

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 936**

51 Int. Cl.:

C07D 217/24 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2010 E 10723046 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2432765**

54 Título: **Derivados de isoquinolin-1(2H)-ona como inhibidores de PARP-1**

30 Prioridad:

21.05.2009 EP 09160869

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

05.05.2016

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**PAPEO, GIANLUCA MARIANO ENRICO;
BERTRAND, JAY AARON;
CERVI, GIOVANNI;
FORTE, BARBARA;
LUPI, ROSITA;
MONTAGNOLI, ALESSIA;
SCOLARO, ALESSANDRA;
ZUCCOTTO, FABIO;
ORSINI, PAOLO y
POSTERI, HELENA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 568 936 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoquinolin-1(2H)-ona como inhibidores de PARP-1

La presente invención se refiere a derivados de isoquinolin-1(2H)-ona sustituidos que inhiben selectivamente la actividad de la poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP-1 con respecto a la poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP-2. Los compuestos de esta invención son, por lo tanto, útiles para tratar enfermedades tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención proporciona también métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y describe métodos para tratar enfermedades que usan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Las poli (ADP-ribosa) polimerasas pertenecen a una familia de 17 miembros que catalizan la adición de unidades de ADP-ribosa al ADN o diferentes proteínas aceptoras, que afectan a procesos celulares tan diversos como replicación, transcripción, diferenciación, regulación génica, degradación de proteínas y mantenimiento fusiforme. PARP-1 y PARP-2 son las únicas enzimas entre las PARP que son activadas por daño al ADN y están implicadas en la reparación del ADN.

PARP-1 es una proteína nuclear que consiste en tres dominios: el dominio de unión al ADN N-terminal que contiene dos dedos de cinc, el dominio de automodificación y el dominio catalítico C-terminal. PARP-1 se une a través del dominio de dedos de cinc a las roturas de cadena simple del ADN (SSB), escinde NAD⁺, y une múltiples unidades de ADP-ribosa a proteínas diana tales como histonas y diferentes enzimas de reparación del ADN. Esto produce un diana con alta carga negativa, que a su vez conduce al desenrollado y reparación del ADN dañado a través de la ruta de reparación por escisión de bases. En modelos de ratón con inactivación génica, la eliminación de PARP-1 dificulta la reparación del ADN pero no es letal para embriones. Los ratones con doble inactivación génica de PARP-1 y PARP-2, en cambio, mueren durante la embriogénesis temprana, sugiriendo que las dos enzimas presentan funciones que no se solapan completamente. Se ha mostrado la expresión y/o actividad potenciada de PARP-1 en diferentes líneas de células tumorales, incluyendo linfomas malignos, carcinoma hepatocelular, carcinoma de cuello uterino, carcinoma colorrectal, leucemia. Esto puede permitir que las células tumorales aguanten el estrés genotóxico y aumenten su resistencia a los agentes que dañan el ADN. Como consecuencia, la inhibición de PARP-1 mediante moléculas pequeñas, ha mostrado que sensibiliza las células tumorales frente a la terapia citotóxica (p. ej., temozolomida, agentes de platino, inhibidores de topoisomerasa y radiación). Parece que existe una ventana significativa entre la capacidad de un inhibidor de PARP para potenciar beneficios terapéuticos y efectos secundarios indeseables. Aunque el uso terapéutico de inhibidores de PARP en combinación con agentes que dañan el ADN no es nuevo, el uso de estos agentes como monoterapia, en particular en contextos genéticos de tumores deficientes en la reparación de ADN por recombinación homóloga, representa un nuevo procedimiento. Los individuos con mutaciones en la línea germinal heterocigótica en los genes de reparación por recombinación homóloga BRCA-1 o BRCA-2 presentan riesgo alto a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de mama y otros cánceres. Los tumores que surgen en portadores de mutación, en general han perdido el alelo de tipo natural y no expresan las proteínas BRCA-1 y BRCA-2 funcionales.

Por lo tanto, la pérdida de dos proteínas conduce a una disfunción específica de tumor en la reparación de roturas de doble cadena por recombinación homóloga. Se sabe que cuando la PARP-1 es inhibida, la reparación por escisión de bases se reduce y persisten las roturas de cadena simple que son generadas durante el ciclo celular normal. También se ha establecido que las horquillas de replicación que encuentran una rotura sin reparar pueden formar roturas de doble cadena, que normalmente son reparadas por recombinación homóloga. Las células tumorales que son deficientes en la reparación por recombinación homóloga, tales como mutantes de BRCA-1 y BRCA-2, son, por lo tanto, muy sensibles a la inhibición de la PARP comparado con las células de tipo natural. Esto está en línea con el concepto de letalidad sintética, en la que dos defectos de rutas solos son inocuos, pero combinados se vuelven letales: los inhibidores de PARP pueden ser eficaces en pacientes con tumores con defectos de la reparación del ADN específicos sin afectar a tejidos heterocigotos normales. Las poblaciones de pacientes putativas incluyen, además de mutantes de BRCA que representan la mayoría de los cánceres de mama y ovario hereditarios, también una fracción sustancial de cánceres esporádicos con defectos en la reparación por recombinación homóloga, un fenómeno denominado "deficiencia en BRCA". Por ejemplo, la metilación de los promotores de los genes BRCA-1 o FANCF y la modificación del gen EMSY, que codifica una proteína que interacciona con BRCA-2. Extendiendo el razonamiento de la letalidad sintética de PARP y BRCA-1 y BRCA-2, es probable que las deficiencias en cualquier gen que no sea redundante en la reparación de roturas de cadena doble sea sensible a la inhibición de PARP. Por ejemplo, la deficiencia de ATM, encontrada en pacientes con leucemia prolinfocítica de linfocitos T y leucemia linfocítica crónica de linfocitos B y cáncer de mama y mutaciones en la línea germinal CHK2 en sarcoma, cáncer de mama, cáncer de ovario y tumores cerebrales, también se ha mostrado que es sintéticamente letal en combinación con la deficiencia de PARP, así como deficiencias en otras proteínas de la ruta HR conocidas (que incluyen RAD51, DSS1, RAD54, RPA1, NBS1, ATR, CHK1, CHK2, FANCD2, FANCA y FANCC).

Se han mostrado mutaciones en FANCC y FANCG en el cáncer pancreático. La metilación del promotor de FANCF se ha encontrado en carcinomas de ovario, mama, cuello uterino, pulmón. La primera prueba clínica de que el cáncer mutado en BRCA puede ser sensible a la monoterapia de inhibidor de PARP viene de los datos preliminares

para el ensayo en fase I de la molécula pequeña por vía oral inhibidora de PARP AZD2281. En una población en fase I enriquecida para portadores de la mutación de BRCA, se observaron respuestas parciales en 4 de 10 pacientes con cáncer de ovario con mutaciones de BRCA-1 confirmadas. Otros inhibidores de PARP, tales como AG014699 y BSI-201, se sabe actualmente que están en ensayos clínicos en fase II tanto en combinación con agentes que dañan el ADN como en forma de agentes individuales en tumores deficientes en BRCA. Las indicaciones tempranas son que estas terapias muestran baja toxicidad. De cualquier forma, se espera que los compuestos con alta selectividad por PARP-1 sean incluso menos tóxicos en vista de un régimen de tratamiento crónico.

PARP-1 se ha implicado en la angiogenesis. En particular, parece que la inhibición de PARP-1 produce menor acumulación del factor de transcripción 1α inducible por hipoxia, un importante regulador de la adaptación de las células tumorales a la hipoxia.

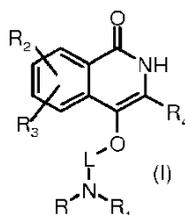
Los estímulos proinflamatorios desencadenan la liberación de mediadores proinflamatorios que inducen la producción de radicales peroxinitrato e hidroxilo, que a su vez producen la rotura de cadena simple del ADN con la consiguiente activación de PARP-1. El exceso de activación de PARP-1 produce disminución de NAD^+ y almacenes de energía, culminando en la disfunción celular y necrosis. Este mecanismo de suicidio celular se ha implicado en el mecanismo patógeno del accidente cerebrovascular, isquemia de miocardio, diabetes, disfunción cardiovascular asociada con la diabetes, choque, lesión del sistema nervioso central traumática, artritis, colitis, encefalomiелitis alérgica y varias otras formas de inflamación. Tiene interés especial la potenciación por PARP-1 de la transcripción mediada por el factor nuclear κB , que tiene una función central en la expresión de citoquinas inflamatorias, quimioquinas y mediadores inflamatorios.

La presente invención se refiere a derivados de isoquinolin-1(2H)-ona sustituidos que inhiben selectivamente la actividad de la poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP-1 con respecto a la poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP-2. Los compuestos descritos en la presente memoria son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer y en enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso e inflamación.

En un estudio sobre heterociclos de nitrógeno en *the Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (1977), (9), 959-65, se describen 3-fenil-1(2H)-isoquinolinonas. Se describen isoquinolin-1(2H)-onas con actividad farmacológica en *Science of Synthesis* (2005), 15, 839-906. Algunas solicitudes de patente describen derivados de isoquinolina para el tratamiento del glaucoma, EP389995, y de la arteriosclerosis e hiperlipoproteinemia, EP591937. El documento WO2002090334 en nombre de KUDOS PHARM describe derivados de isoquinolina usados para inhibir la actividad de la PARP. El documento WO2008092292 describe un método de tratamiento de afección patológica asociada con un receptor de melatonina, usando (2H)-isoquinolinonas sustituidas en 2.

La presente invención proporciona nuevas 1(2H)-isoquinolinonas que están provistas de actividad de inhibición selectiva de PARP-1 con respecto a PARP-2 y, por lo tanto, son útiles en la terapia del cáncer, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso e inflamación.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



en donde

L es un alquilo C_2-C_6 lineal o ramificado, o, incluyendo el átomo de nitrógeno al que está unido, un heterociclilo; R y R_1 son independientemente hidrógeno, un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, arilo o grupo COR_5 , o considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son COR_5 ;

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, átomo de halógeno, nitro, COR_5 , NR_6R_7 , o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

R_4 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 y ariloxi;

R_5 es OR_8 , un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o arilo;

R_6 y R_7 son átomos de hidrógeno;

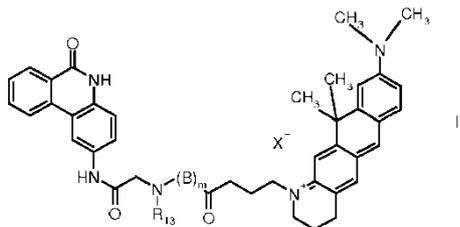
R_8 es un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente descripción describe también un método de cribado para la identificación de compuestos capaces de unirse a varias proteínas PRAP, así como sondas usadas en dicho método.

Dicho método de cribado incluye las etapas de:

- 5 a) proporcionar una mezcla de reacción que contiene:
la isoforma de la proteína PARP que se está investigando,
un compuesto de fórmula (II):



- 10 en donde R_{13} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, B es grupo $(CH_2)_n-NH$ en donde n es de 2 a 6; m es 0 o 1 y X^- es un contraión, y

diluciones seriadas del compuesto de ensayo;

- b) comparar la señal de polarización generada en ausencia del compuesto de ensayo con la generada en presencia de diferentes concentraciones del compuesto de ensayo, y
15 c) evaluar la capacidad del compuesto de ensayo para desplazar al compuesto de fórmula (II) como se ha definido antes, indicado por un menor nivel de polarización de fluorescencia.

La presente invención proporciona métodos para sintetizar los derivados de isoquinolin-1(2H)-ona de fórmula (I) como se ha definido antes mediante un procedimiento que consiste en transformaciones sintéticas convencionales.

- 20 Como se ha expuesto antes, los autores de la invención han descubierto que los compuestos de fórmula (I) como se han definido antes, son inhibidores potentes y selectivos de PARP-1 con respecto a PARP-2 y por lo tanto son útiles en el tratamiento del cáncer, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso y para terapia antiinflamatoria. Por lo tanto, la presente descripción también describe métodos para tratar enfermedades mediadas por la proteína PARP-1.

- 25 Un método preferido descrito por la presente descripción es tratar una enfermedad mediada por la proteína PARP-1 seleccionada del grupo que consiste en cáncer, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso e inflamación.

- 30 Otro método preferido descrito por la presente descripción es para tratar tipos específicos de cáncer que incluyen pero no se limitan a: carcinoma tal como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, que incluye cáncer del pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel, que incluye carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de línea linfocítica que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de célula pilosa y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de línea mieloide, que incluyen leucemias mieloides aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

- 35 Otro método preferido descrito por la presente descripción es para tratar tipos específicos de enfermedades cardiovasculares que incluyen pero no se limitan a: lesión miocárdica por reperfusión, miocardiopatía, disfunción cardiovascular diabética. Otro método preferido descrito por la presente descripción es para tratar tipos específicos de lesiones del sistema nervioso central que incluyen, pero no se limitan a accidente cerebrovascular, lesión cerebral y trastornos neurodegenerativos.

- 40 La presente descripción describe además un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con terapia de radiación o régimen de quimioterapia para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer. Además, la descripción describe un método para inhibir selectivamente la actividad de la proteína PARP-1 que comprende poner en contacto dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

45

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa de matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes de receptor del anti-factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de otros cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

10 Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o más agentes quimioterapéuticos, como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer.

15 En otro aspecto más la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes, para usar como un medicamento.

20 Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable el mismo, como se ha definido antes, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína PARP-1, preferiblemente cáncer, enfermedades cardiovasculares, lesión e inflamación del sistema nervioso.

La presente invención también proporciona métodos para sintetizar los derivados sustituidos de fórmula (I) preparados mediante un procedimiento que consiste en transformaciones sintéticas convencionales.

25 Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, que incluyen enantiómeros y diastereómeros, está previsto que estén cubiertos en esta memoria. Los compuestos que contienen un centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede usarse solo. En casos en que los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como trans (E) están en el alcance de esta invención.

30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de los compuestos de fórmula (I) se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos precursores. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, perclórico, y similares, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ascórbico, trifluoroacético, propiónico, glicólico, (D) o (L) láctico, (D) o (L) málico, oxálico, fumárico, maleico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzoico, p-toluenosulfónico, salicílico, cinámico, mandélico, tartárico, cítrico, succínico, isetiónico y malónico.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también incluyen las sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

La expresión "proteína PARP" abarca proteínas naturales de longitud entera así como fragmentos de las mismas.

40 Salvo que se especifique de otra forma, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) por sí mismos, así como a cualquiera de sus composiciones farmacéuticas o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprende, la presente invención incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

45 En casos en donde los compuestos pueden existir en formas tautómeras, tal como tautómeros cetona-enólicos, cada forma tautómera se contempla como que está incluida en esta invención existan en equilibrio o predominantemente en una forma. Con el término átomo de "halógeno" se propone un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con la expresión "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado", se propone cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

50 Con la expresión "alqueno C₂-C₆" se propone una cadena de hidrocarburo C₂-C₆ alifática que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1 o 2-butenilo y similares.

Con la expresión "alquino C₂-C₆" se propone una cadena de hidrocarburo C₂-C₆ alifática que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1 o 2-butinilo y similares.

Con la expresión "cicloalquilo C₃-C₇" se propone, a menos que se proporcione otra cosa, un anillo monocíclico todo de carbono de 3 a 7 miembros, que puede contener uno o más dobles enlaces pero no tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

- 5 Con el término "heterociclilo" se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 8 miembros, donde uno o más átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo son, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.
- 10 El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono, bi o poli-carbocíclico con de 1 a 4 sistemas anulares, opcionalmente además condensados o unidos los unos a los otros por enlaces sencillos, en donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", en donde el término "aromático" se refiere a un sistema de enlace de electrones π completamente conjugado. Ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo son grupos fenilo, α - o β -naftilo o bifenilo.
- 15 El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 8 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo de heteroarilo puede opcionalmente estar adicionalmente condensado o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilos son, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, benzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo; benzopiranilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.
- 20

- De acuerdo con la presente invención y salvo que se proporcione otra cosa, algunos de, los grupos L, R-R₈ anteriores, pueden estar opcionalmente sustituidos, en cualquiera de sus posiciones libres, con uno o más grupos, por ejemplo, de 1 a 6 grupos, independientemente seleccionados de: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heterociciloxilo, metilendioxi, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, cicloalquenoiloxilo, heterocicilcarboniloxilo, alquilidenaminooxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, heterocicilalquiloalcoxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil-alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato. A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar adicionalmente sustituido por uno o más de los grupos mencionados anteriormente.
- 25
- 30
- 35

Preferiblemente, dichos sustituyentes se seleccionan de halógeno, COR₅, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxilo, en donde R₅ es como se ha definido antes.

- 40 Con la expresión "alquilo polifluorado" o "alcoxi polifluorado" se propone cualquiera de los grupos alquilo o alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado que están sustituidos con más de un átomo de flúor tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxilo y similares.

Con el término "hidroxialquilo" se propone cualquiera de los alquilos C₁-C₆ anteriores, que portan un grupo hidroxilo tal como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

- 45 Por todo lo anterior, está claro para el experto en la técnica que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto tal como, por ejemplo, arilamino tiene que considerarse como construido convencionalmente por las partes de las que deriva, por ejemplo, por un grupo amino que está además sustituido por arilo, en donde arilo es como se ha definido antes.

- 50 Asimismo, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterocicilcarbonilo, heterocicilcarbonilamino, cicloalquiloalcoxycarbonilo y similares, incluyen grupos en donde los restos alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₇ y heterociclilo son como se han definido antes.

- Preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se han definido antes, caracterizados porque R y R₁ son independientemente átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o grupo COR₅, o considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son COR₅; y
- 55

R₅ es un un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más preferiblemente, se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se han definido antes, caracterizados porque L es un grupo alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado, o incluyendo el átomo de nitrógeno al que está unido, un heterociclilo;

5 R y R₁ son independientemente átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o grupo COR₅, o considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o pirrolilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son COR₅;

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, átomo de cloro, flúor, un nitro, amino, COR₅, o un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

10 R₄ es un grupo fenilo o tienilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ y ariloxi;

R₅ es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se citan a continuación compuestos específicamente preferidos de la presente invención:

1. 4-(2-Amino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
- 15 2. N-[2-(1-Oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-etil]-acetamida,
3. 4-(3-Amino-propoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
4. N-[3-(1-Oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-propil]-acetamida,
5. 3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
6. 3-fenil-4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
- 20 7. 4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
8. N-[3-(1-Oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-propil]-benzamida,
9. 3-(3-Metoxi-fenil)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
10. 3-(3-Metoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
11. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
- 25 12. 4-(3-Metilamino-propoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
13. 3-Fenil-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
14. 3-Fenil-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
15. 3-Fenil-4-(3-pirrol-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
16. 4-(2-Metilamino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
- 30 17. 4-(2-Dimetilamino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
18. 4-(3-Dietilamino-propoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
19. 4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
20. 4-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
21. 3-Fenil-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
- 35 22. 4-(4-Amino-butoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
23. 3-(4-Metoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
24. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
25. 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
26. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-hidroxifetil)-2H-isoquinolin-1-ona,

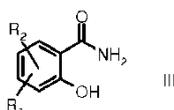
27. 3-(4-idroxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
28. 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-idroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
29. 4-(2-Amino-etoxi)-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona,
30. 7-Acetil-3-fenil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
5 31. 6-Nitro-3-fenil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
32. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-idroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
33. 3-(3-Idroxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
34. 6-Nitro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
35. 7-Nitro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
10 36. 7-Amino-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
37. 7-Cloro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
38. 7-Fluoro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
39. 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
40. 6-Amino-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
15 41. 6-Cloro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
42. 6-Fluoro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
43. 7-Fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
44. 3-(3-Cloro-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
45. 7-Fluoro-3-(3-idroxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
20 46. 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
47. 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-idroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
48. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
49. 4-(2-Amino-etoxi)-5-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
50. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
25 51. 3-Fenil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
52. 4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
53. 3-Fenil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
54. 4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
55. 5-Metil-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
30 56. 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-5-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona
57. 7-Fluoro-5-metil-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
58. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
59. 3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
60. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
35 61. 3-(3-Cloro-fenil)-7-fluoro-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
62. 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
63. 7-Fluoro-3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

64. 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 65. 7-Fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 66. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 67. 3-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-7-fluoro-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 68. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 69. 3-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-7-fluoro-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 70. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 71. 3-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 72. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 10 73. 3-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 74. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 75. 3-(3-Metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 76. 4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 77. 3-(4-Metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 15 78. 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-fenoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
 79. 7-Fluoro-3-(4-fenoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 80. 4-(2-Amino-etoxi)-3-bencil-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 81. 3-Bencil-7-fluoro-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 82. 4-(2-Amino-etoxi)-8-fluoro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 20 83. 8-Fluoro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 84. 4-[2-(Dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1 (2H)-ona,
 85. 7-Fluoro-3-fenil-4-(piperidin-4-iloxi)isoquinolin-1(2H)-ona,
 86. Hidrocloruro de la 4-(3-aminopropoxi)-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona,
 87. 4-[3-(Bencilamino)propoxi]-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona,
 25 88. 4-[2-(Dietilamino)etoxi]-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona,
 89. 7-Fluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona y
 90. 7-Fluoro-3-fenil-4-[2-(fenilamino)etoxi]isoquinolin-1(2H)-ona.

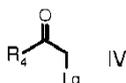
La presente invención también proporciona procedimientos para preparar compuestos de fórmula (I) como se han definido antes. Por consiguiente, un procedimiento de la presente invención comprende las siguientes etapas:

30 o bien

etapa 1) alquilación de un compuesto de fórmula (III):

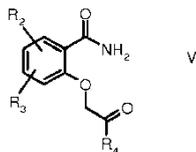


en donde R_2 y R_3 are como se han definido antes, con un compuesto de fórmula (IV):



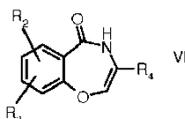
en donde R₄ es como se han definido antes y Lg representa un grupo lábil adecuado;

etapa 2) ciclación por deshidratación del compuesto de fórmula (V) resultante:

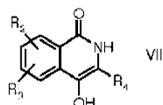


en donde R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes;

5 etapa 3) transposición del compuesto de fórmula (VI) resultante:



en donde R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes, para así obtener un compuesto de fórmula (VII):



en donde R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes;

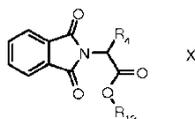
10 o

etapa 4) reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (IX):



en donde R₄ es como se ha definido antes y R₁₂ es un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo aril-alquilo(C₁-C₆);

etapa 3a) transposición del compuesto de fórmula (X) resultante:

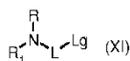


15 en donde R₄ y R₁₂ son como se han definido antes, para así obtener un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido antes, en donde R₂ y R₃ son ambos átomos de hidrógeno;

y

etapa 5) alquilación de un compuesto de fórmula (VII) como se han definido antes con

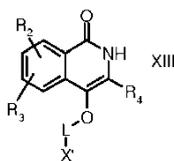
20 o bien un compuesto de fórmula (XI):



en donde R, R₁, L y Lg son como se han definido antes, para así obtener un compuesto de fórmula (I) como se han definido antes;

25 o con un compuesto de fórmula (XII) X'-L-Lg en donde L es un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, Lg es como se ha definido antes y X' representa un grupo lábil adecuado o un grupo que se puede convertir en un grupo lábil adecuado;

etapa 6) reacción del compuesto de fórmula (XIII) resultante:

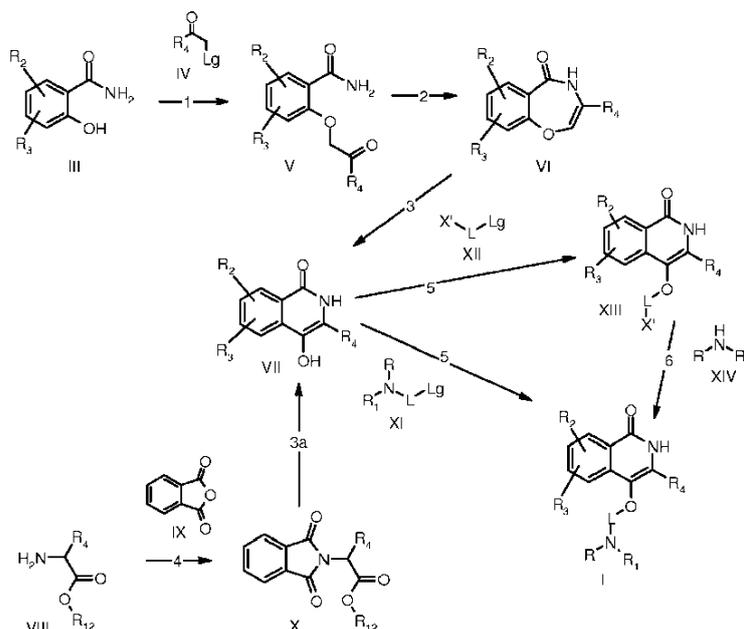


en donde R₂, R₃, R₄ y X' son como se han definido antes, L es un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, con un compuesto de fórmula (XIV): R-NH-R₁ en donde R y R₁ son como se han definido antes, para así obtener un compuesto de fórmula (I) como se han definido antes.

- 5 Si fuera necesario o se quisiera, el procedimiento comprende convertir un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) por reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en un compuesto libre de fórmula (I).
- 10 Las reacciones químicas conocidas para posibles conversiones de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (XIII) en un compuesto diferente de fórmula (I) o fórmula (XIII) son, por ejemplo:
- Conversión A) Desprotección, si es necesario, de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, cuando R y/o R₁ contienen un grupo protector, de modo que se obtenga el correspondiente compuesto no protegido de fórmula (I) como se han definido antes.
- 15 Conversión B) Conversión de un compuesto de fórmula (I) como se han definido antes, en donde R₄ es un arilo o heteroarilo, sustituido en cualquiera de las posiciones libres del anillo con -OR₁₂, en donde R₁₂ es como se ha definido antes, en un compuesto de fórmula (I) como se han definido antes, en donde R₄ es un arilo o heteroarilo, sustituido en cualquiera de las posiciones libres con -OH.
- Conversión C) Conversión de un compuesto de fórmula (I) como se han definido antes, en donde R₂ o R₃ es un grupo nitro, en un compuesto de fórmula (I) como se han definido antes, en donde R₂ o R₃ es un grupo amino.
- 20 Conversión D) Conversión de un compuesto de fórmula (I) como se han definido antes, en donde R₂ o R₃ es un grupo amino, en un compuesto de fórmula (I) como se han definido antes, en donde R₂ o R₃ es un átomo de halógeno tal como Cl, Br, F o I, a través del correspondiente derivado diazo.
- Conversión E) Conversión de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, en donde R y/o R₁ son átomos de hidrógeno, en un compuesto de fórmula (I) en donde R y R₁ son como se han definido antes pero no COR₅ o ambos átomos de hidrógeno. Conversión F) Conversión de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, en donde R y/o R₁ son átomos de hidrógeno, en un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, en donde R o R₁ es COR₅ en donde R₅ es como se ha definido antes. Conversión G) Conversión de un compuesto de fórmula (XIII) como se ha definido antes, en otro compuesto de fórmula (XIII) por los procedimientos descritos en las conversiones A a D, o por conversión del grupo X' en un grupo lábil adecuado.
- 25
- 30 Todos los procedimientos anteriores son procedimientos análogos que se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos y en condiciones adecuadas conocidas en la técnica.

El siguiente esquema 1 ilustra la secuencia de etapas del procedimiento de acuerdo con la presente invención.

ESQUEMA 1



De acuerdo con la etapa 1 del procedimiento, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III), como se ha definido antes, con un compuesto de fórmula (IV), en donde Lg es un grupo lábil tal como halógeno como bromo, cloro o yodo, p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, hidróxido de sodio o potasio, trietilamina, diisopropilamina y similares, en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano y similares, a una temperatura en el intervalo de 0°C a temperatura de reflujo, para así obtener un compuesto de fórmula (V), como se ha definido antes.

5

De acuerdo con la etapa 2 del procedimiento, un compuesto de fórmula (V), como se ha definido antes, se calienta a reflujo en un aparato adecuado para la separación continua de agua, en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, y similares, en disolventes tales como acetato de etilo, benceno, tolueno, xileno y similares, para dar así un compuesto de fórmula (VI), como se ha definido antes. La ciclación con deshidratación se puede llevar a cabo como se describe en Wang, S. et al, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 2367-2370.

10

De acuerdo con la etapa 3 del procedimiento, un compuesto de fórmula (VI), como se han definido antes, se calienta en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano y similares, en presencia de una base, tal como hidruro sódico, amiduro sódico y similares, en una atmósfera inerte, para dar un compuesto de fórmula (VII), como se ha definido antes. La transposición se puede llevar a cabo como se describe en Schenker, K. *Helv. Chim. Acta* 1968, 51, 413-21; o en Wang, S. et al., *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 2367-2370.

15

20

De acuerdo con la etapa 4 del procedimiento, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII), como se han definido antes, usado como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida en un enantiómero, o como enantiómero individual, solo con un compuesto de fórmula (IX) como se han definido antes, con irradiaciones de microondas, para dar un compuesto de fórmula (X), como se han definido antes, como se describe en Peukert, S. et al., *Synthesis* 2005, 9, 1550-1554.

25

De acuerdo con la etapa 3a del procedimiento, el tratamiento del compuesto (X) resultante, como se han definido antes, obtenido en la etapa 4 como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida en un enantiómero, o como enantiómero individual, con una base, tal como metóxido sódico, etóxido sódico y similares, en un disolvente tal como metanol, etanol a temperatura de reflujo, dio como resultado la formación de un compuesto (VII), como se han definido antes. La transposición se puede llevar a cabo como se describe en Peukert, S. et al. *Synthesis* 2005, 9, 1550-1554.

30

De acuerdo con la etapa 5 del procedimiento, un compuesto de fórmula (VII), como se han definido antes, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XI), como se ha definido antes, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, diisopropilamina, piridina, hidruro sódico o potásico y similares, en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano y similares, a una temperatura en el intervalo de 0°C a temperatura de reflujo para dar un compuesto de fórmula (I), como se ha definido antes. Cuando Lg es bromo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente en N,N-

35

dimetilacetamida como disolvente, usando carbonato de cesio como base. Cuando Lg es cloro, se añade yoduro potásico y la reacción se lleva a cabo preferiblemente con irradiación de microondas usando carbonato potásico como base y metanol como disolvente.

5 Un compuesto de fórmula (VII), como se ha definido antes, también se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XII), como se ha definido antes, en donde Lg y X' son como se han definido antes, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidruro de sodio o potasio y similares, en un disolvente tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano y similares, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura de reflujo para dar un compuesto de fórmula (XIII), como se ha definido antes.

10 De acuerdo con la etapa 6 del procedimiento, un compuesto de fórmula (XIII), como se ha definido antes, se hace reaccionar después con un compuesto de fórmula (XIV), como se ha definido antes, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, dioxano, metanol, etanol o N,N-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura de reflujo, o alternativamente, usando condiciones de microondas, para dar un compuesto de fórmula (I), como se ha definido antes. De acuerdo con la conversión A del procedimiento, cuando R o R₁ en un compuesto de fórmula (I) contiene grupos protectores de nitrógeno, tales como grupos protectores terc-butoxicarbonilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo, se puede obtener un compuesto de fórmula (I) diferente como se ha definido antes, eliminando estos grupos protectores en condiciones ácidas, preferiblemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, trifluoroacético o metanosulfónico, tribromuro de boro o tricloruro de aluminio, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dicloroetano, dioxano, un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

25 Cuando R o R₁ en un compuesto de fórmula (I) contiene grupos protectores de nitrógeno tales como benciloxicarbonilo y similares, se puede obtener un compuesto de fórmula (I) diferente como se ha definido antes, eliminando estos grupos protectores en condiciones reductoras, tales como, por ejemplo, en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, en un disolvente adecuado tal como etanol, metanol, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos. El catalizador normalmente es un metal, los más a menudo un derivado de paladio, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, hidróxido de paladio o negro de paladio. Cuando R o R₁ en un compuesto de fórmula (I) contiene grupos protectores de nitrógeno, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo y similares, se puede obtener un compuesto de fórmula (I) diferente como se ha definido antes, eliminando estos grupos protectores en condiciones básicas, tales como, por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, hidróxido de sodio, potasio o bario, hidrazina, piperidina, morfolina y similares, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, agua, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

35 De acuerdo con la conversión B del procedimiento, un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, en donde R₄ es un grupo arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C₁-C₆) sustituido en cualquiera de las posiciones libres del anillo con -OR₁₂, en donde R₁₂ es como se ha definido antes, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) diferente en donde R₄ es un grupo arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C₁-C₆) sustituido en cualquiera de las posiciones libres del anillo con -OH, usando un ácido, tal como ácido bromhídrico, tribromuro de boro, cloruro de aluminio y similares, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, ácido acético, anhídrido acético y similares, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura de reflujo.

40 De acuerdo con la conversión C del procedimiento, un compuesto de fórmula (I) como se han definido antes, en donde R₂ o R₃ es un grupo nitro, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) diferente en donde R₂ o R₃ es un grupo amino, por reacción con un agente de reducción adecuado, tal como hidrógeno molecular, ciclohexeno, ciclohexadieno, ácido fórmico, formiato amónico y similares, en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como, por ejemplo paladio sobre carbón, hidróxido de paladio, negro de paladio, Ni Raney y similares, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, dioxano y similares, en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo. Alternativamente, esta conversión se puede llevar a cabo con metales tales como estaño, hierro, cinc y similares, en presencia de un ácido prótico, tal como ácido clorhídrico, acético y similares, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

45 De acuerdo con la conversión D del procedimiento, un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, en donde R₂ o R₃ es un grupo amino, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) diferente en donde R₂ o R₃ es un halógeno, tal como átomo de cloro o bromo, por reacción con nitrito de alquilo y cloruro de cobre(II) o bromuro de cobre(II) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura ambiente. Alternativamente, se puede llevar a cabo la misma conversión usando nitrito de sodio o potasio y cloruro de cobre(I) o bromuro de cobre(I) en presencia de ácido clorhídrico o bromhídrico, en un intervalo de temperatura de 0°C to temperatura ambiente. Además, un compuesto de fórmula (I), como se ha definido antes, en donde R₂ o R₃ es un grupo NH₂, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) diferente en

donde R₂ o R₃ es flúor, por reacción con tetrafluoroborato de nitrosonio, en un disolvente tal como o-diclorobenceno, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura de reflujo. Alternativamente, se puede llevar a cabo la misma conversión con nitrito de alquilo y trifluoruro de boro en un disolvente tal como o-diclorobenceno, o con tetrafluoruro de silicio en diclorometano, o con nitrito de sodio o potasio y complejo de fluoruro de hidrógeno-piridina, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura de reflujo.

De acuerdo con la conversión E del procedimiento, un compuesto de fórmula (I), en donde R y/o R₁ son átomo(s) de hidrógeno, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) diferente, en donde R y R₁ son como se han definido antes pero no COR₅ o ambos átomos de hidrógeno, haciendo reaccionar el material de partida con el aldehído o cetona adecuado, en presencia de un agente de reducción, tal como triacetoxiborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico, cinc, opcionalmente en presencia de ácido prótico, tal como ácido clorhídrico, acético, trifluoroacético, fórmico, y similares, o en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de cinc, bromuro de cinc, cloruro de estaño(IV), cloruro de titanio(IV), trifluoruro de boro y similares, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético, N,N-dimetilformamida y similares, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura ambiente. Alternativamente, la conversión se puede llevar a cabo usando derivados de R o R₁ adecuados, tales como el correspondiente yoduro, bromuro, cloruro, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y similares, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura de reflujo.

De acuerdo con la conversión F del procedimiento, un compuesto de fórmula (I), como se ha definido antes, en donde R y/o R₁ son átomos de hidrógeno, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) diferente, en donde R y/o R₁ es COR₅, por reacción con R₅COCl, en donde R₅ es como se ha definido antes, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano y similares, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura de reflujo. Alternativamente, la conversión se puede llevar a cabo por reacción con un compuesto de fórmula R₅COOH, en donde R₅ es como se ha definido antes, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como un cloroformiato de alquilo, una carbodiimida adecuada, tal como, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares, opcionalmente en presencia de HOBt (1-hidroxibenzotriazol), u otros agentes de acoplamiento, tales como, por ejemplo carbonildiimidazol, BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), y similares, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-N,N-dimetilaminopiridina y similares, carbonato de sodio o potasio, en un disolvente tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo y similares, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura de reflujo. De acuerdo con la conversión G del procedimiento, un compuesto de fórmula (XIII), como se ha definido antes, en donde X' es un OH, se puede convertir en un compuesto de fórmula (XIII) diferente, en donde X' es un grupo lábil diferente. Esta transformación se puede lograr en presencia de un sistema de halogenación adecuado, tal como I₂/Ph₃P o CBr₄ con imidazol, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo y similares, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura de reflujo. Todos los procedimientos anteriores son procedimientos análogos que se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos y en condiciones adecuadas conocidas en la técnica, como se describe, por ejemplo, en: Smith, Michael - *March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure* - 6ª Edición, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 2007.

Cualquiera de los productos intermedios de los procedimientos descritos antes, se puede convertir en un producto intermedio diferente trabajando de una forma análoga como en cualquier reacción de conversión descrita antes aquí.

A partir de todo lo anterior, está claro para el experto en la técnica que cualquier compuesto de fórmula (I) que lleve un grupo funcional, que se puede posteriormente transformar en otro grupo funcional, trabajando de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, conduciendo así a otros compuestos de fórmula (I), se pretende que esté comprendido dentro del alcance de la presente invención. Según cualquier variante del procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), los materiales de partida y cualquier otro reactivo se conocen o se preparan fácilmente según métodos conocidos. Los compuestos de fórmula (III), (IV), (VIII), (IX), (XI) y (XII) están disponibles en el comercio, o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.

A partir de todo lo anterior, está claro para el experto en la técnica, que cuando se preparan compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las variantes del procedimiento mencionadas antes, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o sus productos intermedios que puedan dar lugar a reacciones secundarias indeseadas, deben protegerse adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales. Igualmente, la conversión de estos últimos en los compuestos no protegidos, se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos descritos, por ejemplo, en: Greene, Theodora W. y Wuts, Peter G.M. - *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1999.

Como se apreciará fácilmente, si los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento descrito antes, se obtienen como una mezcla de isómeros, su separación usando técnicas convencionales, en los isómeros individuales de fórmula (I), está dentro del alcance de la presente invención.

Las técnicas convencionales para la resolución de racemato incluyen, por ejemplo, la cristalización de separación de derivados de sales diastereoisómeras o HPLC quiral preparativa, y similares. Métodos generales de separación de compuestos que contienen uno o más centros asimétricos se recogen, por ejemplo, en Jacques, Jean; Collet, Andre; Wilen, Samuel H.,- *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1981.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención también se pueden preparar de acuerdo con técnicas de química combinatoria ampliamente conocidas en la técnica, por ejemplo, llevando a cabo las reacciones mencionadas antes entre productos intermedios de una forma en paralelo y/o en serie, y trabajando en condiciones de síntesis en fase sólida (SPS).

Como se ha expuesto antes, las sondas usadas en el método de cribado son los compuestos de fórmula (II) como se han definido antes. Preferiblemente, las sondas de fórmula (II) como se han definido antes, se caracterizan porque el contraión representado por X^- es un perclorato, trifluoroacetato y similares, R_{13} es un átomo de hidrógeno o metilo, m es 0 o 1; cuando m es 1, n es preferiblemente 6; más preferiblemente X^- es trifluoroacetato.

Los compuestos de fórmula (II), como se han definido antes, son sondas muy eficaces en la unión a las proteínas PRAP, abarcando tanto proteínas naturales de longitud entera como fragmentos de las mismas.

La señal de polarización se puede medir, p. ej., mediante un lector de placa tal como Sapphire2 (Tecan). La capacidad de desplazamiento del compuesto de ensayo está en correlación con la afinidad del compuesto por el bolsillo de NAD^+ de la enzima. La constante de afinidad de unión (KD) y las CD_{50} de los compuestos de ensayo se pueden determinar como se explica en la sección de ejemplos.

El ensayo de la invención se basa en el uso de sondas de compuestos de fórmula (II), como se han definido antes, que proporcionan la señal fluorescente.

Los compuestos de fórmula (II) preferidos como se han definido antes, son:

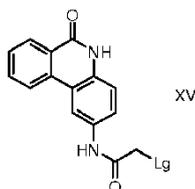
P1 trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-(3-{metil-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-carbamoil}-propil)-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio;

P2 trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(3-[[[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino]-propilcarbamoil]-propil)-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio y

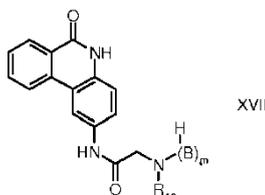
P3 trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(6-[[[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino]-hexilcarbamoil]-propil)-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio.

La presente descripción también describe un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II), como se ha definido antes, cuyo procedimiento comprende:

etapa i) o bien reacción de un compuesto de fórmula (XV):

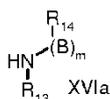


en donde Lg es como se ha definido antes, con un compuesto de fórmula (XVI) $R_{13}-NH_2$, en donde R_{13} es como se ha definido antes, para dar un compuesto de fórmula (XVII):



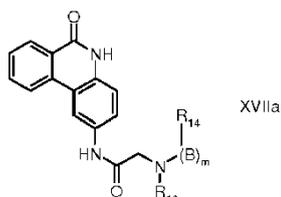
en donde R_{13} y B son como se han definido antes y m es 0;

o etapa i_a) reacción de un compuesto de fórmula (XV), como se han definido antes, con un compuesto de fórmula (XVIa):



en donde R_{13} y B son como se han definido antes, m es 1 y R_{14} es átomo de hidrógeno, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo o similares; y

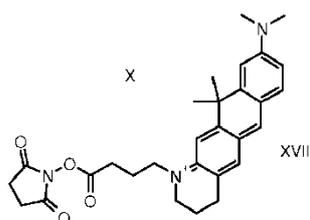
etapa i_b) conversión, si es necesario, del compuesto de fórmula (XVIIa) resultante:



5

en donde R_{13} y B son como se han definido antes, m es 1 y R_{14} es un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo o similares, en un compuesto de fórmula (XVII) en donde R_{14} es átomo de hidrógeno;

10 etapa ii) acoplamiento del compuesto de fórmula (XVII) resultante, como se ha definido antes, con un compuesto de fórmula (XVIII):

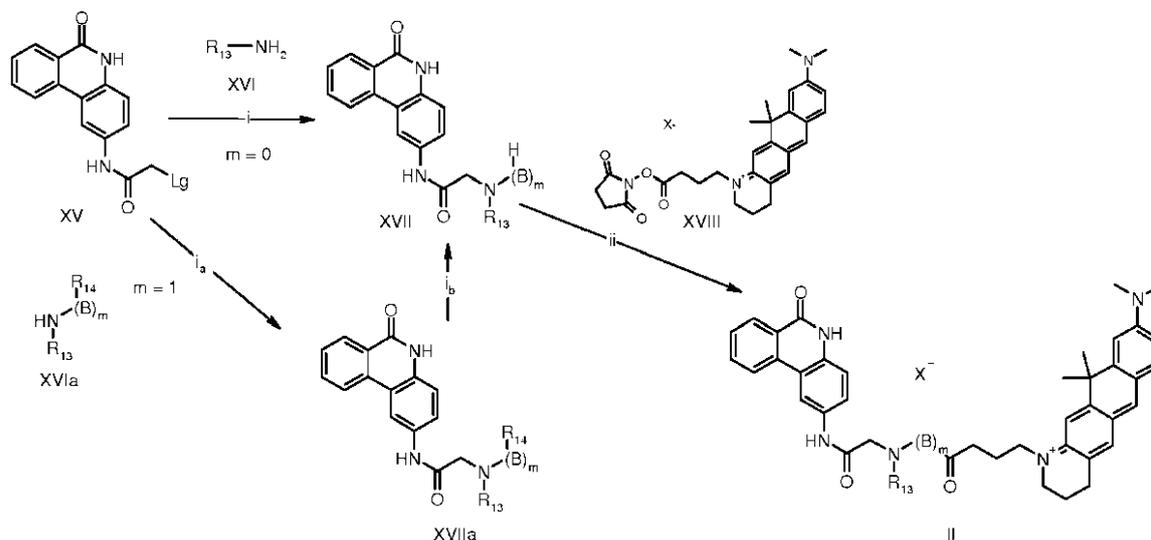


en donde X^- es como se ha definido antes, para así obtener el compuesto de fórmula (II) final como se ha definido antes; y, si es necesario, conversión de un compuesto de fórmula (II) en otro compuesto de fórmula (II) en donde X^- es diferente.

15 El compuesto de fórmula (XV) de partida, se puede preparar como se ha descrito ampliamente, véase, por ejemplo, el documento WO 2001042219; los compuestos de fórmula (XVIII) se describen en Cha, J. H. et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 7513-7516 y el resto fluorescente ATTO 610, activado en su forma de éster de NHS, está disponible en el comercio (ATTO-TEC GmbH, Siegen, Alemania).

20 El siguiente esquema 2 muestra la preparación de compuestos de fórmula (II), en donde R_{13} , R_{14} , B y m tienen los significados definidos antes.

ESQUEMA 2



De acuerdo con las etapas i_1 y i_2 del procedimiento, un compuesto de fórmula (XV), como se ha definido antes, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVI) o (XVIa), como se han definido antes, en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, diisopropilamina, piridina y similares, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, dioxano, metanol, etanol o N,N-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura de reflujo para dar, partiendo del compuesto (XVI), como se ha definido antes, un compuesto de fórmula (XVII), como se ha definido antes o, partiendo del compuesto (XVIa), como se ha definido antes, un compuesto de fórmula (XVIIa), como se ha definido antes.

De acuerdo con la etapa i_3 del procedimiento, un compuesto de fórmula (XVIIa), en donde $m = 1$, R_{14} es un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo o similares, se convierte en un compuesto de fórmula (XVI), como se ha definido antes, eliminando el correspondiente grupo protector de nitrógeno. En particular, grupos protectores, tales como terc-butoxicarbonilo y similares, se pueden eliminar en condiciones ácidas, preferiblemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dicloroetano, dioxano, un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo. Grupos protectores, como el benciloxicarbonilo y similares, se pueden eliminar con un agente de reducción adecuado, tal como hidrógeno molecular, ciclohexeno, ciclohexadieno, ácido fórmico, formiato amónico y similares en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, hidróxido de paladio, negro de paladio, Ni Raney y similares, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, dioxano y similares, en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo. Grupos protectores tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo y similares, se puede eliminar en condiciones básicas tales como, por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, hidróxido de sodio, potasio o bario, hidrazina, piperidina, morfolina y similares, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, agua, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

De acuerdo con la etapa ii del procedimiento, un compuesto de fórmula (XVII), como se ha definido antes, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVIII) en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina y similares, en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, en un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura ambiente, para así obtener los compuestos de fórmula (II) deseados.

30 Farmacología

Las potencias de los compuestos se evaluaron midiendo la inhibición de la formación de cadenas de poli-(ADP-ribosa) (PAR) como un marcador para la inhibición de PARP-1.

La PARP-1 es una polimerasa inducida por daño al ADN que cataliza la escisión del NAD^+ en nicotinamida y ADP-ribosa y después usa esta última para sintetizar polímeros de tipo ácido nucleico ramificados [poli-(ADP-ribosa)]. In vivo, la proteína de poli-(ADP-ribosilado) más abundante es la propia PARP-1, seguido de histonas. La PARP-1 es responsable de 90% de su actividad inducida por daño al ADN, mientras que el 10% restante se debe a la PARP-2.

Las formas cortas y abreviaturas usadas en la presente memoria tienen el siguiente significado:

PAR (poli-(ADP-ribosa))

MEM (Medio esencial mínimo)

40 FCS (Suero de ternero fetal)

FBS (Suero bovino fetal)

PBS (Disolución salina tamponada con fosfato).

LC-MS (Cromatografía de Líquidos-Espectrometría de masas)

HPLC (Cromatografía de líquidos de alto rendimiento)

45 CD_{50} (La mitad de la concentración de desplazamiento máxima)

CI_{50} (La mitad de la concentración inhibidora máxima)

DE (Desviación estándar)

Ensayo celular

50 La actividad celular de los inhibidores de PARP-1 se evaluó midiendo la inhibición de la formación de PAR inducida por peróxido de hidrógeno en células HeLa (ECACC). Los niveles de PAR celular se midieron por inmunocitoquímica, y se cuantificaron usando un instrumento ArrayScan vTi (Cellomics Thermo Scientific).

Los estudios se realizaron como sigue: Se sembraron 6000 células/pocillo en placas de 96 pocillos (Perkin Elmer) en MEM/FCS al 10% y se incubaron durante 24 horas a 37°C, 5% de dióxido de carbono. Después se añadieron los compuestos de ensayo a la concentración requerida durante 30 min. Después se indujo el daño al ADN añadiendo peróxido de hidrógeno en una concentración 0,1 mM durante 15 min. Las curvas de concentración se prepararon en MEM/FCS al 10% a partir de disoluciones madre del compuesto en DMSO y la concentración final de DMSO era 0,002% (v/v). Se prepararon pocillos por duplicado para cada punto de concentración con la concentración del compuesto típica de 20 µM y dilución seriada 1:3. Las placas se secaron y se fijaron añadiendo disolución fría de metanol/acetona (70:30) durante 15 min a temperatura ambiente, se aspiró la disolución de fijación y los pocillos se secaron al aire durante 5 min y después se deshidrataron en PBS. Los sitios de unión no específica se bloquearon incubando los pocillos durante 30 min en PBS que contenía FBS al 5% (p/v), tween 20 al 0,05%. Después los pocillos se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS que contenía anticuerpos monoclonal de ratón anti-PAR (Anti-PAR, Mouse mAb 10H, Tulip Cat N° 1020) diluido 1:200 en disolución de bloqueo. Después de 3 lavados en PBS, los pocillos se incubaron en PBS (p/v), FBS al 5%, Tween20 al 0,05%, que contenía anticuerpo secundario de cabra anti-IgG de ratón conjugado con Cy2 2 µg/ml (Amersham Pharmacia Biotech N° cat. PA 42002) (máximo de absorción 489 nm, máximo de fluorescencia 506 nm) y DAPI 1 µg/ml (máximo de absorción 359 nm, máximo de fluorescencia 461 nm) (dilactato de 4',6-diamidino-2-fenilindol) (Sigma N° cat. D9564), un colorante muy sensible para la tinción de ácidos nucleicos. Después de lavar 3 veces adicionales en PBS, la inmunorreactividad de PAR celular se evaluó usando el instrumento ArrayScan vTi, con un objetivo Zeiss 10X 0,5 N.A., y aplicando el algoritmo Citotoxicidad.V3 (Cellomics/Thermo Fisher) con un filtro XF100. Al menos 10 campos, que corresponden a al menos 900 células, se leyeron para cada pocillo. Los valores CI_{50} representan la concentración de compuesto a la que la señal de PAR celular disminuye en 50% en comparación con los testigos no tratados.

Se usa la siguiente fórmula:

$$CI_{50} = \text{Inferior} + (\text{Superior}-\text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogCE50}-X)})$$

X es el logaritmo de la concentración. CI_{50} es la respuesta; CI_{50} comienza en la parte inferior y va a la superior con una forma sigmoide.

Dados los ensayos anteriores, resultaba que los compuestos de fórmula (I) inhibían la formación de PAR con valores de CI_{50} menores que 10 µM (tabla 3).

Ensayo bioquímico

La afinidad de los compuestos de ensayo y su selectividad con respecto a las diferentes isoformas de PARP de interés, se cuantificaron en un ensayo de desplazamiento.

El ensayo se basa en el uso de una sonda de fórmula (II) que se une al bolsillo de unión del NAD^+ y aprovecha el cambio significativo en la señal de polarización observada tras la unión de la sonda a PARP-1, -2 y -3.

Se ensayó la capacidad de la sonda (II) para unirse a FL PARP-1, -2 y -3 en un experimento de valoración. Después se evaluaron los resultados del ensayo (factor Z') así como el desplazamiento de la sonda por su armazón e inhibidores de PARP disponibles en el comercio. En todos los experimentos, la señal de polarización se midió usando un lector de placa Sapphire2 (Tecan). El análisis de datos se realizó usando el programa Dynafit. En particular, los datos de valoración se ajustaron a los siguientes equilibrios: Enzima + sonda \rightleftharpoons Complejo de enzima-sonda, mientras que los datos de desplazamiento se ajustaron a los siguientes equilibrios: Enzima + sonda \rightleftharpoons Complejo de enzima-sonda, Enzima + compuesto \rightleftharpoons Complejo de enzima-compuesto, de modo que la unión de la sonda y el compuesto en la enzima son mutuamente exclusivos (mecanismo competitivo puro). Los datos de desplazamiento también se ajustaron usando una hoja de cálculo de Excel (Microsoft Inc. Seattle, EE.UU.) a un modelo logístico de 4 parámetros (4PL), o modelo de pendiente-Hill para calcular las CD_{50} donde el valor de CD_{50} representa la concentración de compuesto a la que la señal de polarización disminuye en 50% comparado con los testigos sin tratar.

El experimento de valoración se llevó a cabo como sigue: sonda 50 nM (compuesto P1), FL PARP-1, 2 y 3 en concentraciones de 5 µM a 0, con etapas de dilución 1:1,5 en TrisHCl 50 mM, pH 7,8, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 10 mM, Triton X100 al 0,001%, DMSO al 1% (tampón 1). Se siguió un procedimiento similar para la valoración del compuesto P3.

Los resultados obtenidos (mostrados en la tabla 1 a continuación) indicaban que la sonda (compuesto P1) es capaz de unirse a todas las isoformas ensayadas de PARP. Para el compuesto P3 solo se describe KD de PARP-1. El factor Z' ($Z' = 1 - (3 * (DE_{sonda} + proteina + DE_{sonda}) / (Media-sonda + proteina - Media-sonda))$) se determinó como sigue: sonda 50 nM (compuesto P1), PARP-1 y -2 250 nM, PARP-3 200 nM. La concentración de PARP-1 era igual a 100 nM cuando se usó el compuesto P3 como sonda. En todos los casos, los Z eran mayores de 0,7, indicando que los ensayos eran fuertes (tabla 1).

Tabla 1

	KD (μM)	DE(μM)	Z'
PARP-1 FL (compuesto P3)	0,4	0,07	0,75
PARP-1 FL (compuesto P1)	1,04	0,14	0,73
PARP-2 FL (compuesto P1)	1,05	0,2	0,78
PARP-3 FL (compuesto P1)	0,18	0,016	0,9

- 5 El ensayo se validó usando 3-aminobenzamida (3-AB) y PJ-34 en un ensayo de desplazamiento realizado como sigue: Primero se realizaron diluciones seriadas de los compuestos de ensayo en DMSO al 100% y se diluyeron más en tampón de ensayo 1 con el fin de tener una concentración final de DMSO de 1%. 3-AB se ensayó con 100 μM como la concentración más alta, mientras que 10 μM era la concentración más alta para PJ-34. Las enzimas estaban presentes en una concentración final de 250 nM para PARP-1 (100 nM cuando se usó el compuesto P3 como sonda) y PARP-2, mientras que se usó 200 nM para PARP-3. La concentración final de la sonda (compuesto P1 o compuesto P3) era 50 nM. Se añadió la mezcla de enzima y sonda (compuesto P1 o compuesto P3) a los compuestos previamente diluidos. Los resultados (tabla 2) indicaban que la sonda (compuesto P1 o compuesto P3) podía ser completamente desplazada por 3-AB y PJ-34 de todas las isoformas de PARP ensayadas, indicando que la unión de las sondas (compuesto P1 o compuesto P3) es específica. De acuerdo con esto, se calcularon las constantes de afinidad de unión (KD) mediante ajuste con un mecanismo competitivo puro. Los valores de KD son la media de tres experimentos independientes.
- 10
- 15 Como se esperaba, 3-AB no era selectivo entre las isoformas de PARP y mostró una afinidad menor con respecto a PJ-34.

Tabla 2

	KD PJ34 (μM)	DE (μM)	KD 3-AB (μM)	DE (μM)
PARP-1 FL (compuesto P3)	<0,01*		5,56	0,55
PARP-1 FL (compuesto P1)	<0,03*		6,68	1,2
PARP-2 FL (compuesto P1)	<0,03*		7,4	1,04
PARP-3 FL (compuesto P1)	0,15	0,026	17,7	4,25

*límites de sensibilidad del ensayo basados en un error de ajuste <50%

- 20 Considerados juntos, estos resultados muestra que el ensayo de desplazamiento es específico. Además, permite la evaluación de la potencia cuantitativa de los inhibidores de PARP convencionales ensayados, y por lo tanto la evaluación de la selectividad entre ensayos.

Se usó el mismo ensayo, pero usando el compuesto P1 o P3, para evaluar algunos compuestos representativos de fórmula (I) como se describe en la tabla 3.

ES 2 568 936 T3

Tabla 3

Compuestos	PARP-1 (CD50 μ M)	PARP-1 (Kd μ M)	PARP-2 (CD50 μ M)	PARP-2 (Kd μ M)	PARP-3 (CD50 μ M)	ensayo de PAR (CI50 μ M)
1	<0,25	<0,03	2,89	3,07		0,79
2	0,32	0,20	337,96	6,28		6,72
3	<0,25	<0,03	4,1	3,92		3,26
4	0,31	0,19	0,91	0,95		
5	<0,25	<0,03	4,34	4,59		1,44
6	<0,25	<0,03	>10	>10		0,86
7	<0,25	<0,03	>10	>10		
8	0,82		4,29			
9	0,37		0,86			
10	0,35	0,05	147,78	4,39		0,33
11	<0,25	<0,03	668,20	625,78	0,35	0,18
12	<0,25	0,05	2,91	1,65		0,42
14	<0,25	<0,03	4,29	6,13		4,20
16	<0,25	<0,03	204,31	2,44		0,48
17	<0,25	<0,03	3,28	1,01		0,34
18	<0,25	<0,03	339,05	8,65		0,85
19	<0,25	<0,03	337,79	7,29		
20	<0,25	0,05	5,52	5,35		6,50
21	<0,25	0,04	1,58	1,36		8,30
22	<0,25	<0,03	4,08	1,34		9,50
23	<0,25	<0,03	336,07	501,65	0,48	0,17
24	0,32	<0,03	750,05	501,58	0,37	0,06
25	<0,25	<0,01*	2,29	0,61	0,21	0,06
26	<0,25	<0,01*	0,68	0,33	0,35	0,23
27	<0,25	<0,03	0,77	0,33	0,55	0,25
28	<0,25	<0,03	1,10		0,47	0,40
29	<0,25	<0,03	0,54		0,2	
32	<0,25	<0,03	0,79	0,45	0,28	0,20
33	<0,25	<0,03	0,58	0,25	0,34	0,41
37	<0,25		337,93			0,62
38	<0,25		3,78			0,30
39	<0,25	<0,01*	3,32	4,38	0,28	0,06
43	<0,25	0,04	4,21	2,02	2,52	0,09

44	<0,25	<0,03	0,70	0,40	1,23	0,13
45	<0,25	<0,03	0,42	0,12	0,25	0,28
46	<0,25	<0,01*	5,99	3,61	0,37	0,06
47	<0,25	<0,03	0,51		0,22	0,10
48	<0,25	<0,01*	1,16	0,51	0,33	0,11
49	<0,25	<0,01*	0,97		0,2	0,09
50	<0,25	<0,03	3,30		0,33	0,08
84	<0,25		3,86		1,11	0,57
85	0,38		4,35		0,54	
86	<0,25		4,72		0,33	0,54
87	<0,25		>10		1,11	0,40
88	1,59		5,85		>10	3,44
89	0,4		>10		6,45	7,55

*Ensayo realizado con el compuesto P3 como la sonda. En todos los demás casos, se usó el compuesto P1 como la sonda.

A partir de lo anterior, está claro para el experto en la técnica, que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de PARP-1 potentes y selectivos tanto en ensayos bioquímicos como celulares.

5 Farmacocinética

El perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de los compuestos se han investigado en el ratón (Balb,Nu/Nu, Harlan, Italia) en estudios farmacocinéticos específicos para ello. Los compuestos se formularon en Tween 80/dextrosa al 10% para administración de bolo intravenoso, mientras que las administraciones orales se realizaron usando los compuestos formulados en metilcelulosa al 0,5%. Se dio una sola administración con una dosis de 10 mg/kg y se usaron tres animales macho para cada vía. Todas las muestras de sangre se tomaron de la vena safena a los 5 min, 30 min, 1 hora, 6 horas, 24 horas después de administración intravenosa, y a los 15 min, 30 min, 1 hora, 6 horas, 24 horas después de administración oral. Las muestras de plasma se prepararon mediante precipitación de las proteínas plasmáticas añadiendo 200 μ l de metanol a 10 μ l de plasma en una placa de 96 pocillos. Después de tapar y mezclado con vórtice, la placa se centrifugó durante 15 min a 3700 rpm a 6°C. Los líquidos sobrenadantes se consideraron el extracto final y se inyectaron en el sistema de LC-MS-MS (sistema de HPLC: Hewlett Packard 1100 series usando una columna analítica Atlantis HILIC Silica 50*2,1 mm 5,0 μ m; Instrumento MS: Perkin Elmer SCIEX API 2000 e ionización realizada con pulverizador iónico turbo en modo de ion positivo). El límite inferior de cuantificación es 5,0 ng/ml, el límite superior de cuantificación es 10000 ng/ml. El análisis se llevó a cabo usando el paquete Watson (versión 6.4.0.04) y hoja de cálculo Excel (Microsoft Inc. Seattle, EE.UU.). Se usó el método no compartimental (regla lineal trapezoidal y análisis de regresión lineal de concentraciones en plasma con transformada logarítmica natural frente a datos de tiempo). Después de administración intravenosa, la C_0 se ajustó igual a $C_{0,083}$. La biodisponibilidad absoluta (F) se calculó a partir de la relación de los valores medios del AUC (área bajo la curva) del plasma normalizados de dosis oral frente a IV (intravenosa).

Las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen los siguientes significados:

25 AUC (área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo hasta la última concentración detectable)

Cl (depuración plasmática)

C_{máx} (concentración plasmática máxima)

T_{1/2} (semivida terminal)

V_{dss} (volumen de distribución en el estado estacionario)

30 Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de algunos compuestos representativos de fórmula (I) como se describe en la tabla 4 como valor medio.

Tabla 4

Compuestos	CL(bolo IV) ml/min/kg	Vdss (bolo IV) l/Kg	AUC (oral) µM.horas	C-máx(oral) µM	T1/2(oral) horas	F en AUC %
33	176	2,9	0,64	0,37	1,11	24
12	177	3,3	0,52	0,49	1,19	17
24	41,1	3,0	6,97	2,88	2,71	50
48	59,9	4,1	2,39	1,93	1,11	27
25	42,2	2,3	8,32	2,91	2,17	71
39	37,9	1,7	11,0	3,78	1,06	72
11	120	2,6	2,94	1,84	1,01	64

A partir de los anterior, está claro para el experto en la técnica, que los compuestos de fórmula (I) tienen perfiles farmacocinéticos y biodisponibilidad oral de buena a excelente.

5 Estudios de eficacia in vivo

Ratones macho Balb, Nu/Nu atímicos, de Harlan (Italia), se mantuvieron de acuerdo con la directiva del Consejo de la Comunidad Europea nº 86/609/EEC relacionada con la protección de los animales usados para fines experimentales u otros fines científicos, en jaulas con cubierta de filtro de papel, alimento y lecho esterilizados y agua acidificada. Se implantaron por vía subcutánea tumores de cáncer pancreático humano Capan-1. Se seleccionaron los ratones que portaban un tumor palpable (100-200 mm³) y se distribuyeron aleatoriamente en grupos testigo y tratados. Cada grupo incluía siete animales. El tratamiento empezó un día después de la distribución aleatoria. El compuesto de fórmula (I) se administró por vía oral como una suspensión en methocel con dosis de 100 mg/kg al día o dos veces al día para los tiempos indicados. La dimensión de los tumores se midió regularmente con calibres durante los experimentos y la masa tumoral se calculó como describen Simeoni M. et al., *Cancer Res* 64, 1094-1101 (2004). La inhibición del crecimiento tumoral (ICT, %) se calculó de acuerdo con la ecuación: %ICT=100-(peso tumoral medio del grupo tratado/peso tumoral medio del grupo testigo)*100.

Para algunos compuestos representativos de fórmula (I), compuesto (25), compuesto (39) y compuesto (11), se evaluó su actividad antitumoral como agente individual en el modelo de ratón Capan-1 con BRCA-2 mutado. La toxicidad se evaluó basándose en la reducción de peso corporal y tasa de supervivencia animal. Los resultados se resumen en la tabla 5.

Tabla 5

Compuestos	Dosis	Régimen	ICT máx (%)	Toxicidad
25	100 mg/kg	1-20 una vez al día	18%	0/7
39	100 mg/kg	1-10 dos veces al día	48%	0/7
11	150 mg/kg	1-14 dos veces al día	31%	0/7

Se evaluó en un compuesto de fórmula (I) representativo, el compuesto (39), su actividad antitumoral en el modelo de ratón Capan-1 con BRCA-2 mutado en combinación con temozolomida. El compuesto (39) se administró por vía oral con una dosis de 100 mg/kg dos veces al día durante 10 días consecutivos (días 1 a 10). La temozolomida se administró por vía oral con una dosis de 50 mg/kg los días 3, 4, 5, 6 y 7. El crecimiento tumoral y el peso corporal se midieron cada 3 días. El crecimiento tumoral se evaluó mediante calibre. Los dos diámetros se grabaron, y el peso tumoral se calculó según la siguiente fórmula: longitud (mm) x anchura²/2. El efecto del tratamiento antitumoral se evaluó como el retraso en el inicio de un crecimiento exponencial del tumor (véanse para las referencias *Anticancer drugs* 7:437-60, 1996). Este retraso (valor T-C) se definió como la diferencia de tiempo (en días) necesaria para que los tumores del grupo de tratamiento (T) y del grupo testigo (C) alcanzaran un tamaño predeterminado (1 g). La toxicidad se evaluó basándose en la reducción de peso corporal y tasa de supervivencia animal. Los resultados se resumen en la tabla 6.

Tabla 6

Tratamiento	T-C (días)	Toxicidad
Compuesto (39) 100 mg/kg*	3	0/7
temozolomida 50 mg/kg**	3	0/7
temozolomida 50 mg/kg + compuesto (39) 100 mg/kg***	21	0/7

*Tratamientos orales hechos el día 1 al 10 en los días 1 a 10 dos veces al día

**Tratamientos hechos por vía oral una vez al día los días 3, 4, 5, 6 y 7

*** Días de tratamiento del compuesto (39) 1 a 10, tratamientos con temozolomida, días 3, 4, 5, 6, 7.

- 5 El valor de T-C observado cuando el compuesto (39) se combinó con temozolomida era superior al esperado por la simple suma de los valores T-C obtenidos por los tratamientos individuales, indicando una fuerte sinergia. A partir de lo anterior, está claro para el experto en la técnica que los compuestos de fórmula (I) tienen buenas actividades de inhibición del crecimiento tumoral como agente individual y actividades de inhibición del crecimiento tumoral sinérgicas en combinación con agentes citotóxicos.
- 10 Sección experimental
- Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y reivindicaciones. En relación a los siguientes ejemplos, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los métodos descritos en la presente memoria, u otros métodos, que son bien conocidos en la técnica.
- 15 Las formas cortas y abreviaturas usadas en la presente memoria tienen el siguiente significado:
- min (minutos)
- mmol (milimoles)
- DMSO (dimetilsulfóxido)
- ESI (ionización por electropulverización)
- 20 Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin poner ninguna limitación a la misma, ahora se dan los siguientes ejemplos.
- Como se usan en la presente memoria, los símbolos y convenios usados en los procedimientos, esquemas y ejemplos están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry.
- 25 Salvo que se indique otra cosa, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales, de la mejor calidad y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros tales como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y tolueno se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que implican compuestos sensibles al aire o a la humedad se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón.
- Purificación general y métodos analíticos
- 30 La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice (Merck calidad 9395, 60A). El análisis por HPLC se realizó con columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3, μ m) usando un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas con cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ equipado con una fuente de iones por electropulverización (ESI). La fase móvil A era un tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5,2 con ácido acético-acetonitrilo 95:5) y la fase móvil B era agua-acetonitrilo (5:95). Gradiente de 10 a 90% de B en 8 min, mantenimiento a 90% de B 2 min. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Caudal 1 ml/min.
- 35 Volumen de inyección 10 μ l. Barrido total en el intervalo de masa de 100 a 800 uma. El voltaje capilar fue de 2,5 KV; la temperatura de la fuente era 120°C; cono a 10 V. La masa se da como relación m/z.
- 40 Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 μ m) o una columna Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 μ m) usando un dispositivo Waters Preparative HPLC 600 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas con cuadrupolo único Micromass mod. ZMD, con ionización por electropulverización, modo positivo. La fase móvil A era agua-ácido trifluoroacético al 0,01% y la fase móvil B era acetonitrilo; Gradiente de 10 a 90% de B en 8 min, mantenimiento a 90% de B 2 min. Caudal 20 ml/min. Alternativamente, la fase móvil A era agua-NH₃ al 0,1% y la fase móvil B era acetonitrilo. Gradiente de 10 a 100% de B en 8 min, mantenimiento a 100% de B 2 min. Caudal 20 ml/min.

La espectrometría por RMN de ^1H se realizó con un dispositivo Mercury VX 400 operando a 400,45 MHz equipado con una sonda de doble resonancia de 5 mm [^1H (^{15}N -31P) ID_PFG Varian].

Ejemplo 1

Etapa 1

5 2-[2-(3-Metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-benzamida

A una suspensión de 5 g (36,5 mmol) de salicilamida en 60 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 8,36 g (36,5 mmol) de 2-bromo-1-(3-metoxi-fenil)-etanona y 7,57 g (54,7 mmol) de carbonato potásico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua con agitación y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 9 g del compuesto del título (90%).

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,41 (s ancho, 1H), 7,99 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,67 (ddd, J = 7,7, 1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,4, 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 8,3, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 7,8, 7,3, 1,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

15 De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los materiales de partida sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

2-(2-Oxo-2-fenil-etoxi)-benzamida

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,41 (s ancho, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 8,2, 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H).

20 5-Acetil-2-(2-oxo-2-fenil-etoxi)-benzamida

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 8,08 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 2H), 8,09 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (s ancho, 1H), 7,73 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

2-[2-(4-Metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-benzamida

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,88 (s, 3 H) 5,71 (s, 2 H) 7,06 - 7,09 (m, 1 H) 7,09 - 7,14 (m, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 1 H) 7,66 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=7,75, 1,77 Hz, 1 H) 8,02 - 8,10 (m, 2 H) 8,46 (s ancho, 1 H).

5-Cloro-2-(2-oxo-2-fenil-etoxi)-benzamida

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,39 (s ancho, 1H), 8,07 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,87 (s ancho, 1H), 7,72 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H).

5-Fluoro-2-(2-oxo-2-fenil-etoxi)-benzamida

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,47 (s ancho, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,87 (s ancho, 1H), 7,72 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,39 (ddd, J = 9,0, 7,6, 3,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H).

35 4-Nitro-2-(2-oxo-2-fenil-etoxi)-benzamida

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,42 (s ancho, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 2H), 8,02 (s ancho, 1H), 7,94 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,75 (tt, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H).

5-Nitro-2-(2-oxo-2-fenil-etoxi)-benzamida

40 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 8,36 (s ancho, 1H), 8,08 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 2H), 8,05 (s ancho, 1H), 7,74 (tt, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H).

3-Metil-2-(2-oxo-2-fenil-etoxi)-benzamida

45 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,96 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,93 (s ancho, 1H), 7,68 (tt, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (ddd, J = 7,7, 1,7, 0,4 Hz, 1H), 7,48 (s ancho, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

2-[2-(3-Cloro-fenil)-2-oxo-etoxi]-benzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,35 (s ancho, 1H), 8,13 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (ddd, J = 7,7, 1,5, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,4, 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 7,8, 7,3, 1,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H).

5 5-Fluoro-2-[2-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-benzamida

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,47 (s ancho, 1H), 7,87 (s ancho, 1H), 7,69 (dd, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 7,7, 1,6, 1,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 9,0, 7,6, 3,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 8,3, 2,7, 0,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

5-Fluoro-2-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-benzamida

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,53 (s ancho, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,85 (s ancho, 1H), 7,68 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 9,1, 7,6, 3,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

2-[2-(3-Cloro-fenil)-2-oxo-etoxi]-5-fluoro-benzamida

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,41 (s ancho, 1H), 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,88 (s ancho, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 9,6, 3,0, 0,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 9,1, 7,4, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 9,1, 4,6, 0,5 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H).

2-(2-Oxo-2-tiofen-3-il-etoxi)-benzamida

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,31 - 1,40 (m, 2 H) 1,40 - 1,52 (m, 4 H) 1,67 (quin, J = 6,59 Hz, 2 H) 2,24 (s ancho, 6 H) 3,51 (t, J = 6,23 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,51 (ddd, J = 8,00, 7,08, 1,28 Hz, 3 H) 7,51 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,77 (ddd, J = 8,18, 7,02, 1,28 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,20 (ddd, J = 7,93, 1,10, 0,49 Hz, 1 H) 9,75 (s, 1 H) 11,05 (s, 1 H).

Etapa 2

3-(3-Metoxi-fenil)-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

25 Una suspensión bien agitada de 9 g (31,5 mmol) de 2-[2-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-benzamida y 0,3 g (1,58 mmol) de ácido p-toluenosulfónico en tolueno (0,3 litros) se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 2 horas. Después de concentrar el disolvente a presión reducida, el residuo se trató con acetato de etilo y éter dietílico, y el sólido resultante se filtró, se lavó con una mezcla de los disolventes mencionados antes, se secó a vacío, dando 7,55 g del compuesto del título (83%).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,76 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,1, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 7,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 2,3, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (ddd, J = 8,3, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los materiales de partida sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

3-Fenil-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,77 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 5H), 7,29 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H).

7-Acetil-3-fenil-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 5H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

40 3-(4-Metoxi-fenil)-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,76 (s, 3 H) 6,77 (s, 1 H) 6,94 (d, J = 8,91 Hz, 3 H) 7,13 (dd, J = 8,06, 0,73 Hz, 1 H) 7,28 (td, J = 7,54, 1,04 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,91 Hz, 2 H) 7,56 (ddd, J = 8,06, 7,32, 1,83 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J = 7,81, 1,71 Hz, 1 H) 9,72 (s, 1 H).

7-Cloro-3-fenil-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,95 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,52 (m, 5H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H).

7-Fluoro-3-fenil-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,93 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H).

8-Nitro-3-fenil-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,15 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 3H), 6,95 (s, 1H).

7-Nitro-3-fenil-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,13 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 2H), 7,41 (s, 4H), 6,92 (s, 1H).

- 10 9-Metil-3-fenil-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,76 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 3H), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

3-(3-Cloro-fenil)-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,82 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,53 - 7,54 (m, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 7,30 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H).

7-Fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,91 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,9, 8,1, 3,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 7,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,94 (ddd, J = 8,3, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

- 20 7-Fluoro-3-(4-metoxi-fenil)-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,87 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,9, 8,1, 3,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

3-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 4H), 7,21 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H).

3-Tiofen-3-il-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,10 (s, 1H) 7,14 (dd, J = 8,12, 0,92 Hz, 1H) 7,28 (td, J = 7,50, 1,15 Hz, 1H) 7,31 (dd, J = 5,13, 1,34 Hz, 1H) 7,56 (ddd, J = 8,39, 7,11, 1,83 Hz, 1H) 7,57 (dd, J = 5,13, 2,93 Hz, 1H) 7,67 (dd, J = 2,87, 1,28 Hz, 1H) 7,75 (dd, J = 7,75, 1,65 Hz, 1H) 9,80 (s, 1H).

- 30 Etapa 3

4-Hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

- 35 A una suspensión de 1 g (3,74 mmol) de 3-(3-metoxi-fenil)-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona en dioxano (20 ml), se añadieron 0,225 g (5,6 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) en una atmósfera estrictamente exenta de oxígeno y la mezcla se calentó a 100°C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 2 N hasta pH 1 y después se añadió agua hasta que se alcanzó la precipitación completa del producto. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío, dando 0,82 g del compuesto del título (82%).

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,93 (s ancho, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (ddd, J = 8,0, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,0, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (dt, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J = 8,2, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los materiales de partida sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

4-Hidroxi-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,96 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,54 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 1H).

ES 2 568 936 T3

7-Acetil-4-hidroxi-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,27 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H).

4-Hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,81 (s, 3 H) 7,02 (d, J = 8,91 Hz, 2 H) 7,51 (ddd, J = 8,03, 7,05, 1,16 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,77 (ddd, J = 8,24, 7,02, 1,34 Hz, 1 H) 7,93 (ddd, J = 8,06, 0,98, 0,61 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,20 (ddd, J = 8,06, 1,34, 0,60 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H).

7-Fluoro-4-hidroxi-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona

- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,13 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,65 - 7,68 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,37 - 7,41 (m, 1H).

4-Hidroxi-6-nitro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,45 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

4-Hidroxi-7-nitro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,55 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,54 (m, 3H).

3-(3-Cloro-fenil)-4-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,05 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (ddd, J = 8,1, 1,3, 0,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dt, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J = 8,0, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 7,8, 0,4 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 7,9, 2,0, 1,3 Hz, 1H).

4-Hidroxi-5-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona

MS calculado: 251,0946, MS encontrado: 251,0950

ESI (+) MS: m/z 252 (MH⁺).

7-Fluoro-4-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,10 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

7-Fluoro-4-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,06 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).

3-(3-Cloro-fenil)-7-fluoro-4-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,20 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 2H).

4-Hidroxi-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona

- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,52 (ddd, J = 7,99, 7,08, 1,16 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J = 5,07, 2,99 Hz, 1 H) 7,78 (ddd, J = 8,24, 7,02, 1,34 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J = 5,07, 1,28 Hz, 1 H) 7,97 (ddd, J = 8,18, 0,98, 0,60 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J = 2,99, 1,28 Hz, 1 H) 8,20 (ddd, J = 8,00, 1,34, 0,49 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H).

Etapa 5

- 40 Éster terc-butílico del ácido {2-[3-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico (I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=3-metoxifenilo).

- 45 A una disolución de 3,79 g (14,19 mmol) de 4-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona en N,N-dimetilacetamida (90 ml), se añadieron 3,18 g (14,19 mmol) de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico y 5,09 g (15,6 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción y esta se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron al menos tres veces con agua y después se evaporaron hasta sequedad. El

producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/hexano 1/1) para dar 3,2 g del compuesto del título (55%).

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,18 (s, 1H), 8,23 (ddd, J = 7,9, 1,2, 0,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,0, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los materiales de partida sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

- 10 Éster terc-butílico del ácido [2-(1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-etil]-carbámico (I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,36 (s, 9 H) 3,06 (q, J=5,61 Hz, 2H) 3,46 (t, J=5,79 Hz, 2 H) 6,82 (t, J=5,55 Hz, 1 H) 7,56 (ddd, J = 8,08, 7,04, 1,22 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J = 8,11, 1,52 Hz, 2 H) 7,78 (ddd, J = 8,17, 7,07, 1,34 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 7,92 Hz, 1 H) 8,24 (ddd, J = 7,92, 1,34, 0,61 Hz, 1 H) 11,21 (s, 1 H).

- 15 Éster terc-butílico del ácido [3-(1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-propil]-carbámico (I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,35 (s, 9 H) 1,61 (quin, J = 6,70 Hz, 2 H) 2,91 (q, J = 6,40 Hz, 2 H) 3,49 (t, J = 6,22 Hz, 2 H) 6,65 (t, J = 5,97 Hz, 1 H) 7,56 (ddd, J = 8,01, 6,73, 1,46 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,11, 1,52 Hz, 2 H) 7,80 (ddd, J = 8,05, 6,83, 1,22 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,15, 1,40 Hz, 1 H) 8,24 (ddd, J = 8,05, 1,22, 0,70 Hz, 1 H) 11,22 (s, 1 H).

- 20 Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-etil]-piperazina-1-carboxílico (I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = N- t-butoxicarbonil-piperazino y R₄=fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (s, 9 H) 2,20 (t, J = 5,00 Hz, 4 H) 2,34 (t, J = 5,00 Hz, 2 H) 2,46 (t, J = 5,73 Hz, 2 H) 3,42 (t, J = 5,79 Hz, 2 H) 3,56 (t, J = 5,42 Hz, 2 H) 7,56 (ddd, J = 8,05, 7,07, 1,10 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,05, 1,46 Hz, 2H) 7,82 (ddd, J = 8,17, 7,07, 1,34 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 8,17 Hz, 1 H) 8,23 (dd, J = 7,98, 0,79 Hz, 1 H) 11,21 (s, 1 H).

- 25 Éster terc-butílico del ácido {2-[3-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico (I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=4-metoxifenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,37 (s, 9 H) 3,08 (q, J = 5,25 Hz, 2 H) 3,46 (t, J = 5,74 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 6,83 (t, J = 5,61 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 8,91 Hz, 2 H) 7,54 (ddd, J = 8,03, 7,05, 1,16 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8,91 Hz, 2 H) 7,77 (ddd, J = 8,12, 7,02, 1,34 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 8,22 (ddd, J = 7,93, 1,34, 0,50 Hz, 1 H) 11,14 (s, 1 H).

- 30 Éster terc-butílico del ácido [2-(7-fluoro-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-etil]-carbámico (I, L=CH₂-CH₂, R=R₃=H, R₂=7-F, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,37 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 2H), 7,67 (td, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 3H), 6,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,05 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

- 35 Éster terc-butílico del ácido {2-[3-(3-cloro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico (I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=3-clorofenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,29 (s, 1H), 8,24 (ddd, J = 7,9, 1,1, 0,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 1H), 7,66 - 7,70 (m, 1H), 7,59 (ddd, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 2H), 6,84 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

- 40 Éster terc-butílico del ácido [2-(5-metil-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-etil]-carbámico (I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=H, R₃=5-metilo, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,23 (s, 1H), 8,14 (ddd, J = 8,1, 1,5, 0,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,53 - 7,58 (m, J = 7,4, 1,4, 0,5, 0,5, 0,5, 0,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,28 - 3,31 (m, 2H), 2,92 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

- 45 Éster terc-butílico del ácido {2-[7-fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico (I, L=CH₂-CH₂, R=R₃=H, R₂=7-F, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=3-metoxifenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,34 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,01 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,8 Hz, 1H), 6,77 - 6,87 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

Éster terc-butílico del ácido {2-[7-fluoro-3-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico (I, L=CH₂-CH₂, R=R₃=H, R₂=7-F, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=4-metoxifenilo).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,29 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 8,0, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

Éster terc-butílico del ácido {2-[3-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico (I, L=CH₂-CH₂, R=R₃=H, R₂=7-F, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=3-clorofenilo).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,43 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 2H), 7,50 - 7,53 (m, 2H), 6,83 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,07 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

Éster terc-butílico del ácido [2-(1-oxo-3-tiofen-3-il-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-etil]-carbámico (I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=t-butoxicarbonilo y R₄=tiofen-3-ilo).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,40 (s, 6 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 3,60 (t, J = 5,55 Hz, 2 H) 7,08 (s ancho, 1 H) 7,55 (td, J = 7,54, 1,16 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 5,07, 2,99 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J = 5,13, 1,34 Hz, 1 H) 7,78 (ddd, J = 8,15, 6,99, 1,34 Hz, 1 H) 7,84 - 7,88 (m, 1H) 8,17 (dd, J = 2,81, 1,22 Hz, 1 H) 8,22 (dd, J = 7,99, 0,67 Hz, 1 H) 11,09 (s, 1 H). 7-Acetil-3-fenil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 30)

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=7-acetilo, R₃=H, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=fenilo).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,49 (s ancho, 1H), 8,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,44 - 7,57 (m, 3H), 3,54 (s ancho, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,40 (s ancho, 2H), 2,21 (s ancho, 4H), 1,43 (s ancho, 4H), 1,34 (s ancho, 2H).

6-Nitro-3-fenil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 31)

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=6-nitro, R₃=H, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=fenilo).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,67 (s ancho, 1H), 8,80 (s ancho, 1H), 8,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,74 (m, 2H), 7,48 - 7,59 (m, 3H), 3,55 (s ancho, 2H), 2,39 (s ancho, 2H), 2,23 (s ancho, 4H), 1,28 - 1,45 (m, 6H). 4-[2-(Dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 84)

(I, L = CH₂CH₂, R₂ = F, R₃ = H, R = R₁ = metilo, R₄ = fenilo)

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,37 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 5,25, 8,91 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,69, 9,40 Hz, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 4H), 7,34 - 7,55 (m, 4H), 3,53 (t, J = 5,74 Hz, 2H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 2,07 (s, 6H).

4-[(7-Fluoro-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

(I, L considerados junto con el nitrógeno al que están unidos = piperidin-4-ilo, R₂ = F, R₃ = H, R = terc-butoxicarbonilo, R₄ = fenilo)

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,39 (s, 1H), 7,87 - 7,96 (m, 1H), 7,63 - 7,74 (m, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 1H), 4,82 (dt, J = 4,26, 8,21 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 3,30, 5,74 Hz, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 1H), 3,14 - 3,22 (m, 1H). 3-(3-Metoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 10)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=3-metoxifenilo).

40 A una suspensión de 766 mg (2,86 mmol) de 4-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona en metanol (29 ml), se añadieron 1,45 g (5,73 mmol) de hidrocloreto de 1-(3-cloro-propil)-piperidina, 1,58 g (11,5 mmol) de carbonato potásico y 47 mg (0,286 mmol) de yoduro potásico, y la mezcla se sometió a microondas a 85°C con enfriamiento simultáneo durante 15 min. El disolvente se concentró a vacío y la mezcla se trató con diclorometano y disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/metanol 96/4) para dar 456 mg del compuesto del título (41%).

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,19 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J = 8,0, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,22 (s ancho, 6H), 1,68 (s ancho, 2H), 1,45 (s ancho, 4H), 1,37 (s ancho, 2H).

De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los materiales de partida sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

50

3-(3-Metoxi-fenil)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 9)

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=3-metoxifenilo).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,29 - 1,39 (m, 2 H) 1,39 - 1,50 (m, 4 H) 2,24 (s ancho, 4 H) 2,44 (t, J = 4,82 Hz, 2 H) 3,57 (t, J = 5,42 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,03 (ddd, J = 8,29, 2,56, 0,85 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J = 2,38, 1,52 Hz, 1 H) 7,29 (ddd, J = 7,68, 1,34, 0,98 Hz, 1 H) 7,41 (t, J=7,92 Hz, 1 H) 7,56 (td, J = 7,56, 1,10 Hz, 1 H) 7,81 (ddd, J = 8,17, 7,07, 1,34 Hz, 1 H) 7,56 (ddd, J = 7,98, 7,13, 1,10 Hz, 1 H) 8,23 (ddd, J = 8,05, 1,22, 0,49 Hz, 1 H) 11,17 (s, 1 H).

3-(4-Metoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 23)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=4-metoxifenilo).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,40 (s ancho, 2 H) 1,51 (s ancho, 4 H) 1,76 (s ancho, 2 H) 2,35 (s, 6 H) 3,53 (t, J = 6,10 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,06 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,54 (ddd, J = 8,15, 6,93, 1,04 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,79 (ddd, J = 8,06, 7,05, 1,10 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 11,17 (s ancho, 1 H).
Trifluoroacetato de 3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 5)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=fenilo).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,36 (qt, J = 12,80, 3,29 Hz, 1 H) 1,80 (d, J = 14,14 Hz, 2 H) 1,89 (dq, J = 10,80, 5,80 Hz, 2 H) 2,72 - 2,85 (m, 2 H) 2,87 - 2,98 (m, 2 H) 3,55 (t, J = 5,91 Hz, 2H) 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,83 (d, J = 3,66 Hz, 2 H) 8,26 (d, J = 7,92 Hz, 1 H) 8,92 (s ancho, 1 H) 11,29 (s, 1 H).

Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-propil]-piperazina-1-carboxílico

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = N- t-butoxicarbonil-piperazino y R₄=fenilo).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39 (s, 9 H) 1,65 (quin, J = 6,43 Hz, 2 H) 2,18 (t, J = 4,20 Hz, 4 H) 2,23 (t, J = 6,89 Hz, 2 H) 3,23 (t, J = 4,50 Hz, 4 H) 3,53 (t, J = 6,16 Hz, 2 H) 7,56 (ddd, J = 8,17, 7,19, 1,22 Hz, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 2 H) 7,81 (ddd, J = 7,80, 7,30, 1,22 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J = 8,00, 1,10, 0,60 Hz, 1 H) 8,23 (ddd, J = 8,05, 1,22, 0,50 Hz, 1 H) 11,21 (s, 1 H).

6-Nitro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 34)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=H, R₃=6-nitro, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=fenilo).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,69 (s ancho, 1H), 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 3H), 3,56 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,25 (s ancho, 6H), 1,69 (s ancho, 2H), 1,45 (s ancho, 4H), 1,36 (s ancho, 2H).

7-Nitro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 35)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=H, R₃=7-nitro, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=fenilo).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,77 (s ancho, 1H), 8,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,71 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 3H), 3,51 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,04 - 2,91 (m, 6H), 1,32 - 1,74 (m, 8H) 7-cloro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 37)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=7-Cl, R₃=H, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=fenilo).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,42 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 2H), 7,43 - 7,55 (m, 3H), 3,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,18 (s ancho, 6H), 1,62 (quin, J = 6,7 Hz, 2H), 1,42 (s ancho, 4H), 1,28 - 1,38 (m, 2H).

7-Fluoro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 38)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=7-F, R₃=H, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=fenilo).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,37 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,42 - 7,53 (m, 3H), 3,51 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,22 (s ancho, 6H), 1,64 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 1,43 (s ancho, 4H), 1,35 (s ancho, 2H).

3-(3-Cloro-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 44)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=3-clorofenilo).

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,29 (s, 1H), 8,24 (ddd, J = 7,9, 1,2, 0,5 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,1, 1,1, 0,6 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (tt, J = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,0,

7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,19 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,65 (quin, J = 6,6 Hz, 2H), 1,43 (quin, J = 5,4 Hz, 4H), 1,30 - 1,39 (m, 2H).

Éster terc-butílico del ácido metil-[3-(1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-propil]-carbámico

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R=Metilo, R₁=t-butoxicarbonilo, R₂=R₃=H, y R₄=fenilo).

5 MS calculado: 408,2049, MS encontrado: 408,2046

ESI (+) MS: m/z 409 (MH⁺).

Hidrocloruro de la 4-(3-dietilamino-propoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 18)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R=R₁=etilo, R₂=R₃=H, y R₄=fenilo).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,09 (s ancho, 6 H) 1,80 (s ancho, 2 H) 3,57 (t, J = 5,85 Hz, 2 H) 7,47 - 7,55 (m, 3 H) 7,58 (ddd, J = 8,02, 6,55, 1,52 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 7,99, 1,52 Hz, 2 H) 7,82 (td, J = 8,05, 1,10 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 8,91 (s ancho, 1 H) 11,27 (s ancho, 1 H).

3-Fenil-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 13)

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = pirrol y R₄=fenilo).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,65 (t, J = 5,12 Hz, 2 H) 4,04 (t, J = 5,12 Hz, 2 H) 6,06 (t, J = 2,13 Hz, 2 H) 6,75 (t, J = 2,07 Hz, 2 H) 7,23 (d, J = 8,05 Hz, 1 H) 7,44 - 7,49 (m, 2 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 7,59 - 7,65 (m, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 2 H) 8,20 (dd, J = 7,93, 0,73 Hz, 1 H) 11,21 (s, 1 H).

3-Fenil-4-(3-pirrol-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 15)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = pirrol y R₄=fenilo).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,90 (quin, J = 6,60 Hz, 2 H) 3,50 (t, J = 5,97 Hz, 2 H) 3,80 (t, J = 7,13 Hz, 2 H) 5,91 (t, 2 H) 6,55 (t, J = 2,07 Hz, 2 H) 7,56 (dd, J = 8,05, 4,15 Hz, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,80 (d, J = 3,54 Hz, 2 H) 8,24 (dt, J = 7,93, 0,91 Hz, 1 H) 11,23 (s, 1 H).

3-Fenil-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 21)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = pirrolidino y R₄=fenilo).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74 (s ancho, 6 H) 2,63 (s ancho, 6 H) 3,55 (t, J = 6,10 Hz, 2 H) 7,57 (ddd, J = 8,05, 6,89, 1,28 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,05, 1,46 Hz, 1 H) 7,81 (ddd, J = 8,17, 6,95, 1,22 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,20, 1,20 Hz, 1 H) 8,24 (d, J = 7,56 Hz, 1 H) 11,24 (s, 1 H).

Hidrocloruro de la 7-fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 43)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=H, R₃=7-F, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=3-metoxifenilo).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,41 (s, 1H), 9,43 (s ancho, 1H), 7,91 (dd, J = 9,2, 4,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 8,3, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,24 - 3,39 (m, 2H), 2,92 (td, J = 8,1, 5,1 Hz, 2H), 2,70 - 2,83 (m, 2H), 1,94 (dq, J = 11,0, 5,8 Hz, 2H), 1,57 - 1,83 (m, 4H), 1,26 - 1,70 (m, 2H).

4-(2-Cloro-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona

35 A una suspensión de 180 mg (0,76 mmol) de 4-hidroxi-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona en metanol (6 ml), se añadieron 315 mg (2,28 mmol) de carbonato potásico y 190 μl (2,28 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano y la mezcla se sometió a microondas a 120°C durante 10 min. El disolvente se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/hexano 1/2) dando 100 mg del compuesto del título (44%).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,21 (s ancho, 1H), 8,23 (dd, J = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,55 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 3H), 3,55 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 4H), 1,62 (dt, 4H)

{3-[(7-Fluoro-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)oxi]propil}carbamato de terc-butilo

(I, L = CH₂CH₂CH₂, R₂ = F, R₃ = R = H, R₁ = terc-butoxicarbonilo, R₄ = fenilo)

45 A una disolución de 0,45 g (1,76 mmol) de 7-fluoro-4-hidroxi-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona en N,N-dimetilformamida (18 ml), se añadieron 0,38 g (1,58 mmol) de éster terc-butílico del ácido (3-bromo-propil)-carbámico y 0,084 g (3,56

- mmol) de hidruro sódico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción y esta se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron al menos tres veces con agua y después se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/hexano 4/6) para dar 0,4 g del compuesto del título (55%).
- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,37 (s, 1H), 7,85 - 7,95 (m, 2H), 7,61 - 7,72 (m, 3H), 7,41 - 7,54 (m, 3H), 6,65 (s ancho, 1H), 3,48 (t, J = 6,16 Hz, 2H), 2,86 - 2,95 (m, 2H), 1,60 (t, J = 6,77 Hz, 2H), 1,34 - 1,37 (m, 8H).
- De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los materiales de partida sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:
- 10 7-Fluoro-3-fenil-4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]isoquinolin-1(2H)-ona
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,36 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 5,25, 8,91 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,75, 9,34 Hz, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 3H), 7,41 - 7,54 (m, 3H), 4,47 (t, J = 2,50 Hz, 1H).
- Etapa 6
- 4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 54)
- 15 (I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = morfolino y R₄=fenilo).
- A una suspensión de 20 mg (0,07 mmol) de 4-(2-cloro-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona en acetonitrilo (0,35 ml), se añadieron 11 mg (0,08 mmol) de carbonato potásico y 7 μl (0,08 mmol) de morfolina y la mezcla se sometió a microondas a 120°C durante 1 hora. El disolvente se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por HPLC preparativa dando 7 mg del compuesto del título (28%).
- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,22 (s ancho, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 7,67 - 7,71 (m, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 3H), 3,54 - 3,60 (m, 2H), 3,51 (s ancho, 4H), 2,42 - 2,48 (m, 2H), 2,25 (s ancho, 4H)
- De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los derivados sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:
- 25 3-Fenil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 51)
- (I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = piperidino y R₄=fenilo).
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,19 (s ancho, 1H), 8,23 (ddd, J = 7,9, 1,3, 0,7 Hz, 1H), 8,01 (ddd, J = 8,1, 1,0, 0,4 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,70 (m, 2H), 7,55 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 3H), 3,53 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,21 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 1,42 (quin, J = 5,4 Hz, 4H), 1,33 (q, J = 5,6 Hz, 2H).
- 30 4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 52)
- (I, L=CH₂-CH₂, R=R₁ = etilo, R₂=R₃=H y R₄=fenilo).
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,20 (s ancho, 1H), 8,23 (ddd, J = 8,1, 1,3, 0,5 Hz, 1H), 7,98 (ddd, J = 8,2, 1,1, 0,6 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,56 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 3H), 3,50 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,51 - 2,54 (m, 2H), 2,36 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 6H).
- 35 3-Fenil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 53)
- (I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = pirrolidino y R₄=fenilo).
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,21 (s ancho, 1H), 8,23 (dd, J = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,55 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 3H), 3,55 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 4H), 1,62 (dt, 4H).
- 40 4-[3-(Bencilamino)propoxi]-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 87)
- (I, L = CH₂CH₂CH₂, R₂ = F, R₃ = R = H, R₁ = bencilo, R₄ = fenilo)
- A una suspensión de 50 mg (0,14 mmol) de hidrocloreto de la 4-(3-aminopropoxi)-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona en metanol (1 ml), se añadieron 23 mg (0,28 mmol) de acetato sódico, 10,5 mg (1,12 mmol) de cloruro de cinc y 21 μl (0,21 mmol) de benzaldehído, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se añadieron 10,5 mg (0,28 mmol) de cianoborohidruro sódico y la reacción se agitó durante 4 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo sólido resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida: diclorometano/metanol 9/1) para dar 32 mg del compuesto del título (57%).
- 45

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,17 (s, 1H), 7,83 - 7,95 (m, 2H), 7,61 - 7,70 (m, 3H), 7,39 - 7,49 (m, 3H), 7,26 - 7,34 (m, 5H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,55 (t, J = 6,16 Hz, 2H), 1,66 (quin, J = 6,16 Hz, 2H).

Trifluoroacetato de la 4-[2-(dietilamino)etoxi]-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 88)

(I, L = CH₂CH₂, R₂ = F, R₃ = H, R = R₁ = etilo, R₄ = fenilo)

- 5 A una disolución de 20 mg (0,048 mmol) de 7-fluoro-4-(2-yodoetoxi)-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona en N,N-dimetilformamida (1 ml), se añadieron 13,5 mg (0,097 mmol) de carbonato potásico y 0,01 ml (0,097 mmol) de dietilamina. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con agua. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 2 mg del compuesto del título (3%).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 6 H), 2,32 - 2,40 (m, 4 H), 2,52 - 2,55 (m, 2 H), 3,48 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,44 - 7,52 (m, 3 H), 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 7,71 (ddd, J = 8,8, 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1 H), 8,32 (señal ancha, 1H).

- 15 De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los derivados sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

Trifluoroacetato de la 7-fluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 89)

(I, L = CH₂CH₂, R₂ = F, R₃ = H, R y R₁ juntos = 4-metilpiperazin-1-ilo, R₄ = fenilo)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,40 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 5,31, 8,97 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,75, 9,34 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 2,81, 8,79 Hz, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 2H), 7,43 - 7,56 (m, 3H).

- 20 Trifluoroacetato de la 7-fluoro-3-fenil-4-[2-(fenilamino)etoxi]isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 90)

(I, L = CH₂CH₂, R₂ = F, R₃ = R = H, y R₁ = R₄ = fenilo)

MS+1 calculado: 375,1504, MS+1 encontrado: 375,1504

ESI (+) MS: m/z 375 (MH₊).

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,39 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 5,13, 9,03 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,75, 9,34 Hz, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 7,61 (td, J = 2,81, 8,73 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 3H), 6,99 - 7,06 (m, 2H), 6,48 - 6,54 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 1,04, 8,61 Hz, 2H), 5,43 - 5,50 (m, 1H), 3,59 (t, J = 5,92 Hz, 2H), 3,13 - 3,22 (m, 2H).

Ejemplo 2

Hidrocloreto de la 4-(3-aminopropoxi)-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 86)

(I, L = CH₂CH₂CH₂, R₂ = F, R₃ = R = R₁ = H, R₄ = fenilo)

- 30 Una disolución de 620 mg (1,5 mmol) de {3-[(7-fluoro-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)oxi]propil}carbamato de terc-butilo en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (7 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo sólido se trató con éter dietílico hasta que se produjo la precipitación de la sal de hidrocloreto. El producto se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico, dando 490 mg del compuesto del título (95%) en forma de un sólido blanco.

- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,42 (s, 1H), 7,87 - 7,94 (m, 2H), 7,72 (td, J = 2,81, 8,73 Hz, 4H), 7,64 - 7,68 (m, 2H), 7,44 - 7,55 (m, 3H), 3,52 - 3,60 (m, 2H), 2,67 - 2,75 (m, 2H), 1,72 - 1,83 (m, 2H).

De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los materiales de partida sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

Hidrocloreto de la 7-fluoro-3-fenil-4-(piperidin-4-iloxi)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 85)

- 40 (I, L considerados junto con el nitrógeno al que están unidos = piperidin-4-ilo, R₂ = F, R₃ = R = H, R₄ = fenilo)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,43 (s, 1H), 8,22 - 8,55 (m, 2H), 7,92 (dd, J = 2,81, 9,28 Hz, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 1H), 7,72 (td, J = 2,81, 8,73 Hz, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,44 - 7,55 (m, 4H), 3,80 - 3,92 (m, 1H), 2,86 (s ancho, 2H), 2,67 (dt, J = 1,85, 3,75 Hz, 2H), 1,79 (s ancho, 2H), 1,52 (s ancho, 2H).

Ejemplo 3

Conversión A

Hidrocloruro de la 4-(2-amino-etoxi)-3-(3-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 11)

(I, L=CH₂-CH₂-, R=R₁=R₂=R₃= H y R₄=3-metoxifenilo).

- 5 A una disolución de 3,2 g (7,8 mmol) de éster terc-butílico del ácido {2-[3-(3-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxil]-etil}-carbámico en metanol (10 ml), se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en atmósfera de argón. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo sólido se trató con metanol y después éter dietílico hasta que se produjo la precipitación de la sal de hidrocloruro. El producto se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico, dando 2,62 mg del compuesto del título (97%) en forma de un sólido blanco.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,27 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,11 (s ancho, 3H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,1, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,3, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (ddd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,96 (sxt, J = 5,5 Hz, 2H).

- 15 De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los materiales de partida sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

Hidrocloruro de la 4-(2-amino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 1)

(I, L=CH₂-CH₂-, R=R₁=R₂=R₃=H, y R₄=fenilo).

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,95 (sxt, J = 5,36 Hz, 2 H) 3,68 (t, J = 5,42 Hz, 2 H) 7,59 (ddd, J = 8,02, 7,04, 1,16 Hz, 1 H) 7,83 (ddd, J = 8,17, 7,07, 1,34 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 8,17 Hz, 1 H) 7,98 (s ancho, 3 H) 8,26 (ddd, J=8,05, 1,22, 0,50 Hz, 1 H) 11,30 (s, 1 H).

Hidrocloruro de la 4-(3-amino-propoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 3)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂-, R=R₁=R₂=R₃=H, y R₄=fenilo).

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74 - 1,85 (m, 2 H) 2,67 - 2,77 (m, 2 H) 3,57 (t, J = 6,10 Hz, 2 H) 7,58 (ddd, J=8,11, 4,88, 3,35 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 7,92, 1,58 Hz, 2 H) 7,70 (s ancho, 3 H) 8,25 (d, J = 7,92 Hz, 1 H) 11,27 (s, 1 H).

Hidrocloruro de la 4-(3-metilamino-propoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 12)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂-, R=metilo, R₁=R₂=R₃=H, y R₄=fenilo).

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,77 - 1,87 (m, 2 H) 2,49 (t, J = 5,49 Hz, 3 H) 2,73 - 2,83 (m, 2 H) 3,57 (t, J = 6,04 Hz, 2 H) 7,58 (dt, J = 8,05, 4,15 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 7,99, 1,52 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 3,66 Hz, 2 H) 8,25 (d, J = 8,05 Hz, 1 H) 8,48 (s ancho, 2 H) 11,28 (s, 1 H).

Hidrocloruro de la 4-(4-amino-butoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 22)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, R=R₁=R₂=R₃=H, y R₄=fenilo).

- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,57 (s ancho, 4 H) 2,69 (s ancho, 2 H) 3,49 (s ancho, 2 H) 7,58 (dt, J = 7,99, 4,18 Hz, 1 H) 7,73 (s ancho, 3 H) 7,69 (dd, J = 8,05, 1,34 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 3,66 Hz, 2 H) 8,26 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 8,73 (s ancho, 1 H) 11,26 (s, 1H).

Dihidrocloruro de la 3-fenil-4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 6)

(I, L=CH₂-CH₂-, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = piperazino y R₄=fenilo).

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,66 - 3,73 (m, 2 H) 3,77 (s ancho, 2 H) 7,59 (ddd, J = 8,05, 7,07, 1,10 Hz, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,83 (ddd, J = 8,11, 7,13, 1,34 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 8,05 Hz, 1 H) 8,25 (dd, J = 7,92, 0,73 Hz, 1 H) 9,43 (s ancho, 3 H) 11,30 (s, 1 H).

Hidrocloruro de la 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 24)

(I, L=CH₂-CH₂-, R=R₁=R₂=R₃=H y R₄=4-metoxifenilo).

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,97 (sxt, J = 5,54 Hz, 2 H) 3,68 (t, J = 5,43 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,81 (td, J=7,63, 1,34 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 8,06 - 8,14 (m, 3 H) 8,24 (dd, J = 7,93, 0,73 Hz, 1 H) 11,22 (s, 1 H).

Dihidrocloruro de la 3-fenil-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 14)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = piperazino y R₄=fenilo).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,94 (s ancho, 2 H) 3,57 (t, J = 5,79 Hz, 2 H) 7,58 (ddd, J = 8,02, 6,49, 1,71 Hz, 1 H) 7,65 - 7,72 (m, 2 H) 7,82 (ddd, J = 8,05, 7,02, 1,22 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J=8,20, 1,22 Hz, 0 H) 8,25 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 9,37 (s ancho, 2 H) 11,28 (s, 1 H) 11,44 (s ancho, 1 H).

Hidrocloruro de la 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 39)

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂= 7-F y R₄=fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,46 (s ancho, 1H), 8,07 (dd, J = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s ancho, 3H), 7,92 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,77 (m, 3H), 7,40 - 7,57 (m, 3H), 3,67 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

10 Hidrocloruro de la 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 25)

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂= 7-F y R₄=4-metoxifenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,38 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 7,98 (s ancho, 3H), 7,90 (dd, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,98 (sxt, J = 5,4 Hz, 2H).

15 Hidrocloruro de la 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 46)

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂= 7-F y R₄=3-metoxifenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,42 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,99 (s ancho, 3H), 7,92 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,05 (ddd, J = 8,3, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,92 - 3,04 (m, 2H).

20 Hidrocloruro de la 4-(2-amino-etoxi)-3-(3-cloro-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 48)

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₂=R₃= H y R₄=3-clorofenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,34 (s, 1H), 8,23 (ddd, J = 7,9, 1,2, 0,5 Hz, 1H), 7,97 (s ancho, 3H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,1, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 3,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,89 - 3,02 (m, 2H).

25 Hidrocloruro de la 4-(2-amino-etoxi)-5-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 49)

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂= 5-metilo y R₄=fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,33 (s ancho, 1H), 8,16 (ddd, J = 7,9, 1,4, 0,5 Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 3H), 7,70 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,59 (ddd, J = 7,3, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

30 Hidrocloruro de la 4-(2-amino-etoxi)-3-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 50)

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂= 7-F y R₄=3-clorofenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,51 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,98 (s ancho, 3H), 7,93 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 8,8, 2,8 Hz, 2H), 7,69 (dt, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,98 (s ancho, 1H).

35 Hidrocloruro de la 4-(2-amino-etoxi)-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 29)

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₂=R₃= H y R₄=tiofenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,13 - 3,20 (m, 2 H) 3,79 (t, J = 5,25 Hz, 2 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,69 - 7,74 (m, 2 H) 7,82 (td, J = 7,63, 1,34 Hz, 2 H) 7,95 (d, J = 8,18 Hz, 2 H) 8,13 (s ancho, 3 H) 8,18 (t, J = 2,07 Hz, 1 H) 8,24 (dd, J = 7,93, 0,73 Hz, 1 H) 11,18 (s, 1 H).

40 Ejemplo 4

Conversión B

Hidrocloruro de la 7-fluoro-3-(3-hidroxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 45)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R y R₁ juntos = piperidino, R₃=H, R₂= 7-F y R₄=3-hidroxifenilo).

A una disolución de 68 mg (0,166 mmol) de hidrocloreto de la 7-fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 43) en diclorometano anhidro (1 ml), se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano) (1 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón. El disolvente se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: empezando con diclorometano/metanol/acetona/amoniaco 7 N en metanol: de 93/3/3/1 a 88/6/5/1) para dar la base libre, que después se convirtió en la sal de hidrocloreto de acuerdo con procedimientos químicos comunes (58 mg del compuesto del título, 81%).

5
10
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,35 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,49 (s ancho, 1H), 7,88 - 7,92 (m, 2H), 7,71 (td, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 - 7,08 (m, 2H), 6,89 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,90 (dt, J = 10,6, 5,3 Hz, 2H), 2,70 - 2,82 (m, J = 12,3, 12,3, 9,2, 3,5 Hz, 2H), 1,87 - 2,01 (m, 2H), 1,60 - 1,81 (m, 6H), 1,29 - 1,42 (m, 2H)

De acuerdo con esta misma metodología, pero usando el material de partida sustituido de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-hidroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 47)

15 (I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂= 7-F y R₄=3-hidroxifenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,35 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 7,99 (s ancho, 3H), 7,90 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 8,1, 2,4, 0,7 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,98 (sxt, J = 5,4 Hz, 2H).

Hidrobromuro de la 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-hidroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 28)

20 (I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂= 7-F y R₄=4-hidroxifenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,00 (s ancho, 2 H) 3,65 (t, J = 5,37 Hz, 2 H) 6,88 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,70 (td, J = 8,73, 2,81 Hz, 1 H) 7,90 (s ancho, 3 H) 7,89 (dd, J = 9,28, 2,81 Hz, 2 H) 8,00 (dd, J = 8,97, 5,31 Hz, 1 H) 9,85 (s, 1 H) 11,30 (s, 1 H).

3-(3-Hidroxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 33)

25 (I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R y R₁ juntos = piperidino, R₂= R₃= H y R₄=3-hidroxifenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,10 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,0, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,07 (dt, J = 6,6, 1,2 Hz, 1H), 6,84 (ddd, J = 8,1, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,66 (quin, J = 6,7 Hz, 2H), 1,43 (quin, J = 5,1 Hz, 4H), 1,28 - 1,39 (m, 2H).

30 3-(4-Hidroxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 27)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R y R₁ juntos = piperidino, R₂= R₃= H y R₄=4-hidroxifenilo).

35
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,31 - 1,40 (m, 2 H) 1,40 - 1,52 (m, 4 H) 1,67 (quin, J = 6,59 Hz, 2 H) 2,24 (s ancho, 6 H) 3,51 (t, J = 6,23 Hz, 2 H) 6,85 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,51 (ddd, J = 8,00, 7,08, 1,28 Hz, 3 H) 7,51 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,77 (ddd, J = 8,18, 7,02, 1,28 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,20 (ddd, J = 7,93, 1,10, 0,49 Hz, 1 H) 9,75 (s, 1 H) 11,05 (s, 1 H).

Hidrocloreto de la 4-(2-amino-etoxi)-3-(3-hidroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 32)

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₂= R₃= H y R₄= 3-hidroxifenilo).

40
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,19 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 8,08 (s ancho, 3H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 15,1, 1,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 6,88 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,91 - 3,05 (m, 2H).

4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-hidroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 26)

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₂= R₃= H y R₄= 4-hidroxifenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,64 (t, J=5,74 Hz, 2 H) 3,46 (t, J=5,74 Hz, 2 H) 6,81 - 6,89 (m, 2 H) 7,48 - 7,56 (m, 3 H) 7,78 (td, J=7,60, 1,28 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J=8,12, 0,67 Hz, 1 H).

45

Ejemplo 5

Conversión C

7-Amino-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 36)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R y R₁ juntos = piperidino, R₂= 7-amino, R₃= H y R₄=fenilo).

- 5 A una suspensión de 575 mg (1,41 mmol) de 7-nitro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 35) en dioxano (15 ml), se añadieron ciclohexeno (5 ml, 49,4 mmol) y 250 mg de paladio sobre carbón (10% en peso de carga) y la mezcla se calentó a 100°C en atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite, que después se lavó con dioxano. El disolvente se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/metanol/acetona/amoniaco 7 N en metanol: 90/5/5/1) para dar 210 mg del compuesto del título (39%).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,75 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,24 (s ancho, 6H), 1,64 (s ancho, 2H), 1,45 (s ancho, 4H), 1,36 (s ancho, 2H).

- 15 De acuerdo con esta misma metodología, pero usando el material de partida sustituido de forma adecuada, se preparó el siguiente compuesto:

6-Amino-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 40)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R y R₁ juntos = piperidino, R₂= 6-amino, R₃= H y R₄=fenilo).

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,54 (s ancho, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,45 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,16 (s ancho, 4H), 2,12 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,61 (quin, J = 6,9 Hz, 2H), 1,39 (quin, J = 5,3 Hz, 4H), 1,26 - 1,36 (m, 2H).

Ejemplo 6

Conversión D

- 25 6-Cloro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 41)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R y R₁ juntos = piperidino, R₂= 6-cloro, R₃= H y R₄=fenilo).

- 30 A una suspensión de 34 mg (0,25 mmol) de cloruro de cobre(II) en acetonitrilo (1 ml), se añadieron gota a gota 37 μl (0,316 mmol) de nitrito de terc-butilo. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió una suspensión de 80 mg (0,21 mmol) de 6-amino-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 40) en acetonitrilo (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón y después se trató con agua y diclorometano. La capa orgánica separada se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, después se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/metanol/acetona/amoniaco 7 N en metanol: 90/5/5/1) para dar 32 mg del compuesto del título (38%).

- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,37 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,54 (m, 3H), 3,51 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 6,8 Hz, 6H), 1,61 (quin, J = 6,6 Hz, 2H), 1,44 (quin, J = 5,4 Hz, 4H), 1,28 - 1,38 (m, 2H)

6-Fluoro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 42)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R y R₁ juntos = piperidino, R₂= 6-fluoro, R₃= H y R₄=fenilo).

- 40 A una suspensión de 67 mg (0,57 mmol) de tetrafluoroborato de nitrosonio en diclorometano (1 ml), se añadió una suspensión de 145 mg (0,38 mmol) de 6-amino-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 40) en diclorometano (1 ml) a 0°C con agitación y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 1,2-diclorobenceno (1 ml) y la mezcla se calentó a 170°C durante 30 min. El disolvente se concentró a presión reducida y la reacción se trató con agua y diclorometano. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/metanol/acetona/amoniaco 7 N en metanol: 95/2/2/1) para dar 25 mg del compuesto del título (17%).

- 50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,30 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 10,2, 2,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 3H), 7,39 (td, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,22 (s ancho, 6H), 1,63 (quin, J = 6,6 Hz, 2H), 1,45 (quin, J = 5,2 Hz, 4H), 1,29 - 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 7

Conversión E

4-(2-Metilamino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 16)

(I, L=CH₂-CH₂, R= metilo, R₁=R₂= R₃= H y R₄= fenilo).

- 5 A una disolución de 25 mg (0,079 mmol) de hidrocloreto de la 4-(2-amino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 1) en ácido fórmico (0,1 ml), se añadieron 8 µl (0,08 mmol) de formaldehído (al 37% en agua) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por HPLC preparativa dando 12 mg del compuesto del título (51%).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,18 (s, 3 H) 2,63 (t, 2 H) 3,58 (t, J = 5,43 Hz, 2 H) 7,57 (ddd, 1 H) 7,70 (dd, J = 8,05, 1,46 Hz, 2 H) 7,82 (ddd, J = 8,14, 7,04, 1,28 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 8,24 (ddd, J = 8,05, 1,22, 0,40 Hz, 1 H)

De acuerdo con esta misma metodología, pero usando el material de partida sustituido de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(2-Dimetilamino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 17)

- 15 (I, L=CH₂-CH₂, R= R₁=metilo, R₂= R₃= H y R₄= fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,08 (s, 6 H) 2,43 (s ancho, 2 H) 3,54 (t, J = 5,73 Hz, 2 H) 7,56 (ddd, J = 8,02, 7,04, 1,16 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,05, 1,46 Hz, 2 H) 7,81 (ddd, J = 8,14, 7,04, 1,28 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 8,23 (ddd, J = 8,05, 1,10, 0,50 Hz, 1 H) 11,22 (s, 1 H)

Dihidrocloreto de la 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 19)

- 20 (I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = N-metil-piperazino y R₄=fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,78 (s ancho, 3 H) 7,49 (t, J = 7,40 Hz, 1 H) 7,53 (t, J = 7,40 Hz, 2 H) 7,59 (ddd, J=8,05, 7,13, 0,79 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 7,90 Hz, 2 H) 7,84 (ddd, J = 8,11, 7,13, 1,10 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 8,05 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 7,44 Hz, 1 H) 11,29 (s ancho, 1 H).

Dihidrocloreto de la 4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 20)

- 25 (I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = N- metil-piperazino y R₄=fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,89 (s ancho, 2 H) 2,79 (s ancho, 3 H) 3,56 (t, J = 5,85 Hz, 2 H) 7,48 (t, J = 7,40 Hz, 1 H) 7,53 (t, J = 7,50 Hz, 2 H) 7,58 (ddd, J = 8,02, 6,43, 1,89 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 7,70 Hz, 2 H) 7,82 (td, J = 8,05, 0,98 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J = 8,05, 1,50 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 11,27 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 8

- 30 Conversión F

N-[3-(1-Oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-propil]-acetamida (compuesto 4)

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R= acetilo, R₁=R₂= R₃= H y R₄= fenilo).

- 35 A una disolución de 150 mg (0,45 mmol) de 4-(2-amino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 1) en diclorometano (6 ml), se añadieron trietilamina (190 µl, 1,36 mmol) y cloruro de acetilo (39,3 µl, 0,55 mmol) en atmósfera de argón a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de reacción se lavó con agua, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol: 97/3) dando 64 mg del compuesto del título (42%).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,18 (s, 3 H) 2,63 (t, 2 H) 3,58 (t, J = 5,43 Hz, 2 H) 7,57 (ddd, 1 H) 7,70 (dd, J = 8,05, 1,46 Hz, 2 H) 7,82 (ddd, J = 8,14, 7,04, 1,28 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 8,24 (ddd, J = 8,05, 1,22, 0,40 Hz, 1 H).

De acuerdo con esta misma metodología, pero usando el material de partida sustituido de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos:

- 45 N-[2-(1-Oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-etil]-acetamida (compuesto 2)

(I, L=CH₂-CH₂, R= acetilo, R₁=R₂= R₃= H y R₄= fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,78 (s, 3 H) 3,19 (q, J = 5,70 Hz, 2 H) 3,46 (t, J = 5,61 Hz, 2 H) 7,56 (ddd, 1 H) 7,81 (ddd, J = 8,29, 7,02, 1,30 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J = 8,29, 0,91, 0,51 Hz, 1 H) 7,94 (t, J = 5,67 Hz, 1 H) 8,24 (ddd, J = 8,05, 1,22, 0,49 Hz, 1 H) 11,22 (s, 1 H).

4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto 7)

5 (I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R y R₁ juntos = N-acetil-piperazino y R₄=fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,98 (s, 3 H) 2,20 (t, J = 4,69 Hz, 2 H) 2,27 (t, J = 4,40 Hz, 2 H) 2,49 (t, J = 5,25 Hz, 2 H) 3,58 (t, J = 5,30 Hz, 1 H) 7,57 (ddd, J = 7,95, 7,10, 0,67 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,11, 1,40 Hz, 2 H) 7,83 (ddd, J = 8,14, 7,10, 1,22 Hz, 1 H) 8,00 (d, J = 8,05 Hz, 1 H) 8,24 (d, J = 7,56 Hz, 1 H) 11,22 (s, 1 H).

N-[3-(1-Oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-propil]-benzamida (compuesto 8)

10 (I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R= benzoilo, R₁=R₂= R₃= H y R₄= fenilo).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,78 (quin, J = 6,64 Hz, 2 H) 3,26 (q, J = 6,50 Hz, 2 H) 3,56 (t, J = 6,28 Hz, 2 H) 7,55 (ddd, J = 8,01, 7,04, 1,04 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 7,80 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 7,90 Hz, 1 H) 8,23 (ddd, J = 7,98, 1,20, 0,60 Hz, 1 H) 8,32 (t, J = 5,42 Hz, 1 H) 11,22 (s, 1 H).

Preparación de 7-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona

15 A una disolución de 590 mg (1,54 mmol) de 7-fluoro-3-fenil-4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]isoquinolin-1(2H)-ona en metanol (12 ml), se añadieron 88 mg de ácido p-toluenosulfónico (0,46 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 55°C durante 2 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar 438 mg del compuesto del título (95%).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,36 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 5,25, 8,91 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,75, 9,34 Hz, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 3H), 7,41 - 7,54 (m, 3H), 4,47 (t, J = 2,50 Hz, 1H).

25 Preparación de 7-fluoro-4-(2-iodoetoxi)-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona. A una disolución de 100 mg (0,33 mmol) de 7-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona en acetonitrilo (10 ml), se añadieron 350 mg (1,33 mmol) de trifetilfosfina, 90 mg (1,33 mmol) de imidazol y 251 mg (0,99 mmol) de yoduro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de argón. La mezcla se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo: 6/4) dio 57 mg del compuesto del título (42%).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,41 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 5,13, 9,03 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,62, 9,34 Hz, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 3H), 7,43 - 7,56 (m, 4H), 3,70 (t, J = 6,16 Hz, 2H), 3,22 - 3,27 (m, 2H).

Ejemplo 9

Etapa i

2-Metilamino-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida

35 A una suspensión agitada de 150 mg de 2-cloro-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida (XV) (0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,4 ml), se añadieron 9 ml de una disolución de metilamina al 33% en etanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se evaporó el etanol a presión reducida y la mezcla se diluyó con éter dietílico y se filtró. Después se recogió un sólido amarillo claro, se lavó con éter y después con agua fría y se secó. El compuesto del título se obtuvo con rendimiento moderado (100 mg, 68%).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,68 (s, 1H), 10,33 (s ancho, 1H), 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 7,9, 7,2, 0,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

Etapa ia

Éster terc-butílico del ácido (3-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino)-propil)-carbámico

45 A una suspensión agitada de 50 mg de 2-cloro-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida (XV) (0,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadieron 0,09 ml de éster terc-butílico del ácido (3-amino-propil)-carbámico (0,51 mmol) y 0,036 ml de trietilamina (0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó hasta sequedad y después se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters X Terra RP 18 (19 x 250 mm, 5 μm). La fase móvil A era amoníaco al 0,05%/acetonitrilo: 95/5 y la fase móvil B era acetonitrilo/agua: 95/5. Gradiente de 10 a 75% de B en 15 min. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se secaron, dando 32 mg (44% de rendimiento) del compuesto del título.

50

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,65 (s, 1H), 10,09 (s ancho, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 - 8,12 (m, 1H), 7,88 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,0, 7,1, 0,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,47 (s ancho, 2H), 3,02 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,63 (quin, J = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

5 Éster terc-butílico del ácido (6-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino)-hexil)-carbámico

A una suspensión agitada de 65 mg de 2-cloro-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida (XV) (0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadieron 175 mg de hidrocloreto del éster terc-butílico del ácido (6-amino-hexil)-carbámico (0,69 mmol) y 0,097 ml de trietilamina (0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con diclorometano, y la disolución resultante se lavó primero con agua y después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa en columna Waters X Terra RP 18 (19 x 250 mm, 5 μm). La fase móvil A era amoniaco al 0,05%/acetonitrilo: 95/5 y la fase móvil B era acetonitrilo/agua: 95/5. Gradiente de 10 a 75% de B en 15 min. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se secaron, dando 50 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,62 (s ancho, 1H), 9,90 (s ancho, 1H), 8,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,27 - 3,33 (m, 2H), 2,89 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,97 - 2,61 (m, 1H), 1,17 - 1,51 (m, 8H), 1,36 (s, 9H).

Etapa ib

20 Hidrocloreto de la 2-(3-amino-propilamino)-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida

Se disolvieron 32 mg de éster terc-butílico del ácido (3-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino)-propil)-carbámico (0,075 mmol) en diclorometano (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó, dando 32 mg (97% de rendimiento) del compuesto del título.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,72 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,29 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (s ancho, 3H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 7,9, 7,2, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,11 (s ancho, 2H), 2,92 (sxt, J = 6,4 Hz, 2H), 2,00 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

Trifluoroacetato de la 2-(6-amino-hexilamino)-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida

30 Se disolvieron 45 mg de éster terc-butílico del ácido (6-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino)-hexil)-carbámico (0,097 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó, se recogió en éter dietílico, se filtró y el sólido recogido se secó a vacío para dar 30 mg (65% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,72 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,93 (dt, J = 10,7, 5,4 Hz, 2H), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 7,9, 7,2, 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (s ancho, 3H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,95 - 3,06 (m, 2H), 2,72 - 2,85 (m, 2H), 1,64 (quin, J = 7,1 Hz, 2H), 1,53 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 (dt, J = 6,9, 3,4 Hz, 4H).

40 Etapa ii

Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-(3-{metil-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-carbamoil}-propil)-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio

(compuesto P1, X = CF₃CO₂-, R₁₃=metilo, m=0)

45 A una disolución agitada de 3,65 mg de 2-metilamino-N-(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-il)-acetamida (0,013 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,3 ml), se añadieron 0,0067 ml de diisopropiletamina (0,039 mmol) y 5 mg de perclorato del éster de NHS de ATTO 610 (XVIII) (0,0085 mmol) en atmósfera de nitrógeno, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se evaporó y el producto bruto resultante se purificó por HPLC preparativa en columna Hypersil (21 x 250 mm, 5 μm). La fase móvil A era ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo: 95/5 y la fase móvil B era acetonitrilo/agua: 95/5. Gradiente de 0 a 70% de B en 20 min. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se secaron, dando 1,6 mg del compuesto del título.

MS calculado: 654,3444, MS encontrado: 654,3447.

ESI (+) MS: m/z 654 (M⁺).

De acuerdo con esta misma metodología, pero usando los materiales de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(3-[[[6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino]-propilcarbamoil)-propil]-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio

5 (compuesto P2, X = CF₃CO₂⁻, R₁₃=H, m=1, B= (CH₂)₃-NH-)

MS calculado: 697,3866, MS encontrado: 697,3864.

ESI (+) MS: m/z 697 (M⁺).

Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(6-[[[6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino]-hexilcarbamoil)-propil]-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio

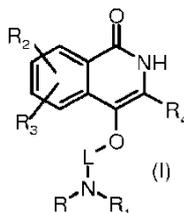
10 (compuesto P3, X = CF₃CO₂⁻, R₁₃=H, m=1, B= (CH₂)₆-NH-)

MS calculado: 739,4337, MS encontrado: 739,4333.

ESI (+) MS: m/z 739 (M⁺).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

5 L es un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, o, incluyendo el átomo de nitrógeno al que está unido, un heterociclilo;

R y R₁ son independientemente hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, arilo o grupo COR₅, o considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son COR₅;

10 R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, átomo de halógeno, nitro, COR₅, NR₆R₇, o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

R₄ es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ y ariloxi;

R₅ es OR₈, o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o arilo;

R₆ y R₇ son átomos de hidrógeno;

15 R₈ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque

20 R y R₁ son independientemente átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o grupo COR₅, o considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son COR₅; y

R₅ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 2, caracterizado porque

25 L representa un grupo alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado, o, incluyendo el átomo de nitrógeno al que está unido, un heterociclilo;

R y R₁ son independientemente átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o grupo COR₅, o considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o pirrolilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son COR₅;

30 R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, átomo de cloro, flúor, un nitro, amino, COR₅, o un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

R₄ es un grupo fenilo o tienilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ y ariloxi;

R₅ es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

4-(2-Amino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,

N-[2-(1-Oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-etil]-acetamida,

4-(3-Amino-propoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,

- N-[3-(1-Oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-propil]-acetamida,
 3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 3-fenil-4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 N-[3-(1-Oxo-3-fenil-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-propil]-benzamida,
 3-(3-Metoxi-fenil)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 3-(3-Metoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(3-Metilamino-propoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 10 3-Fenil-4-(2-pirrol-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 3-Fenil-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 3-Fenil-4-(3-pirrol-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(2-Metilamino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(2-Dimetilamino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 15 4-(3-Dietilamino-propoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 3-Fenil-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(4-Amino-butoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 20 3-(4-Metoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-idroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
 3-(4-idroxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 25 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-idroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(2-Amino-etoxi)-3-tiofen-3-il-2H-isoquinolin-1-ona,
 7-Acetil-3-fenil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-Nitro-3-fenil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-idroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
 30 3-(3-Idroxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-Nitro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 7-Nitro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 7-Amino-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 7-Cloro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 35 7-Fluoro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-Amino-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

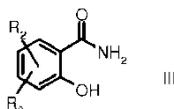
- 6-Cloro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
6-Fluoro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
7-Fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
3-(3-Cloro-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
5 7-Fluoro-3-(3-idroxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-idroxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-5-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
10 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
3-Fenil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
3-Fenil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
15 5-Metil-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-5-metil-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona
7-Fluoro-5-metil-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
20 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-fenil)-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
3-(3-Cloro-fenil)-7-fluoro-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
7-Fluoro-3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
25 7-Fluoro-3-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
3-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-7-fluoro-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
3-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-7-fluoro-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
30 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
3-(3-Cloro-4-metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
3-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
35 3-(3-Metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
3-(4-Metoxi-fenil)-5-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-fenoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona,
 7-Fluoro-3-(4-fenoxi-fenil)-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-(2-Amino-etoxi)-3-bencil-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 3-Bencil-7-fluoro-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 4-(2-Amino-etoxi)-8-fluoro-3-fenil-2H-isoquinolin-1-ona,
 8-Fluoro-3-fenil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,
 4-[2-(Dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1 (2H)-ona,
 7-Fluoro-3-fenil-4-(piperidin-4-iloxi)isoquinolin-1(2H)-ona,
 4-(3-Aminopropoxi)-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona,
 10 4-[3-(Bencilamino)propoxi]-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona,
 4-[2-(Dietilamino)etoxi]-7-fluoro-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona,
 7-Fluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-fenilisoquinolin-1(2H)-ona y
 7-Fluoro-3-fenil-4-[2-(fenilamino)etoxi]isoquinolin-1(2H)-ona.

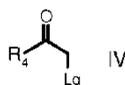
5. Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) como se definen en la reivindicación 1, cuyo
 15 procedimiento comprende:

o bien

etapa 1) alquilación de un compuesto de fórmula (III):



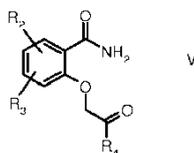
en donde R₂ y R₃ son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (IV):



20

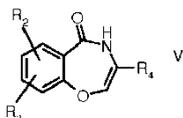
en donde R₄ es como se define en la reivindicación 1, y Lg representa un grupo lábil adecuado;

etapa 2) ciclación por deshidratación del compuesto de fórmula (V) resultante:

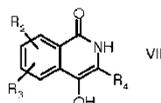


en donde R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes;

25 etapa 3) transposición del compuesto de fórmula (VI) resultante:



en donde R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes, para así obtener un compuesto de fórmula (VII):



en donde R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes;

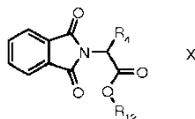
o

etapa 4) reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (IX):



5 en donde R₄ es como se ha definido antes y R₁₂ es un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo aril-alquilo(C₁-C₆),

etapa 3a) transposición del compuesto de fórmula (X) resultante:

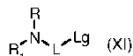


en donde R₄ y R₁₂ son como se han definido antes, para así obtener un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido antes, en donde R₂ y R₃ son ambos átomos de hidrógeno;

10 y

etapa 5) alquilación de un compuesto de fórmula (VII) como se han definido antes con

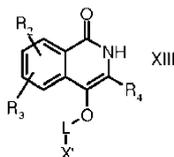
o bien un compuesto de fórmula (XI):



15 en donde L es como se define en la reivindicación 1, y R, R₁ y Lg son como se han definido antes, de modo que se obtiene un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1;

o con un compuesto de fórmula (XII) X'-L-Lg en donde L es un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, Lg es como se ha definido antes y X' representa un grupo lábil adecuado;

etapa 6) reacción del compuesto de fórmula (XIII) resultante:



20 en donde R₂, R₃, R₄ y X' son como se han definido antes, L es un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, con un compuesto de fórmula (XIV): R-NH-R₁ en donde R y R₁ son como se han definido antes, para así obtener un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes; opcionalmente conversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (I) diferente por reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convertir una sal en un
25 compuesto libre de fórmula (I).

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, para usar como un medicamento.

30 8. Un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína PARP-1.

9. Un compuesto de fórmula (I) para usar según la reivindicación 8, caracterizado porque la enfermedad mediada por la proteína PARP-1 que se va a tratar es cáncer, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso o inflamación.

35 10. Un compuesto de fórmula (I) para usar según la reivindicación 9, caracterizado porque el cáncer es un carcinoma tal como carcinoma de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de

- células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de línea linfoide que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de célula pilosa y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de línea mieloides, que incluyen leucemias mieloides aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocarcinoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.
- 5
- 10
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, que además comprende uno o más agentes quimioterapéuticos.
12. Un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una composición farmacéutica del mismo como se define en la reivindicación 6, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer.