40

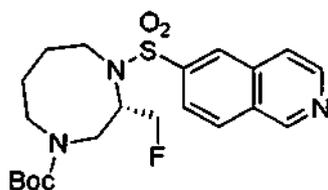
(Ejemplo 27)

45 Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-fluorometil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 27)

Etapa 1

Síntesis de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-fluorometil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

50



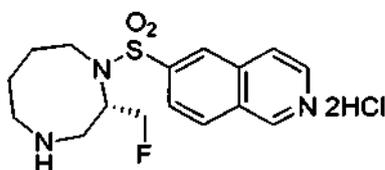
Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 66 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 27 en lugar del Compuesto de Referencia 10.

- 5 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,44 (s, 9H), 1,71-1,89 (m, 4H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,44-3,48 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 1H), 4,31-4,47 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,67 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H).

Etapa 2

10

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-fluorometil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 27)



- 15 Se sintetizó el Compuesto 27 (cristal blanco, 50 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-fluorometil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

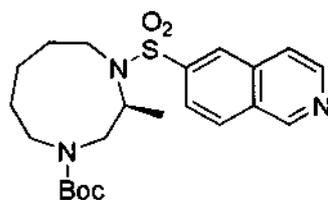
- 20 Espectro de RMN-¹H (D₂O δ ppm): 1,59-1,60 (m, 1H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,87-1,97 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H), 3,69-3,72 (m, 2H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,09 (s a, 1H).
[α]_D²⁴-52,9 (c = 0,034, H₂O).

(Ejemplo 28)

- 25 Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-1,4-diazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 28)

Etapa 1

- 30 Síntesis de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina



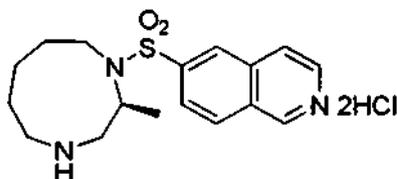
Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 45 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 30 en lugar del Compuesto de Referencia 10.

- 35 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,92 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H), 1,14 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H), 1,59 (s, 9H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 3H), 1,89-1,98 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 8,0, 15,3 Hz, 1H), 3,39-3,46 (m, 3H), 3,70 (s, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,67 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,35

- 40 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 28)



5

Se sintetizó el Compuesto 28 (cristal blanco, 42 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

10 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,66 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,73-1,84 (m, 4H), 1,87-2,02 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 4H), 3,43-3,49 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 6,1, 11,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,86 (s, 1H)

pf: no medible debido a la propiedad higroscópica del compuesto 28.

[α]_D²⁴+36,9 (c = 0,021, H₂O).

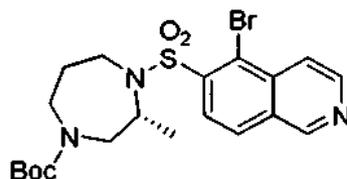
15

(Ejemplo 29)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 29)

20 Etapa 1

Síntesis de (R)-5-bromo-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



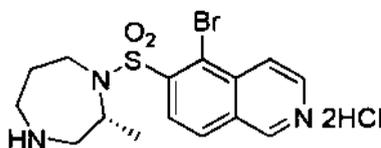
25

Se sintetizó el compuesto de interés (aceite marrón, 36 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12, usando el Compuesto de Referencia 4 en lugar del Compuesto de Referencia 2 y usando el Compuesto de Referencia 11 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

30 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,84 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H), 1,48 (s, 9H), 1,78-1,96 (m, 2H), 3,16-3,32 (m, 3H), 3,62-3,74 (m, 2H), 3,98-4,13 (m, 2H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 2,1, 6,3 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

Etapa 2

35 Síntesis de diclorhidrato de (R)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 29)



40 Se sintetizó el Compuesto 29 (cristal blanco, 14 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-5-bromo-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

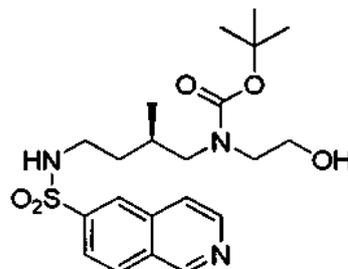
Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,04-2,09 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 2H), 3,45 (dt, J = 4,5, 13,7 Hz, 1H), 3,52-3,58 (m, 2H), 4,08 (dt, J = 4,7, 15,4 Hz, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,60 (s, 1H)

45 pf: no medible debido a la propiedad higroscópica del compuesto 29.

(Ejemplo 30)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(6-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 30)

5 Etapa 1

Síntesis de (R)-6-[3-((*tert*-butoxicarbonil-2-hidroxiethylamino)metil)butilaminosulfonil]isoquinolina

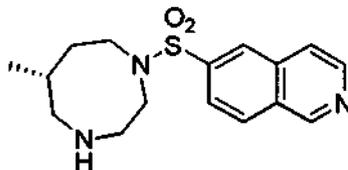
10 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite marrón, 87 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 22 usando el Compuesto de Referencia 24 en lugar del Compuesto de Referencia 36.

15 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,52-1,62 (m, 2H), 1,80-1,90 (m a, 2H), 2,80-3,53 (m a, 6H), 3,68-3,82 (m a, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de (R)-6-(6-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

20



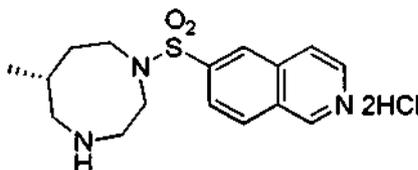
25 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite marrón, 49 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 22 usando (R)-6-[3-((*tert*-butoxicarbonil-2-hidroxiethylamino)metil)butilaminosulfonil]isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,95-2,09 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 9,2, 13,5 Hz, 1H), 3,06-3,30 (m, 5H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,49 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,83, 8,55 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

Etapa 3

30

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(6-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 30)



35 Se sintetizó el Compuesto 30 (cristal blanco, 89 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 3 del Ejemplo 22 usando (R)-6-(6-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

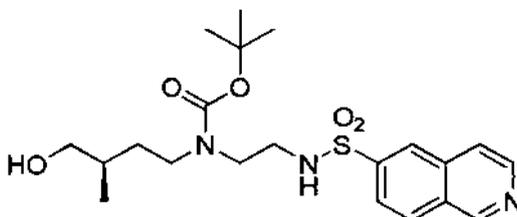
Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,87-1,90 (m, 1H), 2,15 (s a, 1H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,30-3,44 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,56-8,59 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

40 [α]_D²⁵+9,7 (c = 0,059, H₂O).

(Ejemplo 31)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(7-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 31)

5 Síntesis de (R)-6-(2-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-3-metilbutilamino)etilaminosulfonil}isoquinolina

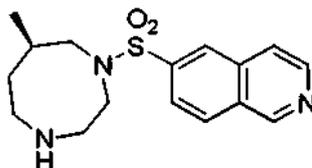


10 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite marrón, 82 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 22 usando el Compuesto de Referencia 25 en lugar del Compuesto de Referencia 36.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,49-1,66 (m a, 4H), 3,04-3,50 (m, 8H), 5,76 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12(d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

15 Etapa 2

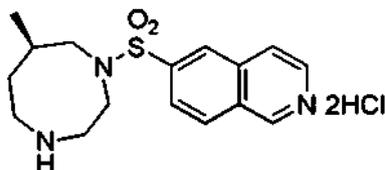
Síntesis de (R)-6(7-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina



20 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite marrón, 52 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 22 usando (R)-6-(2-*terc*-butoxicarbonil-4-hidroxi-3-metilbutilamino)etilaminosulfonil}isoquinolina. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,37-1,52 (m a, 2H), 1,89-1,99 (m a, 2H), 2,91-3,20 (m, 6H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 7,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

Etapa 3

30 Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(7-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 31)



35 Se sintetizó el Compuesto 31 (cristal blanco, 83 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 3 del Ejemplo 22 usando (R)-6-(7-metil-1,4-diazocan-ilsulfonil)isoquinolina.

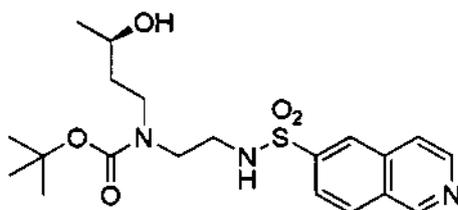
Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,61-1,70 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 2H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,19-3,26 (m, 1H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 1,8, 9,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,53-8,58 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).
[α]_D²⁴+9,6 (c = 0,050, H₂O).

40 (Ejemplo 32)

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 32)

Etapa 1

45 Síntesis de (R)-6-{2-(3-hidroxi-butil-*terc*-butoxicarbonilamino)etilaminosulfonil}isoquinolina



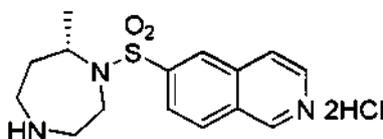
Se sintetizó el compuesto de interés (aceite amarillo claro, 74 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 14 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

5 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,15 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,46-1,50 (m, 2H), 1,91 (s a, 1H), 3,02 (s a, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,44 (s a, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,80 (s, 1H), 6,22 (s a, 1H), 7,79 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

Etapa 2

10

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 32)



15 Se obtuvo el Compuesto 32 (cristal blanco, 50 %) por medio de síntesis de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 22 usando (R)-6-[2-(3-hidroxibutil-*tert*-butoxicarbonilamino)etilaminosulfonil]isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,80 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,63-1,72 (m, 1H), 2,34 (dt, J = 7,1, 17,6 Hz, 1H), 3,04-3,15 (m, 2H), 3,39-3,47 (m, 3H), 4,00 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,23 (dt, J = 6,3, 9,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,64 (s, 1H)

20 pf: no medible debido a la propiedad higroscópica del compuesto 32.

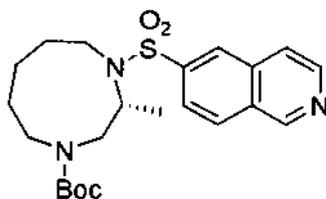
(Ejemplo 33)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4-diazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 33)

25

Etapa 1

Síntesis de (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina



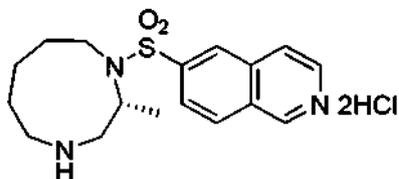
30

Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 72 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 31 en lugar del Compuesto de Referencia 10.

35 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,91 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H), 1,13 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H), 1,47 (s, 9H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,85 (s a, 3H), 1,93-1,98 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 6,8, 15,3 Hz, 1H), 3,40-3,49 (m, 3H), 3,67 (s, 1H), 4,11 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,69 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 33)



5

Se sintetizó el Compuesto 33 (cristal blanco, 44 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

10 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,63 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,69-1,89 (m, 6H), 2,95-3,20 (m, 4H), 3,42-3,48 (m, 2H), 4,42 (s a, 1H), 8,24 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 3,0, 6,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,63 (s, 1H)

pf: no medible debido a la propiedad higroscópica del compuesto 33

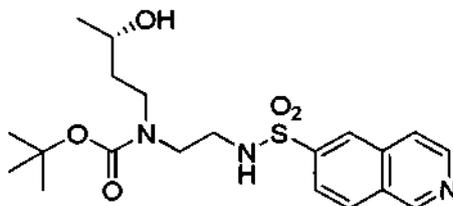
15 (Ejemplo 34)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 34)

Etapa 1

20

Síntesis de (S)-6-{2-(3-hidroxibutil-*tert*-butoxicarbonilamino)etilaminosulfonil}isoquinolina



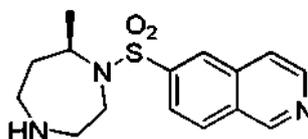
25 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite amarillo claro, 46 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 15 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

30 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,27 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,43 (s, 11H), 1,91 (s a, 1H), 3,02 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,80 (s, 1H), 6,20 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

30

Etapa 2

Síntesis de (R)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



35

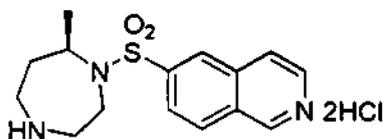
Se sintetizó el compuesto de interés (aceite marrón, 28 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 22 usando (S)-6-{2-(3-hidroxibutil-*tert*-butoxicarbonilamino)etilaminosulfonil}isoquinolina.

40 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,70 (s a, 2H), 2,15-2,21 (m, 1H), 2,61 (dd, J = 9,2, 13,4 Hz, 1H), 2,91-2,95 (m, 3H), 3,12-3,17 (m, 1H), 3,87 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H).

Etapa 3

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 34)

5



Se sintetizó el Compuesto 34 (cristal blanco, 50 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-tercbutoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

10 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,78 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,67 (dt, J = 8,4, 19,1 Hz, 1H), 2,33 (dt, J = 7,5, 16,5 Hz, 1H), 3,03-3,13 (m, 2H), 3,41-3,44 (m, 3H), 3,98 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,21-4,24 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 1,8, 9,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).
pf: no medible debido a la propiedad higroscópica.

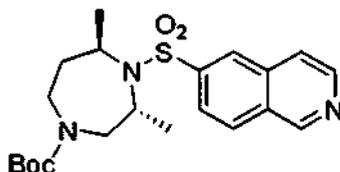
15 (Ejemplo 35)

Síntesis de diclorhidrato de (2R, 7R)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 35)

Etapa 1

20

Síntesis de (2R, 7R)-6-(4-terc-butoxicarbonil-2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



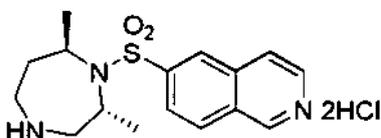
25 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 55 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 17 en lugar del Compuesto de Referencia 10.
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,09-1,21 (m, 3H), 1,31-1,43 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,88-2,16 (m a, 2H), 3,36-3,79 (m a, 6H), 7,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H).

30

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de 6-((2R, 7R)-2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 35)

35



Se sintetizó el Compuesto 35 (cristal blanco, 38 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (2R, 7R)-6-(4-terc-butoxicarbonil-2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-tercbutoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

40 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,71-1,82 (m, 1H), 2,28-2,37 (m, 1H), 3,18-3,32 (m, 2H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,53 (s, 1H).
[α]_D²⁵-64,3 (c = 0,033, H₂O).

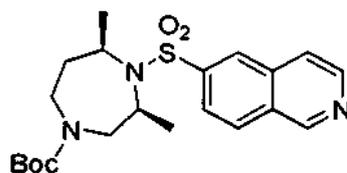
45 (Ejemplo 36)

Síntesis de diclorhidrato de (2S, 7R)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 36)

Etapa 1

50

Síntesis de (2S, 7R)-6-(4-terc-butoxicarbonil-2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



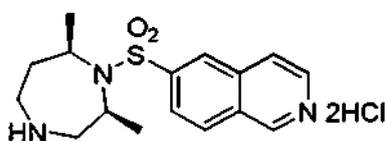
Se sintetizó el compuesto de interés (aceite amarillo claro, 58 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 18 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

- 5 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,20-1,35 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,80-1,83 (m, 1H), 2,04-2,05 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,42-3,46 (m, 3H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,47-4,50 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

Etapa 2

10

Síntesis de diclorhidrato de (2S, 7R)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 36)



- 15 Se sintetizó el Compuesto 36 (cristal blanco, 57 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (2S, 7R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina. Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,99-3,04 (m, 1H), 3,11-3,14 (m, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 4,40-4,42 (m, 1H), 4,50-4,52 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,73-8,76 (m, 2H), 9,63 (s, 1H).
20 $[\alpha]_D^{25}$ -22,5 (c = 0,030, H₂O).

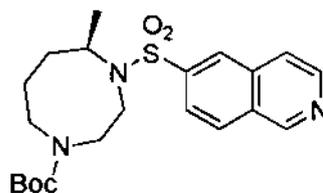
(Ejemplo 37)

- 25 Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(8-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 37)

Etapa 1

30

Síntesis de (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-8-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina



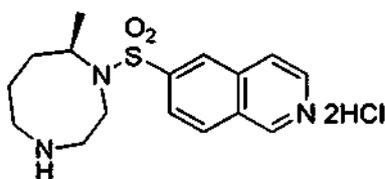
Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 66 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 35 en lugar del Compuesto de Referencia 10.

- 35 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,65 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,45 (s, 9H), 1,48-1,66 (m, 4H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,72-3,76 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,36 (s a, 1H).

Etapa 2

40

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(8-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina



- 45 Se sintetizó el Compuesto 37 (cristal blanco, 58 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-8-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-

butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,56 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 3H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,37-3,50 (m, 3H), 3,71-3,75 (m, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

5 $[\alpha]_D^{25}$ -95,3 (c = 0,035, H₂O).

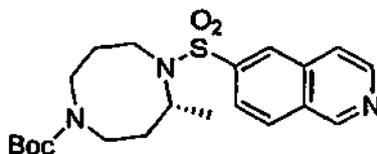
(Ejemplo 38)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 38)

10

Etapa 1

Síntesis de (R)-6-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina



15

Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 45 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 29 en lugar del Compuesto de Referencia 10.

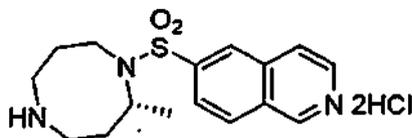
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,72 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 3H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,70-3,73 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

20

Etapa 2

25

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 38)



30 Se sintetizó el Compuesto 38 (cristal blanco, 54 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-((4-*terc*-butoxicarbonil-2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,58 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,87-1,99 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 3,13-3,17 (m, 2H), 3,29-3,30 (m, 3H), 3,64-3,69 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 8,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

35

$[\alpha]_D^{25}$ -65,9 (c = 0,033, H₂O).

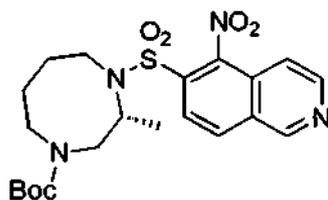
(Ejemplo 39)

40 Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)-5-nitroisoquinolina (Compuesto 39)

Etapa 1

Síntesis de (R)-6-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)-5-nitroisoquinolina

45



Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 33 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 6 en lugar del Compuesto de Referencia 2 y usando el

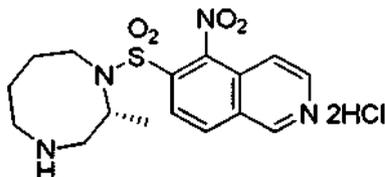
Compuesto de Referencia 23 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 1,48 (s, 9H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,39-3,51 (m, 4H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 8,03 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

5

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)-5-nitroisoquinolina (Compuesto 39)



10

Se sintetizó el Compuesto 39 (cristal blanco, 74 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)-5-nitroisoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

15

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,68 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,77-1,82 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 3H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 5,8, 13,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 9,2, 15,9 Hz, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 8,37-8,41 (m, 2H), 8,61-8,64 (m, 2H), 9,56-9,63 (m, 1H).

[α]_D²⁵+65,9 (c = 0,064, H₂O).

20

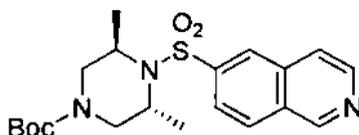
(Ejemplo 40)

Síntesis de diclorhidrato de (2R, 6R)-6-(2,6-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 40)

Etapa 1

25

Síntesis de (2R, 6R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2,6-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina



30

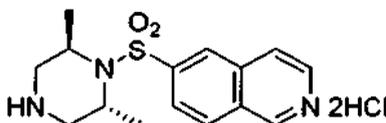
Se sintetizó el compuesto de interés (aceite amarillo claro, 64 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 8 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,25 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 3,23 (s a, 1H), 3,45 (s a, 2H), 3,62 (s a, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 7,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H).

35

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (2R, 6R)-6-(2,6-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 40)



40

Se sintetizó el Compuesto 40 (cristal blanco, 45%) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (2R, 6R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2,6-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

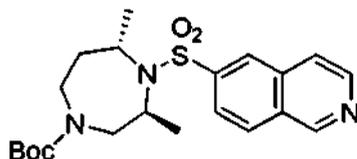
45

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,08-3,12 (m, 2H), 3,26-3,29 (m, 2H), 4,34 (s a, 2H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). [α]_D²⁵-38,2 (c = 0,038, H₂O).

(Ejemplo 41)

Síntesis de diclorhidrato de (2S, 7S)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 41)

5 Etapa 1

Síntesis de (2S, 7S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

10

Se sintetizó el compuesto de interés (aceite amarillo claro, 29 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 16 en lugar del Compuesto de Referencia 10.

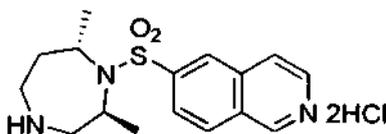
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,62 (s a, 2H), 3,46-3,69 (m, 4H), 4,11-4,18 (m, 2H), 7,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H).

15

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (2S, 7S)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 41)

20

Se sintetizó el Compuesto 41 (cristal blanco, 36 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (2S, 7S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

25

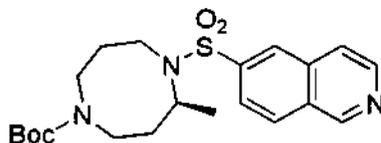
Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,70-1,78 (m, 1H), 2,26-2,32 (m, 1H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,82-3,84 (m, 1H), 4,19-4,23 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,51 (m, 2H), 9,66 (s, 1H).

30 (Ejemplo 42)

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 42)

Etapa 1

35

Síntesis de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

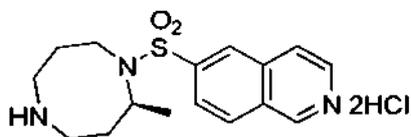
Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 58 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 28 en lugar del Compuesto de Referencia 10.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,80-1,98 (m, 2H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,82-3,00 (m, 2H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 2H), 4,06-4,13 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

45

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 42)



5

Se sintetizó el Compuesto 42 (cristal blanco, 35 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

10 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,59 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,85-2,00 (m, 3H), 2,15-2,19 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 3H), 3,65-3,70 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).
[α]_D²⁵+47,9 (c = 0,035, H₂O).

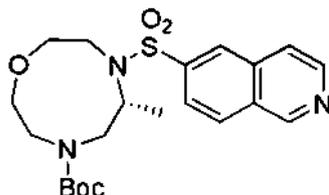
15 (Ejemplo 43)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(5-metil-1,4,7-oxadiazonan-4-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 43)

Etapa 1

20

Síntesis de (R)-6-(7-*tert*-butoxicarbonil-5-metil-1,4,7-oxadiazonan-4-ilsulfonil)isoquinolina

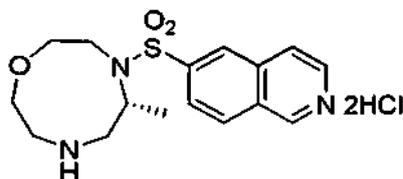


25 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 68 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 32 en lugar del Compuesto de Referencia 10.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 3,03-3,18 (m, 3H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 1H), 3,81-3,98 (m, 3H), 4,07-4,14 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

30 Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(5-metil-1,4,7-oxadiazonan-4-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 43)



35

Se sintetizó el compuesto 43 (cristal blanco, 77 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(7-*tert*-butoxicarbonil-5-metil-1,4,7-oxadiazonan-4-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

40 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,17 (dd, J = 3,2, 14 Hz, 3H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,81-3,84 (m, 1H), 3,97 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,12-4,17 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).
[α]_D²⁵-38,1 (c = 0,035, H₂O).

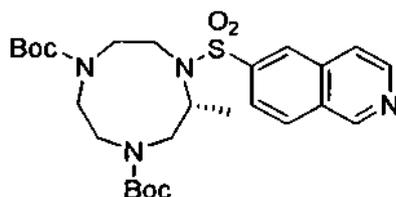
(Ejemplo 44)

45

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4,7-triazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 44)

Etapa 1

50 Síntesis de (R)-6-(4,7-di-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4,7-triazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina

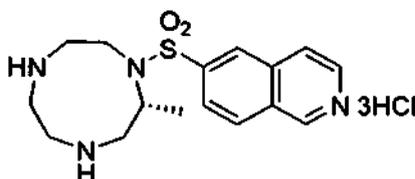


Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 43 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 33 en lugar del Compuesto de Referencia 9.

- 5 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,52-0,67 (m a, 3H), 1,46 (dd, J = 8,2, 13,1 Hz, 9H), 1,56 (s, 9H), 3,06 (s a, 2H), 3,28-3,50 (m, 5H), 3,56 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 13,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 8,69 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H).

10 Etapa 2

Síntesis de triclorhidrato de (R)-6-(2-metil-1,4,7-triazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 44)



- 15 Se sintetizó el Compuesto 44 (cristal blanco, 34 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(4,7-di-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4,7-triazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

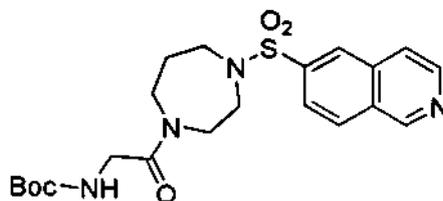
- 20 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,60 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,14 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,40-3,51 (m, 4H), 3,63-3,68 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,84 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 4,54-4,59 (m, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).
[α]_D²⁵ -59,0 (c = 0,040, H₂O).

(Ejemplo 45)

- 25 Síntesis de diclorhidrato de 6-(4-glicil-1,4-diazepa-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 45)

Etapa 1

- 30 Síntesis de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilglicil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



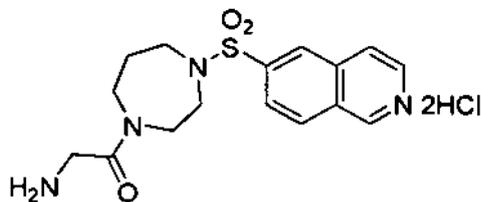
- 35 Se añadieron 300 g de N-*tert*-butoxicarbonilglicina a una solución que contenía una solución de 200 mg de 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en diclorometano (50 ml) complementada con 150 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 0,2 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completar la reacción, se lavó la solución de reacción con solución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 146 mg del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (52 %).

- 40 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,42 (s, 9H), 2,02-2,04 (m, 2H), 2,56 (s a, 1H), 3,25-3,46 (m, 4H), 3,46-3,59 (m, 2H), 3,59-3,77 (m, 2H), 3,88-3,90 (m, 2H), 7,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

45

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de 6-(4-glicil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 45)



5

Se sintetizó el Compuesto 45 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando 6-(4-*tert*-butoxicarbonilglicil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

10 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,99-2,03 (m, 2H), 3,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,30-3,31 (m, 2H), 3,46 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,01-4,05 (m, 2H), 8,14-8,15 (m, 1H), 8,41-8,46 (m, 1H), 8,53 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 9,62-9,65 (m, 1H)

pf: no medible debido a la propiedad higroscópica del compuesto 45.

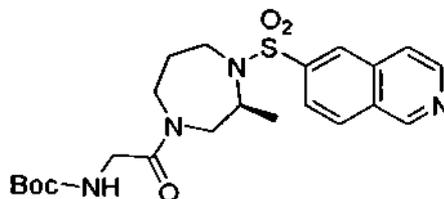
15 (Ejemplo 46)

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(4-glicil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 46)

Etapa 1

20

Síntesis de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonilglicil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

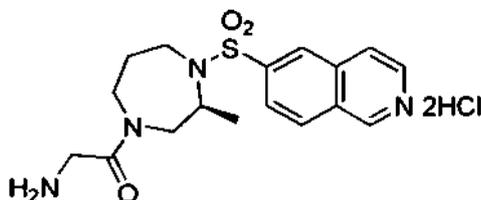


25 Se sintetizó el compuesto de interés (39 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 45 usando (S)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,60-1,70 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 3,02-3,21 (m, 3H), 3,51-3,53 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 2H), 4,45-4,53 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H).

30

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (S)-6-(4-glicil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 46)



35

Se sintetizó el Compuesto 46 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonilglicil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

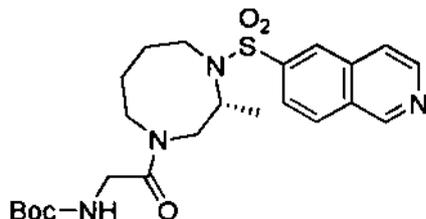
40 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 5H), 3,50-3,57 (m, 2H), 4,05-4,40 (m, 2H), 7,98-8,28 (m, 2H), 8,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

pf: 190-191 °C.

(Ejemplo 47)

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(4-glicil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 47)

5 Etapa 1

Síntesis de (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonilglicil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

10

Se sintetizó el compuesto de interés (aceite amarillo claro, 67 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 45 usando (R)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

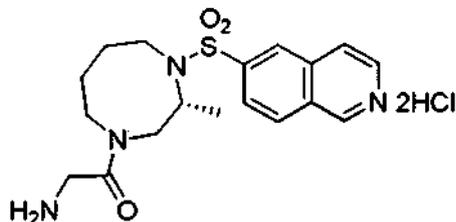
15

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,52 (m, 4H), 3,03-3,06 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,49 (ddd, J = 2,4, 7,9, 14,1 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 3,7, 17,1 Hz, 1H), 3,77-3,82 (m, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H).

Etapa 2

20

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(4-glicil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 47)



25 Se sintetizó el Compuesto 47 (cristal blanco, 53 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonilglicil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

30

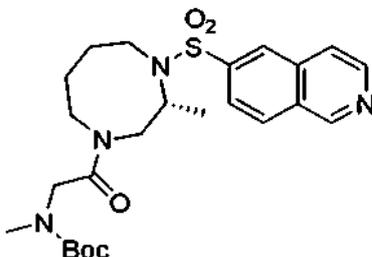
Espectro de RMN-¹H (D₂O δ ppm): 0,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,78-1,93 (m, 4H), 3,02 (dd, J = 11,2, 15,5 Hz, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 7,7, 14,7 Hz, 1H), 3,55-3,69 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).
[α]_D²³ -36,3 (c = 0,042, H₂O).

(Ejemplo 48)

35

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(4-sarcosil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 48)

Etapa 1

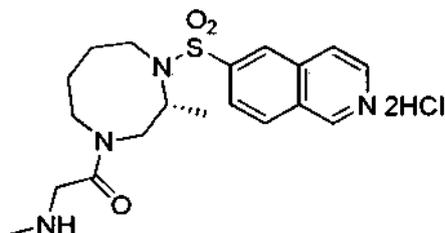
40 Síntesis de (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonilsarcosil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

Se sintetizó el compuesto de interés (aceite amarillo claro, 52 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 45 usando (R)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(1,4-dizepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,75 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,63 (s, 1H), 1,72-1,86 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,01-3,08 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,59-3,73 (m, 2H), 3,80 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 7,75 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de diclorhidrato de (R)-6-(4-sarcosil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 48)



Se sintetizó el Compuesto 48 (cristal blanco, 53 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonilsarcosil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O δ ppm): 0,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,64-1,90 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,97 (t, J = 13,7 Hz, 1H), 3,03-3,18 (m, 2H), 3,51-3,62 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 4,3, 14,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

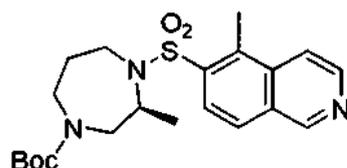
[α]_D²⁵ -12,4 (c = 0,055, H₂O).

(Ejemplo 49)

Síntesis de diclorhidrato de (S)-5-metil-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 49)

Etapa 1

Síntesis de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-5-metilisoquinolina

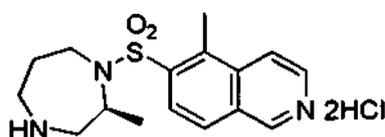


Se suspendieron 100 mg de (S)-5-bromo-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina, 15 mg de ácido metilborónico, 12 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 131 mg de fosfato de potasio en 10 ml de 1,4-dioxano y se agitó a 100 °C durante 10 horas en atmósfera de gas de argón. Tras completar la reacción, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (30 ml x 2). Posteriormente, se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado, y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 70 mg del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (81 %).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm) : 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,48 (s, 4,5H), 1,50 (s, 4,5H), 1,62 (s, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,03-3,20 (m, 2H), 3,70-3,92 (m, 4H), 4,27 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H), 4,28 (d, J = 6,5 Hz, 0,5H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H).

Etapa 2

Síntesis de (S)-5-metil-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 49)



Se sintetizó el Compuesto 49 (cristal blanco, 34 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-5-metilisoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

5 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,03 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,07-3,13 (m, 2H), 3,43 (td, J = 4,7, 9,0 Hz, 1H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,88 (d, J = 4,4 Hz, 0,5H), 3,89 (d, J = 4,4 Hz, 0,5H), 4,31 (d, J = 5,4 Hz, 0,5H), 4,32 (d, J = 5,4 Hz, 0,5H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H).
pf: 225 °C.

10 (Ejemplo 50)

Síntesis de triclorhidrato de (S)-1-(2-aminoetiltilio)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

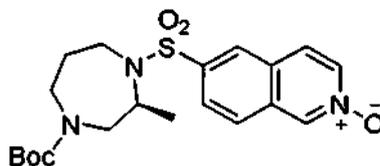
(Compuesto 50)

15

Etapa 1

Síntesis de 2-óxido de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

20



Se disolvieron 300 mg de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en 20 ml de diclorometano y se añadieron 244 mg de ácido *m*-cloroperbenzoico a 0 °C. Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida, y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 8:1) para obtener 320 mg del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (91 %).

25

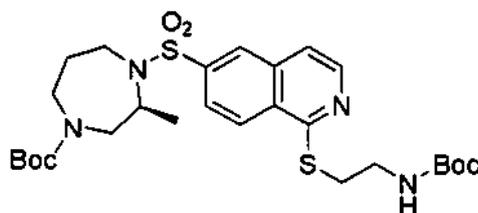
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,50-1,60 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 3H), 3,68-3,92 (m, 3H), 4,35-4,45 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

30

Etapa 2

Síntesis de (S)-1-{2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etiltilio}-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

35



Se disolvieron 320 mg de 2-óxido de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en diclorometano y se añadieron 0,1 ml de clorocarbonato de etilo, 0,42 ml de 2-(*N*-*tert*-butoxicarbonilamino)etanotiol y 0,21 ml de trietilamina a 0 °C. Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida, y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetona = 4:1) para obtener 223 mg del compuesto de interés en forma de aceite incoloro (51 %).

40

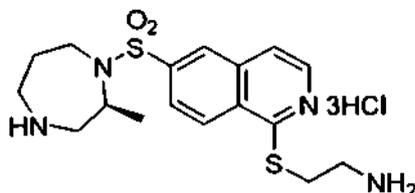
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,88-0,98 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,67-1,72 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 3H), 3,50-3,54 (m, 4H), 3,60-3,68 (m, 2H), 3,81-3,92 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 1H), 7,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,27-8,29 (m, 2H), 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

45

Etapa 3

Síntesis de triclorhidrato de (S)-1-(2-aminoetiltilio)6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

5 (Compuesto 50)



10 Se sintetizó el Compuesto 50 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-1-(2-terc-butoxicarbonilamino)etiltilio)-6-(4-terc-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-terc-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,96 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,93-3,05 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 3H), 3,31-3,43 (m, 2H), 3,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,68-3,71 (m, 1H), 4,40-4,45 (m, 1H), 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H).

15 pf: 174-175 °C.

[α]_D²⁵+46,4 (c = 0,034, H₂O).

(Ejemplo 51)

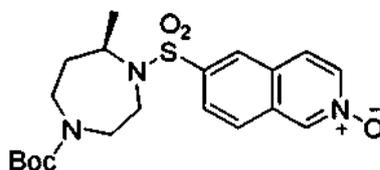
20 Síntesis de triclorhidrato de (R)-1-(2-aminoetiltilio)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

(Compuesto 51)

Etapa 1

25

Síntesis de 2-óxido de (R)-6-(4-terc-butoxicarbonil-7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

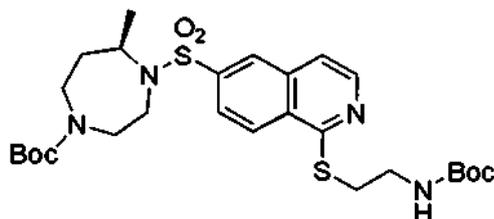


30 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 68 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 50 usando (R)-6-(4-terc-butoxicarbonil-7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-terc-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

35 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,62 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 3,18-3,33 (m, 3H), 3,62-3,93 (m, 3H), 4,21 (dd, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Etapa 2

40 Síntesis de (R)-1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etiltilio)-6-(4-terc-butoxicarbonil-7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina



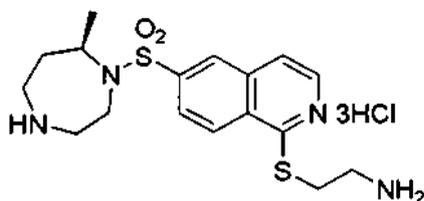
45 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 49 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 50 usando 2-óxido de (R)-6-(4-terc-butoxicarbonil-7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-terc-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,28-1,29 (m, 1H), 1,43 (s, 18H), 2,11 (s, 1H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,85 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 7,44

(d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Etapa 3

- 5 Síntesis de triclorhidrato de (R)-1-(2-aminoetiltilio)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 51)



- 10 Se sintetizó el Compuesto 51 (cristal blanco, 64 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-1-{2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etiltilio}-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,76 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,63 (dt, J = 8,4, 18,7 Hz, 1H), 2,29 (dt, J = 7,6, 12,3 Hz, 1H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,32 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,35-3,40 (m, 3H), 3,55 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,14-4,16 (m, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,2, 5,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,5

- 15 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).

pf: 187 °C.

[α]_D²⁵-70,2 (c = 0,032, H₂O).

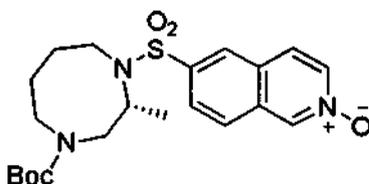
(Ejemplo 52)

- 20 Síntesis de triclorhidrato de (R)-1-(2-aminoetiltilio)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

(Compuesto 52)

- 25 Etapa 1

Síntesis de 2-óxido de (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

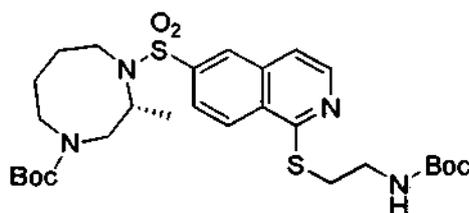


- 30 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 56 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 50 usando (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

- 35 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 1,47 (s, 9H), 1,65-1,74 (m, 4H), 3,03-3,08 (m, 1H), 3,28-3,60 (m, 5H), 4,21-4,27 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 16,5 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Etapa 2

- 40 Síntesis de (R)-1-{2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etiltilio}-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina

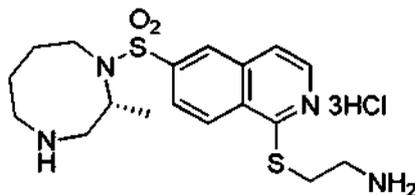


- 45 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 44 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 50 usando 2-óxido de (R)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 1,5H), 1,42 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,35-3,58 (m, 8H), 4,21-4,35 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

5 Etapa 3

Síntesis de triclorhidrato de (R)-1-(2-aminoetil)io-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 52)



10 Se sintetizó el Compuesto 52 (cristal blanco, 47 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (R)-1-{2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil}io-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

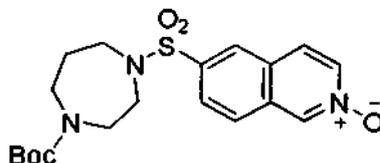
15 Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 0,60 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,71-1,73 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 4H), 3,32 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,41 (dd, J = 7,3, 13,4 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,61-3,64 (m, 1H), 4,31-4,36 (m, 1H), 7,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,33-8,35 (m, 2H), 8,42 (s, 1H). pf: 209-213 °C. [α]_D²³-35,9 (c = 0,040, H₂O).

(Ejemplo 53)

20 Síntesis de diclorhidrato de 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolin-1-(2H)-ona (Compuesto 53)

Etapa 1

25 Síntesis de 2-óxido de 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

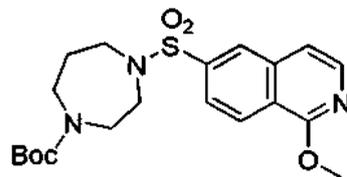


30 Se sintetizó el compuesto de interés (aceite incoloro, 99 %) de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 50 usando 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,41 (s, 9H), 1,93-2,04 (m, 2H), 3,29-3,40 (m, 4H), 3,48-3,59 (m, 4H), 7,78 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

35 Etapa 2

Síntesis de 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-1-metoxiisoquinolina

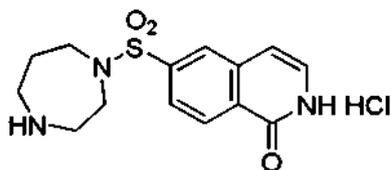


40 Se añadieron gota a gota 0,2 ml de trietilamina y 0,1 ml de clorocarbonato de etilo con agitación a 0 °C a una solución de 300 mg de 2-óxido de 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en metanol (5 ml), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completar la reacción, se destiló el disolvente de reacción a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadieron 20 ml de acetato de etilo, y se retiró la materia insoluble depositada por medio de filtración. Se concentró el filtrado y se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 110 mg del compuesto de interés en forma de un cristal blanco (36 %).

45 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,41 (s, 9H), 1,94-1,96 (m, 2H), 3,29-3,37 (m, 4H), 3,47-3,57 (m, 4H), 4,15 (s, 3H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Etapa 3

Síntesis de 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolin-1(2H)-ona (Compuesto 53)



5

Se disolvieron 110 mg de 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-1-metoxiisoquinolina en 2 ml de 1,4-dioxano y 1,5 ml de agua. Se añadieron gota a gota 4 ml de solución de dioxano-ácido clorhídrico 4 M y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras completar la reacción, se destiló el disolvente de la reacción. Se disolvió el residuo obtenido en 5 ml de metanol y después se añadieron 5 ml de acetato de etilo con agitación intensa. Se recogió el cristal blanco depositado por medio de filtración y se secó a presión reducida para obtener 64 mg del compuesto de interés en forma de un cristal blanco (72 %).

10

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,95-1,99 (m, 2H), 2,01 (s a, 1H), 3,13-3,17 (m, 4H), 3,34-3,36 (m, 2H), 3,54-3,60 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,65 (s a, 1H), 11,5 (s, 1H).
pf: 266-267 °C.

15

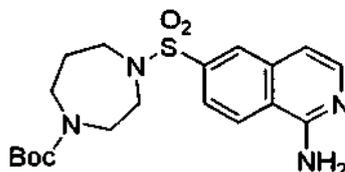
(Ejemplo 54)

20 Síntesis de diclorhidrato de 1-amino-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 54)

Etapa 1

Síntesis de 1-amino-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

25



Se añadieron 310 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo a una solución de 510 mg de 2-óxido de 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en piridina (20 ml) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 53, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, se destiló el disolvente de reacción a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadieron 9 ml de 2-etanolamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completar la reacción, se vertió la solución de reacción en agua con hielo, y se recogió el cristal blanco depositado por medio de filtración. Se purificó el cristal obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1) para obtener 380 mg del compuesto de interés en forma de un cristal blanco (75 %).

30

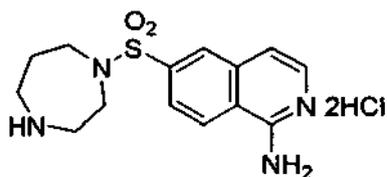
35

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,41 (s, 9H), 2,15-2,20 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 4H), 3,47-3,57 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

Etapa 2

40

Síntesis de diclorhidrato de 1-amino-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 54)



45

Se sintetizó el compuesto 54 (92 %) de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando 1-amino-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,95-2,00 (m, 2H), 2,11 (s a, 1H), 3,15-3,18 (m, 4H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,60-3,64 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (s a, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

50

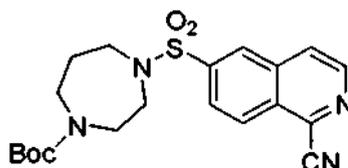
pf: 214-215 °C.

(Ejemplo 55)

5 Síntesis de diclorhidrato de 1-nitrilo-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 55)

Etapa 1

10 Síntesis de 1-nitrilo 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

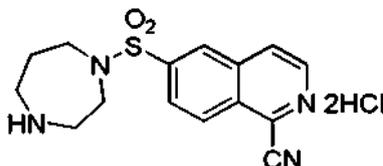


15 Se añadieron 4 ml de agua destilada a 450 mg de 2-óxido de 6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 53, además se añadieron 250 mg de cianuro de potasio y 320 mg de cloruro de benzoilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras completar la reacción, se sometió la solución de reacción a tres extracciones con 10 ml de acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, y después se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 313 mg del compuesto de interés en forma de sólido amarillo (68 %).

20 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,41 (s, 9H), 1,97 (s a, 2H), 3,38 (s a, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,58 (s a, 2H), 8,03 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Etapa 2

25 Síntesis de diclorhidrato de 1-nitrilo-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 55)



30 Se obtuvo el Compuesto 55 usando 1-nitrilo-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

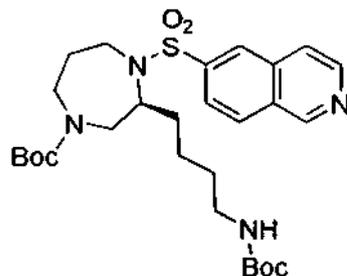
Espectro de RMN-¹H (D₂O δ ppm): 2,11-2,13 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 4H), 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

35 (Ejemplo 56)

Síntesis de triclorhidrato de (S)-6-{2-(4-aminobutil)-1,4-diazepan-1-ilsulfonil}isoquinolina (Compuesto 56)

Etapa 1

40 Síntesis de (S)-6-{4-*tert*-butoxicarbonil-2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminobutil)-1,4-diazepan-1-ilsulfonil}isoquinolina



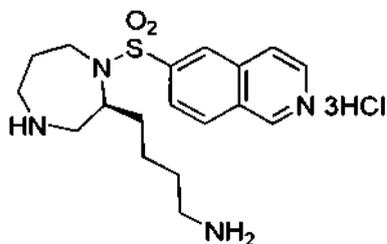
45 Se sintetizó el compuesto de interés de acuerdo con el método de producción de la Etapa 1 del Ejemplo 12 usando el Compuesto de Referencia 34 en lugar del Compuesto de Referencia 10. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,11-1,27 (m, 2H), 1,35-1,37 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,70-2,05 (m, 4H), 2,87-3,03 (m, 3H), 3,30-3,65 (m,

4H), 3,81-3,88 (m, 1H), 4,09-4,21 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H).

Etapa 2

5

Síntesis de triclorhidrato de (S)-6-{2-(4-aminobutil)-1,4-diazepan-1-ilsulfonil}isoquinolina (Compuesto 56)



10 Se sintetizó el Compuesto 56 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminobutil)-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,04-1,14 (m, 2H), 1,31-1,48 (m, 3H), 1,56-1,61 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 2H), 2,48-2,50 (m, 2H), 3,03-3,07 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 3H), 3,75-3,80 (m, 1H), 4,30-4,32 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).

15 pf: 38-40 °C.

[α]_D²⁵-22,9 (c = 0,0483, H₂O).

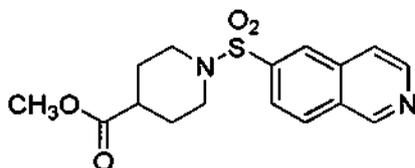
(Ejemplo 57)

20

Síntesis de clorhidrato de 6-(4-metoxicarbonilpiperidin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 57)

Etapa 1

25 Síntesis de 6-(4-metoxicarbonilpiperidin-1-ilsulfonil)isoquinolina

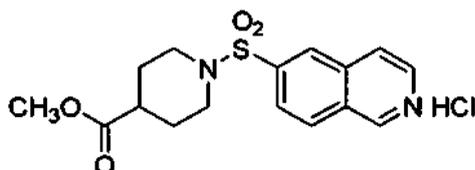


30 Se sintetizó el compuesto de interés usando isonipecotato de metilo en lugar de *tert*-butoxicarbonilpiperazina en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,80-1,87 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 2H), 2,27-2,31 (m, 1H), 2,61-2,66 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,69-3,72 (m, 2H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H).

35 Etapa 2

Síntesis de clorhidrato de 6-(4-metoxicarbonilpiperidin-1-ilsulfonil)isoquinolina



40

Se obtuvo el Compuesto 57 usando 6-(4-metoxicarbonilpiperidin-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,61-1,69 (m, 2H), 1,94-1,97 (m, 2H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,68-2,73 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,74-3,77 (m, 2H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,65-8,67 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,79 (s, 1H).

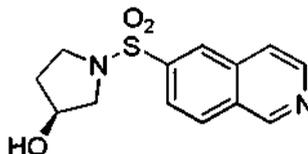
45

(Ejemplo 58)

Síntesis de clorhidrato de (S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 58)

5 Etapa 1

Síntesis de (S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina



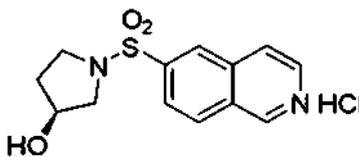
10 Se sintetizó el compuesto de interés usando (S)-3-hidroxi-pirrolidina en lugar de *tert*-butoxicarbonilpiperazina en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,95-2,01 (m, 2H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 3H), 4,42 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,32

15 (s, 1H).

Etapa 2

20 Síntesis de clorhidrato de (S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina



25 Se obtuvo el Compuesto 58 usando (S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de 6-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina en la Etapa 2 del Ejemplo 1.

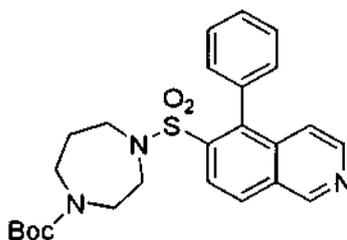
Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,63-1,76 (m, 2H), 3,14 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,26-3,40 (m, 3H), 4,13-4,14 (m, 1H), 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,76 (s a, 1H), 9,80

30 (s a, 1H).

(Ejemplo 59)

Síntesis de diclorhidrato de 5-fenil-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 59)

35 Etapa 1

Síntesis de 5-fenil-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina

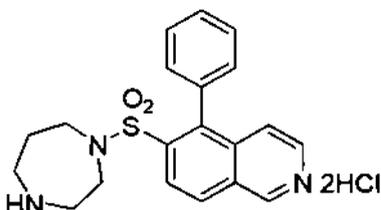
40 Se añadieron 10 ml de tolueno a una mezcla de 146 mg de 5-bromo-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina obtenida durante el transcurso del Ejemplos 5, 50 mg de ácido fenilbórico, 80 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 600 mg de fosfato de potasio, y la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Tras completar la reacción, se añadió agua destilada, seguido de tres extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el producto bruto obtenido por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 3:1 a 2:1) para obtener 114 mg del compuesto de interés como sólido blanco.

45 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm) : 1,43 (s, 9H), 1,75-1,79 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 4H), 3,35-3,46 (m, 4H), 7,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 7,53-7,54 (m, 3H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J =

6,0 Hz, 1H),9,36 (s, 1H).

Etapa 2

- 5 Síntesis de diclorhidrato de 5-fenil-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina (Compuesto 59)



- 10 Se sintetizó el Compuesto 56 de acuerdo con el método de producción de la Etapa 2 del Ejemplo 12 usando 5-fenil-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina en lugar de (S)-6-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

Espectro de RMN-¹H (D₂O, δ ppm): 1,85-1,90 (m, 2H), 2,95-2,99 (m, 4H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 3H), 7,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H),9,35 (s, 1H).

- 15 Evaluación de la actividad biológica

Ejemplo de evaluación 1

- 20 Efecto reductor de la presión arterial del compuesto de la presente invención en ratas

El compuesto de la presente invención se administró por vía intraperitoneal a las ratas (SD, sexo: machos, 6 ratas por grupo) y se evaluó su efecto reductor de la presión arterial. El ejemplo 18 se usó como un compuesto de ensayo.

- 25 (Preparación de la solución del compuesto de ensayo)

El compuesto de ensayo se disolvió en una solución salina y se diluyó para preparar una solución del compuesto de ensayo con una concentración predeterminada.

- 30 (Método de ensayo)

El fármaco de ensayo se administró a las ratas por vía intraperitoneal a una dosis de 10 mg/kg (6 ratas por grupo), y se midieron sus presiones arteriales y frecuencias de pulso a lo largo del tiempo usando un medidor indirecto de la presión arterial Softron BP-98A.

- 35 (Resultados)

Las presiones arteriales sistólicas de los animales que recibieron el compuesto de la presente invención se redujeron hasta el 30 % o más, en comparación con el valor antes de la administración, demostrando que el compuesto de la presente invención tiene un efecto reductor de la presión arterial excelente. Además, aumentaron las frecuencias de pulso medidas de forma simultánea con las mismas. Esto se confirmó como que era la frecuencia de pulso que compensaba la reducción de la presión arterial provocada por la vasodilatación. Estos resultados demostraron que los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos para las enfermedades cardiovasculares incluyendo la hipertensión.

- 45 Ejemplo de evaluación 2

Efecto reductor de la presión arterial del compuesto de la presente invención en ratas espontáneamente hipertensas

- 50 El compuesto de la presente invención se administró por vía intraperitoneal a las ratas espontáneamente hipertensas (SHR/lzm (siglas del inglés: *spontaneously hypertensive rats*), sexo: machos, 4 a 6 ratas por grupo) y se evaluó su efecto reductor de la presión arterial. Los Ejemplos 32, 34, y 35 se usaron como compuestos de ensayo.

- 55 (Preparación de la solución del compuesto de ensayo)

Cada compuesto de ensayo se disolvió en una solución salina y se diluyó para preparar una solución del compuesto de ensayo con una concentración predeterminada.

(Método de ensayo)

El fármaco de ensayo se administró a los animales (4 a 6 ratas por grupo) por vía intraperitoneal, a una dosis de 10 mg/kg (excepto de 30 mg/kg para el Ejemplo 34), y se midieron sus presiones arteriales y frecuencias de pulso a lo largo del tiempo usando un medidor indirecto de la presión arterial Softron BP-98A.

(Resultados)

Las presiones arteriales sistólicas de los animales que recibieron el compuesto de la presente invención se redujeron hasta el 30 % o más (Ejemplos 34 y 35), en comparación con el valor de antes de la administración. El Ejemplo 32 las redujo el 16 %. Por lo tanto, se demostró que el compuesto de la presente invención tiene un efecto reductor de la presión arterial excelente. Además, se incrementaron las frecuencias de pulso medidas de forma simultánea con las mismas. Esto se confirmó como que era la frecuencia de pulso que compensaba la reducción de la presión arterial provocada por la vasodilatación. Estos resultados demostraron que los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos para las enfermedades cardiovasculares incluyendo la hipertensión.

Ejemplo de evaluación 3

Efecto hipotensor ocular del compuesto de la presente invención en conejos

El compuesto de la presente invención se administró a conejos (Blanco de Nueva Zelanda, sexo: machos, 3 a 7 por grupo) y se evaluó su efecto hipotensor ocular.

(Preparación de la solución del compuesto de ensayo)

Cada compuesto de ensayo se disolvió en un vehículo (1,04 g de dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y 0,5 g de cloruro de sodio disueltos en agua purificada y después ajustados a pH 7,0 con hidróxido de sodio, para producir la cantidad total de 100 ml) para preparar una solución del compuesto de ensayo con una concentración del 1 % (p/v).

(Método de ensayo)

Las presiones intraoculares de los conejos se midieron usando un tonómetro de mano Tiolat TonoVet, inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo. La solución del compuesto de ensayo y el vehículo se vertieron gota a gota a un volumen de 0,04 ml a un ojo y al ojo contralateral, respectivamente, y las presiones intraoculares se midieron a lo largo del tiempo de la misma manera que antes. La proporción de la presión intraocular del ojo que recibe la solución del compuesto de ensayo a la del ojo que recibe el vehículo, se calculó como una proporción hipotensora ocular.

(Resultados)

La proporción hipotensora ocular máxima de cada compuesto de ensayo se muestra en la Tabla 1. Como se muestra en la Tabla 1, todos los compuestos de la presente invención presentaron un efecto hipotensor ocular excelente. Esto demostró que los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos terapéuticos para el glaucoma.

[Tabla 1]

Efectos hipotensores oculares de los compuestos de la presente invención			
Ejemplo n.º	Proporción hipotensora ocular máxima	Ejemplo n.º	Proporción hipotensora ocular máxima
1	++	27	++
2	++	28	++
3	++	29	++
4	+	30	++
5	++	31	++
6	+	32	++
7	++	33	++
8	++	34	++
9	+	35	++

Efectos hipotensores oculares de los compuestos de la presente invención			
Ejemplo n.º	Proporción hipotensora ocular máxima	Ejemplo n.º	Proporción hipotensora ocular máxima
10	+	36	++
12	++	37	++
13	++	38	++
14	++	39	++
15	++	40	++
16	++	41	++
17	++	42	++
18	++	43	++
19	++	44	++
20	++	45	+
21	++	47	+
22	++	48	+
23	++	49	++
24	++	51*	++
25	++	52*	++
26	++		

+: proporción hipotensora ocular del 5 -15 %
 ++: proporción hipotensora ocular del 15 % o más
 *: concentración del compuesto de ensayo del 2 %

Ejemplo de evaluación 4

Efecto promotor del crecimiento de neuritas

5 Para examinar la utilidad del compuesto de la presente invención como agente terapéutico para enfermedades neurodegenerativas, se cultivaron células NG108-15, usadas de forma frecuente como un modelo de neuronas, en presencia del compuesto de la presente invención, que se evaluó después para su efecto promotor del crecimiento de neuritas. Los Ejemplos 15 y 49 se usaron como compuestos de ensayo.

10 (Preparación de la solución del compuesto de ensayo)

Cada compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó para preparar una solución del compuesto de ensayo con una concentración predeterminada.

15 (Método de ensayo)

20 Las células NG108-15 (obtenidas de la ATCC) se cultivaron en un medio de Eagle modificado por Dulbecco, que contenía suero fetal bovino al 5 % y HAT 1x (hipoxantina, aminopterina, y timidina). Las células se inocularon a 12.000 células/pocillo en una placa de 24 pocillos y se cultivaron estáticamente a 37 °C durante 12 horas en un ambiente de CO₂ al 5 % y de aire al 95 %. Después, cada compuesto de ensayo se añadió a una concentración final de 10, 3, 1, o 0,3 µmol/l. 24 horas después, se observó el grado de crecimiento de neuritas en un microscopio invertido.

25 (Resultados)

Se confirmó que las células NG108-15 cultivadas en la solución de cultivo suplementada con el compuesto, tenían un crecimiento notable de neuritas comparado con las células cultivadas en ausencia del compuesto. Esto demostró que el compuesto de la presente invención tiene un efecto promotor del crecimiento de neuritas.

30

Ejemplo de evaluación 5

Efecto de recuperación de la función motora del compuesto de la presente invención en un modelo de ratón con lesión de la médula espinal

5 Para examinar la utilidad del compuesto de la presente invención como un agente terapéutico para la lesión de la médula espinal, se preparó el modelo de ratón con lesión de médula espinal y se investigó un efecto de recuperación de la función motora tras la lesión de la médula espinal.

10 (Preparación de la solución del compuesto de ensayo)

Se disolvió el ejemplo 14, como compuesto de ensayo, en solución salina y se diluyó para preparar una solución del compuesto de ensayo con una concentración predeterminada.

15 (Método de ensayo)

20 Los ratones C57BL/6Cr (hembras, peso corporal: aproximadamente 19 g, 6 a 8 ratas por grupo) se anestesiaron por inhalación de halotano. La médula espinal se comprimió al nivel de la octava vértebra torácica con 20 g de peso durante 5 minutos, para preparar un modelo con lesión de la médula espinal, de acuerdo con el método descrito en el documento (Acta Neuropathol. 100, 13-22 (2000)). El compuesto de ensayo se administró por vía intraperitoneal a una dosis de 3 mg/kg una vez al día durante 7 días consecutivos desde el día de la cirugía. Tras 1, 4, 7, 10, y 14 días desde la preparación del modelo con lesión de la médula espinal, se puntuó la gravedad de la disfunción neurológica mediante una modificación parcial de la puntuación del rendimiento descrita en J. Neurosurg. 93 (Spine 1), 94-101 (2000). Los detalles de la puntuación del comportamiento son los siguientes:

25

Locomoción en campo abierto (valorado de 0 a 42)

Extensión del dedo del pie (valorado de 0 a 5)

Respuesta en el lugar de contacto (valorado de 0 a 5)

Reflejos de retirada (valorado de 0 a 5 para cada reflejo a la extensión, dolor, y estímulos de presión)

30

Reflejo de enderezamiento (puntuado de 0 a 5)

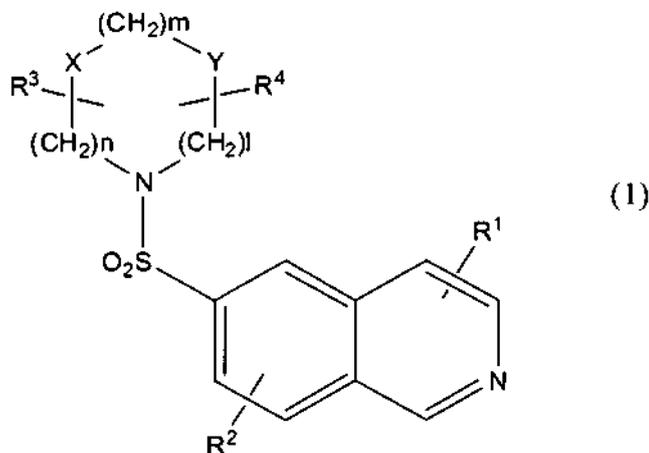
De acuerdo con esta puntuación, a los animales normales se les da 0, mientras que a los animales con los trastornos más graves se les da 72.

35 (Resultados)

40 La puntuación de la disfunción neurológica de cada grupo en el día 14 tras la operación fue de 41 en el grupo que recibió solución salina, mientras que fue de 33 en el grupo que recibió el compuesto de ensayo. El compuesto de la presente invención presentó efecto de recuperación en la función motora tras la lesión de la médula espinal. Esto demostró que los compuestos de la presente invención son útiles como medicamentos para la lesión de la médula espinal.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de isoquinolin-6-sulfonamida representado por medio de la Fórmula (1), una de sus sales o un solvato del derivado o la sal:



donde

X e Y representan cada uno independientemente un enlace directo, NH, CH=CH, O o S;

R¹ y R² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo arilo, un grupo amino o un grupo aminoalquiltio;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo aminoalquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alcanóilo, un grupo aminoalcanóilo, un grupo alquilaminoalcanóilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo hidroxilo o un grupo mercapto, o R³ y R⁴ forman juntos un grupo alquileo o un grupo alquenoilo, que puede estar unido por puentes entre dos átomos de carbono en una posición arbitraria; y

1, m y n representan un número de 1 a 4.

2. El derivado de isoquinolin-6-sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, una de sus sales, o un solvato del derivado o la sal, donde en la Fórmula (1)

X e Y son cada uno independientemente un enlace directo, NH, CH=CH, O o S; R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo halógeno alquilo C₁₋₈, un grupo alquenoilo C₂₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₈, un grupo alquiltio C₁₋₈, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo fenilo, un grupo amino o un grupo amino alquiltio C₁₋₈; R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo alquenoilo C₂₋₈, un grupo amino, un grupo amino alquilo C₁₋₈, un grupo halógeno alquilo C₁₋₈, un grupo alquil C₁₋₈ amino, un grupo dialquil C₁₋₈ amino, un grupo alcanóilo C₂₋₈, un grupo amino alcanóilo C₂₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₈ carbonilo, un grupo hidroxilo, o un grupo mercapto, o R³ y R⁴ juntos forman un grupo alquileo C₁₋₃ unido o un grupo alquenoilo;

1 y m son cada uno independientemente 1 a 3; y n es 2 o 3.

3. El derivado de isoquinolin-6-sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, una de sus sales, o un solvato del derivado o la sal, donde en la Fórmula (1)

X es un enlace directo o NH; Y es un enlace directo, NH, CH=CH o O; R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo halógeno alquilo C₁₋₈, un grupo fenilo o un grupo alquil C₁₋₈ tio; R³ y R⁴ son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo amino, un grupo alquil C₁₋₈ amino, un grupo amino alquilo C₁₋₈, un grupo halógeno alquilo C₁₋₈, un grupo amino alcanóilo C₁₋₈, un grupo alquil C₁₋₈ amino o un grupo alcanóilo C₁₋₈, o R³ y R⁴ juntos forman un grupo alquileo C₁₋₃; 1 y m son cada uno independientemente 1 a 3; y n es 2 o 3.

4. El derivado de isoquinolin-6-sulfonamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una de sus sales, o un solvato del derivado o la sal, donde en la Fórmula (1),

X es un enlace directo o NH; Y es un enlace directo, NH, CH=CH o O; R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo aminoalquiltio, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo halógeno alquilo C₁₋₆; R³ y R⁴ son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo halógeno alquilo C₁₋₆, un grupo amino, un grupo alquil C₁₋₈ amino o un grupo alcanóilo C₁₋₈, o R³ y R⁴ forman juntos un grupo alquileo C₁₋₃ unido; 1 y m son cada uno independientemente 1 a 3; y n es 2 o 3.

5. El derivado de isoquinolin-6-sulfonamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una de sus sales, o un solvato del derivado o la sal, donde en la Fórmula (1),

X es un enlace directo o NH; Y es un enlace directo, CH=CH o O; R¹ y R² son cada uno independientemente un

átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo aminoalquiltio o un grupo alquilo C₁₋₆; R³ y R⁴ son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo halógeno alquilo C₁₋₆ o un grupo amino, o R³ y R⁴ juntos forman un grupo alquileo C₁₋₃ unido; 1 y m son cada uno independientemente 1 a 3; y n es 2 o 3.

5 6. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en lo siguiente, una de sus sales o uno de sus solvatos:

- 6-(piperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(3-aminopirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 10 6-(4-aminopiperidin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 5-bromo-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-8-fluoroisoquinolina,
 6-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R,Z)-6-(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-diazocin-1(8H)-ilsulfonil)isoquinolina,
 15 6-(morfolin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-{3-(N-metilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina,
 (S)-6-{3-(N-butilamino)pirrolidin-1-ilsulfonil}isoquinolina,
 (S)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-metilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 20 (R)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(3-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 25 (R)-6-(2-etil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-etil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(2,2-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 30 (S)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-7-fluoroisoquinolina,
 (S)-6-(2-fluorometil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-fluorometil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-metil-1,4-diazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 35 (R)-5-bromo-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(6-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(7-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,4-diazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 40 (R)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (2R,7R)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (2S,7R)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(8-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 45 (R)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)-5-nitroisoquinolina,
 (2R,6R)-6-(2,6-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (2S,7S)-6-(2,7-dimetil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-metil-1,5-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(5-metil-1,4,7-oxadiazonan-4-ilsulfonil)isoquinolina,
 50 (R)-6-(2-metil-1,4,7-triazonan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(4-glicil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(4-glicil-2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(4-glicil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-6-(4-sarcosil-2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 55 (S)-5-metil-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-1-(2-aminoetiltiltio)-6-(2-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-1-(2-aminoetiltiltio)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (R)-1-(2-aminoetiltiltio)-6-(2-metil-1,4-diazocan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolin-1(2H)-ona,
 60 1-amino-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 1-nitrilo-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(2-(4-aminobutil)-1,4-diazepin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 6-(4-metoxicarbonilpiperidin-1-ilsulfonil)isoquinolina,
 (S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilsulfonil)isoquinolina y
 65 5-fenil-6-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)isoquinolina.

7. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 5 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, donde la composición farmacéutica es un fármaco preventivo o terapéutico para el glaucoma, enfermedad cardiovascular, o enfermedad o trastorno provocado por neurodegeneración o lesión nerviosa.
- 10 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la prevención o el tratamiento del glaucoma, enfermedad cardiovascular, o enfermedad o trastorno provocado por neurodegeneración o lesión nerviosa.