

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 529**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/22** (2006.01)

**A61K 31/472** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11851146 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2657227**

54 Título: **Nuevos derivados de isoquinolina sustituida**

30 Prioridad:

**22.12.2010 JP 2010286445**

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

**25.05.2016**

73 Titular/es:

**D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC.  
(100.0%)  
1-18-11 Nishiki Naka-ku  
Nagoya-shi, Aichi 460-00003, JP**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 571 529 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**

Nuevos derivados de isoquinolina sustituida

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de isoquinolina-6-sulfonamida que son útiles para el tratamiento y/o la prevención de glaucoma, hipertensión ocular, y enfermedad cardiovascular.

**10 Antecedentes de la invención**

Entre los compuestos que tienen un anillo de isoquinolina, existen ciertos compuestos útiles como productos farmacéuticos, aunque se ha realizado un número limitado de divulgaciones sobre compuestos que tienen un anillo de isoquinolina sustituido en la posición 6 con un grupo aminosulfonilo. Algunos ejemplos del número limitado de divulgaciones incluyen los antagonistas del receptor cannabinoide que se divulgan en el Documento de Patente 1, los inhibidores de F1F0 ATPasa que se divulgan en el Documento de Patente 2, los antagonistas de receptores  $\beta$ 3 adrenérgicos que se divulgan en el Documento de Patente 3, los derivados de aminosulfonilisoquinolina cíclica que se divulgan en el Documento de Patente 4, y los compuestos que tienen un grupo fenoxi que se divulgan en el Documento de No Patente 1.

El documento de Patente WO9723222 divulga compuestos de isoquinolinasulfonilo para su uso en composiciones oftálmicas para tratar glaucoma u otros trastornos oculares que transcurren con isquemia tales como retinopatías u otras neuropatías ópticas.

**25 Documentos de patente**

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

[Documento de Patente 2] WO2006/073448

[Documento de Patente 3] WO2009/123870

[Documento de Patente 4] WO2010/146881

**Documentos de No Patente**

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

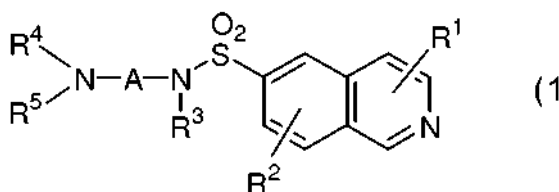
**Sumario de la invención****[Problema que resuelve la invención]**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de isoquinolina-6-sulfonamida que son útiles como medicinas.

**[Solución al problema]**

Los presentes inventores llevaron a cabo un estudio para introducir diversos sustituyentes en la posición 6 de un anillo de isoquinolina y usaron cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo como compuesto intermedio clave para sintetizar nuevos derivados de isoquinolina-6-sulfonamida representados por la Fórmula (1) descrita a continuación. Como resultado del estudio de los efectos farmacológicos de estos compuestos, se descubrió que tienen un efecto hipotensor ocular y un efecto reductor de la presión sanguínea excelentes y son útiles como ingredientes activos para medicinas para el tratamiento y/o la prevención de glaucoma, hipertensión ocular, y enfermedad cardiovascular.

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



55

donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo aminoalquiltio, o un grupo heteroarilo;

5 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo dialquilaminoalquilo, o un grupo aminoalcanoilo;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno, un grupo alquino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden formar un anillo heterocíclico saturado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, donde

10 el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alquino, el grupo cicloalquilo, o el grupo alcanoilo en R<sup>5</sup> es uno o dos o más sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo arileno, o un grupo heteroarileno que tiene opcionalmente, en el anillo, uno o dos o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanoilo, un grupo carboxilo, un grupo alquiloalcarbonilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo urea, un grupo tiourea, y un grupo aminoalquilo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo oxo, (d) un grupo alcanoiloxi, (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxilo, (g) un grupo alcoxi, y (h) un grupo alquiloalcarbonilo; y

20 A representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente uno o dos o más sustituyentes seleccionados entre un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo hidroxilo, un grupo alquiloalcarbonilo, un grupo aminoalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, y un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

25 donde el grupo aralquilo o el grupo heteroarilalquilo en A tiene opcionalmente uno o dos o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanoilo, un grupo carboxilo, un grupo alquiloalcarbonilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo urea, un grupo tiourea, y un grupo aminoalquilo.

30 Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (1), una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal.

35 Además, se divulga un método para tratar o prevenir glaucoma, hipertensión ocular, o enfermedad cardiovascular que incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (1), una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal. Además, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (1), sales del mismo, o solvatos del compuesto o la sal para su uso en el tratamiento y/o la prevención de glaucoma, hipertensión ocular, o enfermedad cardiovascular.

40 Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (1), una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal para la producción de un fármaco terapéutico y/o preventivo para glaucoma, hipertensión ocular, o enfermedad cardiovascular.

#### 45 **[Efectos de la invención]**

Los derivados de isoquinolina-6-sulfonamida de la presente invención tienen un efecto hipotensor ocular y un efecto reductor de la presión sanguínea excelentes y son útiles como ingredientes activos para agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o la prevención de glaucoma, hipertensión ocular, y enfermedad cardiovascular.

#### 50 **[Modo de llevar a cabo la invención]**

En la Fórmula (1), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo aminoalquiltio, o un grupo heteroarilo.

60 Algunos ejemplos del átomo de halógeno incluyen átomos de flúor, cloro, bromo, y yodo. De ellos, es preferente un átomo de flúor, cloro, o bromo.

Algunos ejemplos del grupo alquilo incluyen grupos alquilo lineales, ramificados, o cíclicos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alquilo C<sub>1-8</sub>). Son preferente los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, siendo más preferentes los grupos alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono.

65 Algunos ejemplos específicos de los mismos pueden incluir grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, y ciclopropilo. Entre ellos, son preferentes los

que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, siendo particularmente preferente un grupo metilo o etilo.

El grupo halogenoalquilo es preferentemente un grupo halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , más preferentemente un grupo halogenoalquilo  $C_{1-6}$ . Algunos ejemplos específicos del mismo incluyen grupos clorometilo, fluorometilo, cloroetilo, fluoroetilo, y trifluorometilo.

Algunos ejemplos del grupo alquenoililo incluyen grupos alquenoililo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (grupos alquenoililo  $C_{2-8}$ ). Son preferentes los grupos alquenoililo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos pueden incluir grupos vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metililo, 2-butenilo, y 3-butenilo. Entre ellos, son preferentes los que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.

Algunos ejemplos del grupo alquínilo incluyen grupos alquínilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (grupos alquínilo  $C_{2-8}$ ). Son preferentes los grupos alquínilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos etinilo, propinilo, y butinilo. Entre ellos, son preferentes los que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.

Algunos ejemplos del grupo alcoxi incluyen grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alcoxi  $C_{1-8}$ ). Son preferentes los grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos pueden incluir grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi.

Algunos ejemplos del grupo alquiltio incluyen grupos alquiltio lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alquiltio  $C_{1-8}$ ). Son preferentes los grupos alquiltio que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos metiltio, etiltio, isopropiltio, y n-propiltio.

El grupo aminoalquiltio es preferentemente un grupo amino alquiltio  $C_{1-8}$ , más preferentemente un grupo amino alquiltio  $C_{1-6}$ . Algunos ejemplos específicos del mismo incluyen grupos aminometiltio, aminoetiltio, y aminopropiltio.

Algunos ejemplos del grupo heteroarilo incluyen grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 3 átomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, y pirazilo. De ellos, es particularmente preferente un grupo furilo, tienilo, o piridilo.

Preferentemente,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-8}$ , un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , un grupo fenilo, un grupo alquenoililo  $C_{2-8}$ , un grupo alquínilo  $C_{2-8}$ , un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo amino alquiltio  $C_{1-8}$ , o un grupo tienilo. Además, más preferentemente, son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o un grupo halogenoalquilo  $C_{1-6}$ . Más preferentemente, son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ . Además,  $R^2$  es preferentemente un átomo de hidrógeno.

$R^1$  puede estar sustituido en cualquiera de las posiciones 1, 3, y 4 del anillo de isoquinolina. Además,  $R^2$  puede estar sustituido en cualquiera de las posiciones 5, 7, y 8 de anillo de isoquinolina.

$R^3$  y  $R^4$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo dialquilaminoalquilo, o un grupo aminoalcanoilo.

Algunos ejemplos del grupo alquilo incluyen los ilustrados anteriormente como ejemplos de  $R^1$  y  $R^2$ . Son preferentes los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, siendo más preferentes los grupos alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono.

Algunos ejemplos del grupo hidroxialquilo incluyen grupos hidroxialquilo  $C_{1-8}$ . Son preferentes los grupos hidroxialquilo  $C_{1-6}$ .

El grupo dialquilaminoalquilo es preferentemente un grupo dialquilaminoalquilo cuyo resto dialquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono en cada alquilo y cuyo resto aminoalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Algunos ejemplos del grupo aminoalcanoilo incluyen grupos aminoalcanoilo  $C_{1-6}$  e incluyen específicamente grupos glicilo, alanilo, leucilo, isoleucilo, y valilo.

$R^3$  es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .  $R^4$  es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo aminoalcanoilo  $C_{1-6}$ .

$R^5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenoililo, un grupo alquínilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido, o  $R^4$  y  $R^5$  pueden formar un anillo heterocíclico saturado junto con el átomo de nitrógeno

- adyacente, donde el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alquinilo, el grupo cicloalquilo, o el grupo alcanóilo es uno o dos o más sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo arileno, o un grupo heteroarileno que tiene opcionalmente, en el anillo, uno o dos o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanóilo, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo urea, un grupo tiourea, y un grupo aminoalquilo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo oxo, (d) un grupo alcanoiloxi, (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxilo, (g) un grupo alcoxi, y (h) un grupo alquiloxicarbonilo.
- Algunos ejemplos del grupo alquilo y el grupo alquenilo representados por  $R^5$  incluyen los ilustrados anteriormente como ejemplos de  $R^1$  y  $R^2$ . De ellos, el grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-8}$  lineal o ramificado. Algunos ejemplos específicos de los mismos pueden incluir grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, e isohexilo.
- El grupo alquenilo es preferentemente un grupo alquenilo  $C_{2-8}$ . Algunos ejemplos específicos de los mismos pueden incluir grupos vinilo, alilo, isopropenilo, 2-propenilo, 2-metalilo, 2-butenilo, y 3-butenilo. Entre ellos, son preferentes los que tienen de 2 a 6 átomos de carbono.
- Algunos ejemplos del grupo alquinilo incluyen grupos alquinilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (grupos alquinilo  $C_{2-8}$ ). Son preferentes los grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos etinilo, propinilo, y butinilo. Entre ellos, son preferentes los que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.
- Algunos ejemplos del grupo cicloalquilo incluyen grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono (grupos cicloalquilo  $C_{3-8}$ ). Son preferentes los grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.
- Algunos ejemplos del grupo alcanóilo incluyen grupos alcanóilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alcanóilo  $C_{1-8}$ ). Son preferentes los grupos alcanóilo  $C_{2-6}$ . Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos acetilo, propionilo, butirilo, y pentanoílo.
- El anillo heterocíclico saturado formado conjuntamente por  $R^4$  y  $R^5$  es preferentemente un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen anillos de pirrolidina, piperidina, y piperazina.
- Algunos ejemplos del sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alquinilo, el grupo cicloalquilo, o el grupo alcanóilo incluyen (a) un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo arileno, o un grupo heteroarileno que tiene opcionalmente el sustituyente descrito anteriormente, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo oxo, (d) un grupo alcanoiloxi, (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxilo, (g) un grupo alcoxi, y (h) un grupo alquiloxicarbonilo. Algunos ejemplos del grupo cicloalquilo incluyen grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono (grupos cicloalquilo  $C_{3-8}$ ). Son preferentes los grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.
- Algunos ejemplos del grupo arilo incluyen grupos arilo que tienen de 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, y bifenilo. De ellos, es particularmente preferente un grupo fenilo.
- Algunos ejemplos del grupo ariloxi incluyen grupos ariloxi que tienen de 6 a 14 átomos de carbono e incluyen específicamente grupos fenoxi, naftiloxi, y bifeniloxi. De ellos, es particularmente preferente un grupo fenoxi.
- Algunos ejemplos del grupo heteroarilo incluyen grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que tienen de 1 a 3 átomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilfenilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, y benzoimidazolilo. De ellos, es particularmente preferente un grupo furilo, tienilo, piridilo, o indolilo.
- Algunos ejemplos del grupo heteroariloxi incluyen los grupos heteroarilo unidos a un átomo de oxígeno.
- Algunos ejemplos del grupo arileno incluyen grupos arileno que tienen de 6 a 14 átomos de carbono e incluyen específicamente grupos o-fenileno y  $\alpha,\beta$ -naftileno. De ellos, es particularmente preferente un grupo o-fenileno. Algunos ejemplos del grupo heteroarileno incluyen grupos divalentes de los grupos heteroarilo ilustrados anteriormente.

De estos grupos cicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos ariloxi, grupos heteroariloxi, grupos arileno, y grupos heteroarileno, es particularmente preferente un grupo arilo, heteroarilo, u o-fenileno.

5 De estos sustituyentes en el anillo en el grupo (a), algunos ejemplos del átomo de halógeno incluyen átomos de flúor, cloro, bromo, y yodo. De ellos, es preferente un átomo de flúor, cloro, o bromo.

Algunos ejemplos del grupo alquilo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alquilo C<sub>1-8</sub>). Son preferentes los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, siendo más preferentes los grupos alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono.

10 Algunos ejemplos específicos de los mismos pueden incluir grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, e isohexilo. Entre ellos, son preferentes los que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, siendo particularmente preferente un grupo metilo o etilo.

15 El grupo halogenoalquilo es preferentemente un grupo halogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, más preferentemente un grupo halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos clorometilo, fluorometilo, cloroetilo, fluoroetilo, y trifluorometilo.

20 Algunos ejemplos del grupo alquenilo incluyen grupos alquenilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (grupos alquenilo C<sub>2-8</sub>). Son preferentes los grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos pueden incluir grupos vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metalilo, 2-butenilo, y 3-butenilo. Entre ellos, son preferentes los que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.

25 Algunos ejemplos del grupo alquinilo incluyen grupos alquinilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (grupos alquinilo C<sub>2-8</sub>). Son preferentes los grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos etinilo, propinilo, y butinilo. Entre ellos, son preferentes los que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.

30 Algunos ejemplos del grupo alcoxi incluyen grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alcoxi C<sub>1-8</sub>). Son preferentes los grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos pueden incluir grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi.

35 Algunos ejemplos del grupo alquiltio incluyen grupos alquiltio lineales y ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alquiltio C<sub>1-8</sub>). Son preferentes los grupos alquiltio que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos metiltio, etiltio, isopropiltio, y n-propiltio.

40 Algunos ejemplos del grupo alcanóilo incluyen alcanóilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alcanóilo C<sub>1-8</sub>). Son preferentes los grupos alcanóilo C<sub>2-6</sub>. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos acetilo, propionilo, butirilo, y pentanoílo.

Algunos ejemplos del grupo alquiloxicarbonilo incluyen grupos alcoxicarbonilo C<sub>1-8</sub> e incluyen específicamente grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.

45 Algunos ejemplos del grupo aminoalquilo incluyen grupos aminoalquilo C<sub>1-8</sub> e incluyen específicamente grupos aminometilo, aminoetilo, y aminopropilo. El anillo en el grupo (a) puede estar sustituido con uno o dos o más de estos sustituyentes y puede estar sustituido, por ejemplo, con 1 a 3 de estos sustituyentes.

50 Algunos ejemplos del grupo alcanoiloxi en el grupo (d) incluyen grupos alcanoiloxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alcanoiloxi C<sub>1-8</sub>). Son preferentes los grupos alcanoiloxi C<sub>2-6</sub>. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos formiloxi, acetoxi, y propioniloxi.

Algunos ejemplos del grupo alcoxi en el grupo (g) incluyen grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, y t-butoxi.

55 Algunos ejemplos del grupo alquiloxicarbonilo en el grupo (h) incluyen grupos alquiloxicarbonilo C<sub>1-8</sub> tales como grupos metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

60 El sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alquinilo, el grupo cicloalquilo, o el grupo alcanóilo en R<sup>5</sup> es preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo arileno que tiene opcionalmente, en el anillo, uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo halogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanóilo C<sub>2-8</sub>, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo C<sub>1-8</sub>, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo urea, un grupo tiourea, y un grupo aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo oxo, (d) un grupo alcanoiloxi C<sub>2-8</sub>, (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxilo, (g) un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, y (h) un grupo alquiloxicarbonilo C<sub>1-8</sub>.

65

- 5 El sustituyente en el grupo alquilo, o el grupo alcanóilo es más preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo arileno que tiene opcionalmente, en el anillo, uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo halogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanóilo C<sub>2-8</sub>, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo C<sub>1-8</sub>, un grupo nitro, un grupo amino, y un grupo aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, (d) un grupo hidroxilo, y (f) un grupo oxo.
- 10 A representa un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente uno o dos o más sustituyentes seleccionados entre un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo aminoalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, y un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, donde el grupo aralquilo o el grupo heteroarilalquilo en A tiene
- 15 opcionalmente uno o dos o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanóilo, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo urea, un grupo tiourea, y un grupo aminoalquilo.
- 20 Algunos ejemplos del grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono incluyen grupos metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, e isopropileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-). De ellos, es particularmente preferente un grupo etileno, trimetileno, o isopropileno.
- 25 De estos grupos con los que puede estar sustituido el grupo alquileo, algunos ejemplos del grupo alquenilo incluyen grupos alquenilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (grupos alquenilo C<sub>2-8</sub>). Son preferentes los grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos pueden incluir grupos vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metalilo, 2-butenilo, y 3-butenilo. Entre ellos, son preferentes los que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.
- 30 Algunos ejemplos del grupo alquinilo incluyen grupos alquinilo lineales o ramificados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (grupos alquinilo C<sub>2-8</sub>). Son preferentes los grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos etinilo, propinilo, y butinilo. Entre ellos, son preferentes los que tienen de 2 a 4 átomos de carbono.
- 35 Algunos ejemplos del grupo alcoxi incluyen grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (grupos alcoxi C<sub>1-8</sub>). Son preferentes los grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los mismos pueden incluir grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi.
- 40 Algunos ejemplos del grupo alquiloxicarbonilo incluyen grupos alcoxicarbonilo C<sub>1-8</sub> e incluyen específicamente grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.
- 45 Algunos ejemplos del grupo aminoalquilo incluyen grupos aminoalquilo C<sub>1-8</sub> e incluyen específicamente grupos aminometilo, aminoetilo, y aminopropilo.
- 50 Algunos ejemplos del grupo arilo incluyen grupos arilo que tienen de 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, y bifenilo. De ellos, es particularmente preferente un grupo fenilo.
- 55 Algunos ejemplos del grupo heteroarilo incluyen grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen de 1 a 3 átomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, y pirazilo. De ellos, es particularmente preferente un grupo tienilo.
- 60 Algunos ejemplos del grupo aralquilo incluyen grupos aralquilo cuyo resto alquilo es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y cuyo resto arilo es arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Son preferentes grupos fenilalquilo C<sub>1-8</sub>.
- 65 El grupo heteroarilalquilo es preferentemente un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-8</sub> cuyo resto alquilo es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y cuyo resto heteroarilo es heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 átomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre.
- Algunos ejemplos del sustituyente en el grupo aralquilo o el grupo heteroarilalquilo en A incluyen los mismos que en el grupo de sustituyentes (a) en el grupo alquilo o similar en R<sup>5</sup>. Específicamente, el sustituyente es preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo halogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanóilo C<sub>2-8</sub>, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo C<sub>1-8</sub>, un grupo nitro, un grupo amino, y un grupo aminoalquilo C<sub>1-8</sub>.

Cuando A es un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo aralquilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>. En este caso, más preferentemente, A es un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo fenilalquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>.

Cuando A es un grupo alquileo lineal o ramificado sin sustituir que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, R<sup>5</sup> representa un grupo distinto de un átomo de hidrógeno, es decir, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno, un grupo alquino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo alcanóilo opcionalmente sustituido, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden formar un anillo heterocíclico saturado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, donde el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alquino, el grupo cicloalquilo, o el grupo alcanóilo en R<sup>5</sup> es preferentemente uno o dos o más sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo arileno, o un grupo heteroarileno que tiene opcionalmente, en el anillo, uno o dos o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanóilo, un grupo carboxilo, un grupo alquiloicarbonilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo urea, un grupo tiourea y un grupo aminoalquilo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo oxo, (d) un grupo alcanóilo, (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxilo, (g) un grupo alcoxi, y (h) un grupo alquiloicarbonilo.

Además, cuando A es un grupo alquileo lineal o ramificado sin sustituir que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, un grupo alquino C<sub>2-8</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, o un grupo alcanóilo C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden formar un anillo heterocíclico saturado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, donde el sustituyente en el grupo alquilo, o el grupo alcanóilo es preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo arileno que tiene opcionalmente, en el anillo, uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo halogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, un grupo alquino C<sub>2-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanóilo C<sub>2-8</sub>, un grupo carboxilo, un grupo alquiloicarbonilo C<sub>1-8</sub>, un grupo nitro, un grupo amino, y un grupo aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo oxo, y (d) un grupo alcanóilo C<sub>2-8</sub>.

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

- 35 (R)-N-{1-(etilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(propilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(butilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (S)-N-{1-(butilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(but-2-enilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 40 (S)-N-{1-(but-2-enilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(alilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-{2-(alilamino)etil}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{4-(propilamino)butan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(piperazina-1-il)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 45 (R)-N-{1-(isobutilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(ciclopropilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(ciclobutilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(neopentilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(ciclopropilmetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 50 (R)-N-{1-(pentilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(metilbutilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(isopentilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(hexilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 55 (S)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(R)-1-{(R)-2-fenilpropilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(R)-1-{(S)-2-fenilpropilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(2-metoxifenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(3-metoxifenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 60 (R)-N-{1-(4-metoxifenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(2-fluorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(2-ciclohexiletilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(3-fenilpropilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-fenilbutilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 65 (R)-N-[1-{2-(1H-indol-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (S)-N-[1-{2-(1H-indol-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,



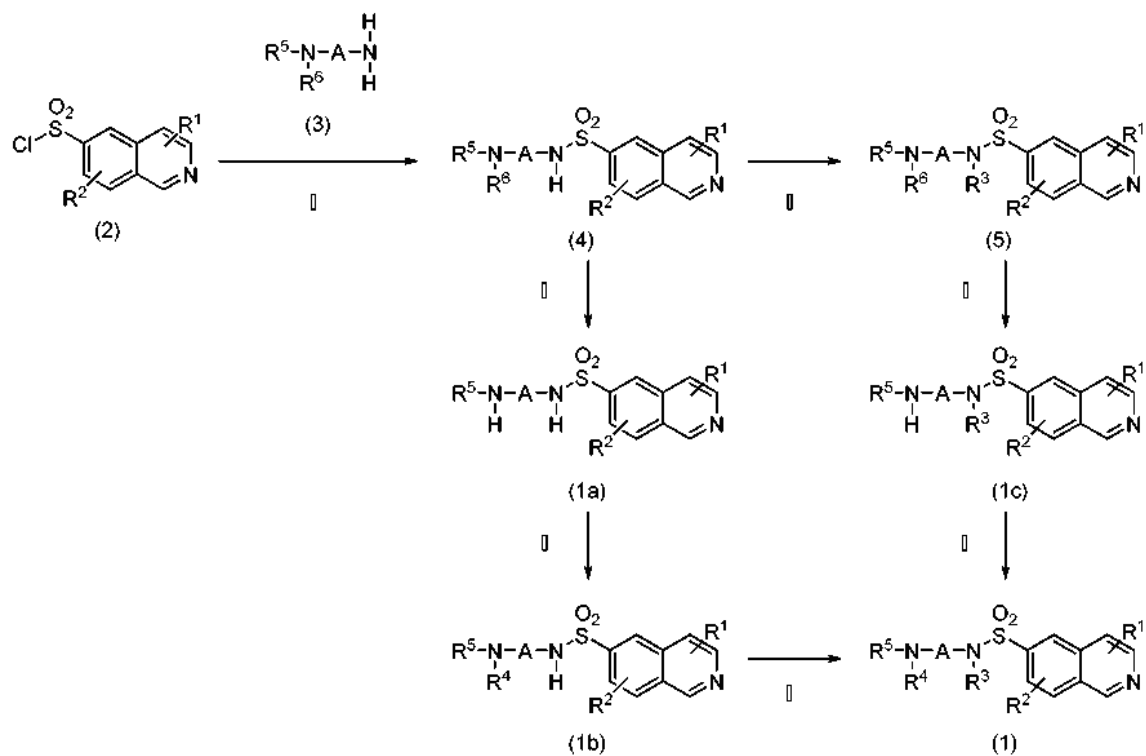
(R)-N-{1-(2-clorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-clorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(tiofen-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(tiofen-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 5 (R)-N-{1-(2-fenoxietilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(naftalen-1-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-prop-2-in-1-ilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(R)-1-{(S)-2-metoxi-2-feniletetilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(piridin-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 10 N-[(R)-1-{(R)-3-hidroxi-3-fenilpropilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(3-fluorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-fluorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(3-clorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-bromofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 15 (R)-N-{1-(2-metilfenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(3-metilfenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-metilfenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-nitrofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-trifluorometilfenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 20 (R)-N-{1-(ciclohexilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(1-metil-1H-indol-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(quinolin-4-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 25 (R)-N-[1-{2-(furan-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(furan-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-aminofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-dimetilaminofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(2-cianoetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 30 (R)-N-[1-{2-(1H-indol-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(benzofuran-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-7-bromo-N-{1-(4-fluorofenetilamino)propan-2-il}-isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-5-bromo-N-{1-(4-fluorofenetilamino)propan-2-il}-isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(2-metilalilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 35 (R)-N-[1-{2-(4-metiltiazol-5-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{3-(1H-indol-3-il)propilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(piridin-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(R)-1-{(S)-2-hidroxi-2-feniletetilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(R)-1-{(S)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 40 N-[(2R)-1-(2-hidroxi-2-fenilpropilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(R)-1-{(S)-2-hidroxi-2-fenilpropilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(R)-1-{(R)-2-hidroxi-2-feniletetilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(2R)-1-(2-hidroxi-2-(piridin-3-il)etilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(R)-1-{(S)-2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 45 N-[(2R)-1-(2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(bifenil-4-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-(4-(piridin-4-il)fenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-{2-(1H-tetrazol-5-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 50 (R)-N-{1-(butilamino)propan-2-il}-N-etilisoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-(2-hidroxi-etil)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-[1-(metil(fenetil)amino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-2-amino-N-{2-(isoquinolina-6-sulfonamida)propil}-N-feniletacetamida,  
 (R)-N-{1-(2-oxo-2-feniletetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida,  
 55 N-[(2R)-1-(2-hidroxi-3-fenoxipropilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-1-hidroxiisoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-4-metil-isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(4-fluorofenetilamino)propan-2-il}-4-metil-isoquinolina-6-sulfonamida,  
 (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-4-hidroxi-isoquinolina-6-sulfonamida,  
 60 (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-4-(tiofen-3-il)isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(2R,3S)-3-amino-6-fenilhexan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida,  
 N-[(2R)-4-amino-6-fenilhexan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida, y  
 N-[(2R)-4-(metilamino)-6-fenilhexan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida.

65 Una sal del compuesto (1) de la presente invención solo necesita ser una sal farmacéuticamente aceptable, y algunos ejemplos de la misma incluyen sales de adición de ácido. Algunos ejemplos de ácidos inorgánicos para

formar tales sales pueden incluir ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido hipofosfórico, ácido metafosfórico, y ácido pirofosfórico. Además, algunos ejemplos de ácidos orgánicos para las mismas pueden incluir ácido acético, ácido fenilacético, ácido trifluoroacético, ácido acrílico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido clorobenzoico, ácido dinitrobenzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido metoxibenzoico, ácido metilbenzoico, ácido o-acetoxibenzoico, ácido naftaleno-2-carboxílico, ácido isobutírico, ácido fenilbutírico, ácido  $\alpha$ -hidroxibutírico, ácido butano-1,4-dicarboxílico, ácido hexano-1,6-dicarboxílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido propiólico, ácido propiónico, ácido fenilpropiónico, ácido salicílico, ácido sebácico, ácido succínico, ácido subérico, ácido bencenosulfónico, ácido bromobencenosulfónico, ácido clorobencenosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido naftaleno-1-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido xilenosulfónico, ácido tartárico, y ácido alcanforsulfónico. Algunos ejemplos preferentes de la sal del compuesto de Fórmula (1) incluyen clorhidrato, bromhidrato, oxalato, sulfato, fosfato, acetato, benzoato, citrato, y maleato.

El compuesto (1) de la presente invención se puede producir mediante diversos métodos. Algunos de ellos se describirán en los esquemas y Ejemplos que se muestra a continuación. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a ellos.

### Esquema 1



donde  $R^6$  representa un grupo protector para el grupo amino, y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , y A son iguales que como se ha indicado anteriormente.

Como se muestra en el Esquema 1, tanto un compuesto (1a) donde tanto  $R^3$  como  $R^4$  en la Fórmula (1) son hidrógeno, un compuesto (1b) donde  $R^3$  en la Fórmula (1) es hidrógeno, como un compuesto (1c) donde  $R^4$  en la Fórmula (1) es hidrógeno se pueden producir usando los compuestos (2) y (3). El compuesto (1) de la presente invención se puede sintetizar a través de cualquiera de los compuestos (1b) o (1c).

(Etapa A)

Un compuesto de cloruro de sulfonilo (2) se hace reaccionar con un compuesto de amina primaria (3) en unas condiciones de temperatura de 0 °C a 60 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas en presencia de una base de amina terciaria orgánica tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano para obtener un compuesto (4). El compuesto de cloruro de sulfonilo (2) se puede obtener por reacción de diazotación usando un compuesto de

amino correspondiente y posterior reacción de clorosulfonilación.

(Etapa B)

- 5 El grupo protector R<sup>6</sup> para el grupo amino secundario en el compuesto (4) se retira mediante un método conocido en la técnica, por ejemplo, hidrogenólisis o hidrólisis para obtener el compuesto (1a). Algunos ejemplos de R<sup>6</sup> incluyen bencilo, benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, trifluoroacetilo, y 2-nitrobenzenosulfonilo.

(Etapa C)

- 10 El grupo amino secundario en el compuesto (1a) se modifica con R<sup>4</sup> para obtener el compuesto (1b). La modificación se lleva a cabo mediante un método conocido en la técnica que implica hacer reaccionar un compuesto tal como un haluro de alquilo, haluro de alcanóilo, o alquilaldehído con una base, un agente de condensación, y similares.

15 (Etapa D)

- El átomo de nitrógeno de la sulfonamida en el compuesto (1b) se modifica con R<sup>3</sup> para obtener el compuesto (1) de la presente invención. La modificación se lleva a cabo mediante un método conocido en la técnica que implica hacer reaccionar un compuesto tal como un haluro de alquilo o alcohol alquílico con una base, un agente de condensación, y similares.
- 20

(Etapa E)

- 25 El átomo de nitrógeno de la sulfonamida en el compuesto (4) se modifica con R<sup>3</sup> para obtener un compuesto (5). La modificación se puede llevar a cabo de la misma forma que en la Etapa D.

(Etapa F)

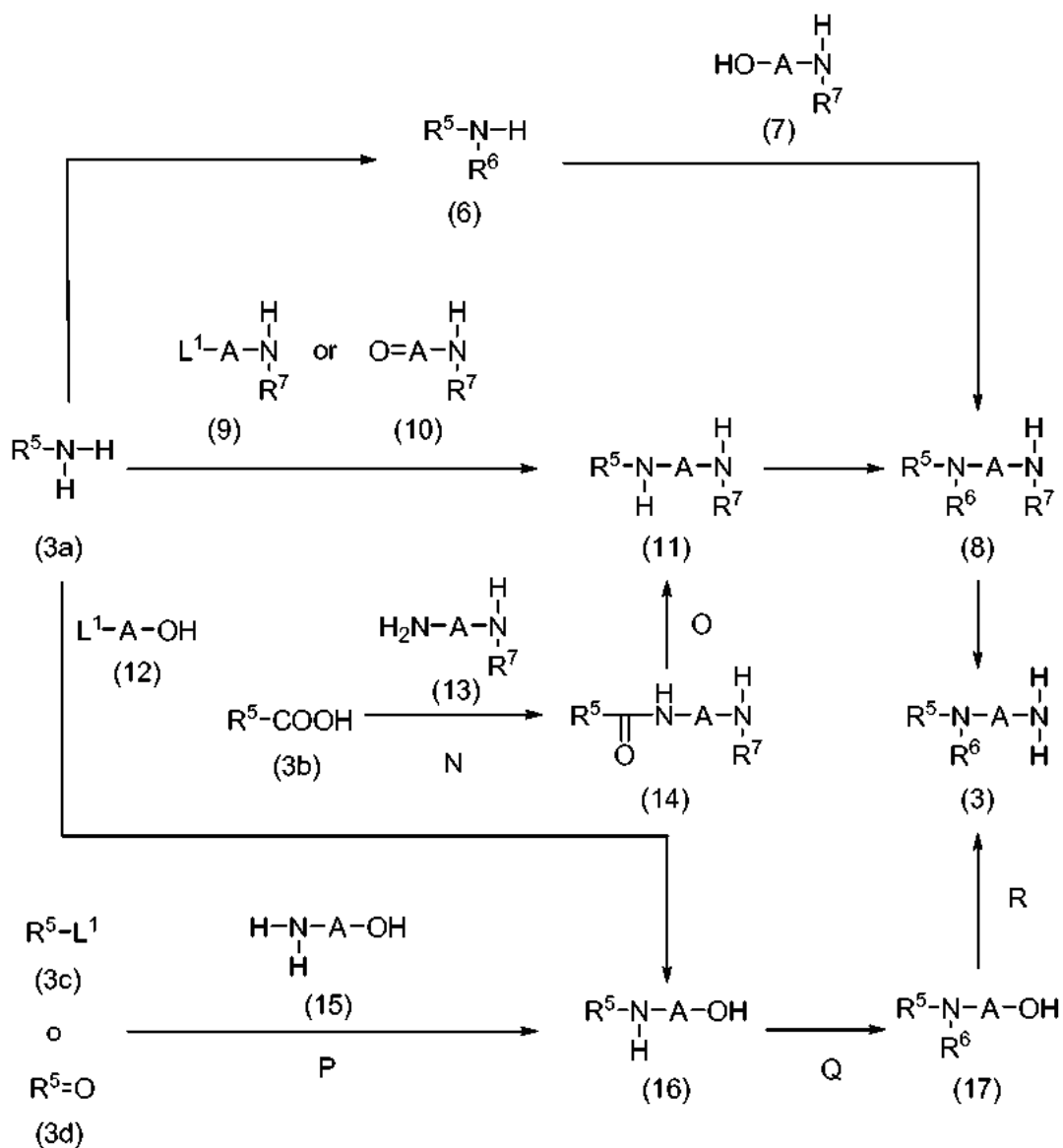
- 30 El grupo protector R<sup>6</sup> para el grupo amino secundario en el compuesto (5) se retira de la misma forma que en la Etapa B para obtener el compuesto (1c).

(Etapa G)

- 35 El grupo amino secundario en el compuesto (1c) se puede modificar con R<sup>4</sup> para obtener el compuesto (1). La modificación se puede llevar a cabo de la misma forma que en la Etapa C.

El compuesto (3) usado en el Esquema 1 se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente Esquema 2:

Esquema 2



5 donde  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  representan diferentes grupos protectores para el grupo amino;  $\text{R}^5$  y A son iguales que como se ha indicado anteriormente;  $\text{L}^1$  representa un grupo saliente tal como un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo.

10 Como se muestra en el Esquema 2, el compuesto (3) se puede producir a través de una pluralidad de rutas de síntesis con un compuesto (3a) como material de partida. Estas rutas se seleccionan preferentemente de acuerdo con las propiedades químicas de  $\text{R}^5$  considerando caso por caso. Además, el compuesto (3a) puede ser difícil de obtener dependiendo del tipo de  $\text{R}^5$ . En este caso, se puede usar un compuesto que tenga el grupo  $\text{R}^5$  correspondiente, tal como un compuesto (3b), (3c), o (3d), para preparar el compuesto (3).

(Etapa H)

15 El grupo amino en el compuesto (3a) se protege con  $\text{R}^6$  para obtener un compuesto (6). En este caso, algunos ejemplos del grupo protector para el grupo amino usados incluyen grupos protectores de bencenosulfonilo, por ejemplo, 2-nitrobenzosulfonilo. El compuesto (3a) se puede hacer reaccionar con el correspondiente cloruro de sulfonilo en presencia de una base.

20

(Etapa I)

El compuesto (6) se une a un compuesto (7) en condiciones de reacción de Mitsunobu para obtener un compuesto (8).

5

(Etapa J)

El compuesto (3a) se hace reaccionar con un compuesto (9) o (10) para obtener un compuesto (11). Cuando se usa el compuesto (9), la reacción se lleva a cabo en unas condiciones de temperatura de la temperatura ambiente a 100 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas en un disolvente tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo. El compuesto (3a) se usa en una cantidad de preferentemente 2 a 5 veces el número de moles con respecto al compuesto (9). Alternativamente, cuando se usa el compuesto (10), se usan las condiciones de la denominada aminación reductora.

10

15 (Etapa K)

El grupo amino secundario en el compuesto (11) se protege con R<sup>6</sup> para obtener un compuesto (8). Algunos ejemplos de R<sup>6</sup> incluyen bencilo, benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, trifluoroacetilo, y 2-nitrobencenosulfonilo, cada uno de los cuales se puede usar en la protección mediante un método conocido en la técnica.

20

(Etapa I)

El grupo protector R<sup>7</sup> para el grupo amino en el compuesto (8) se desprotege para obtener el compuesto (3). En este caso, algunos ejemplos de R<sup>7</sup> incluyen bencilo, benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, trifluoroacetilo, y 2-nitrobencenosulfonilo, cada uno de los cuales se puede desproteger mediante un método conocido en la técnica tal como hidrogenólisis o hidrólisis.

25

(Etapa M)

El compuesto (3a) se hace reaccionar con un compuesto (12) en unas condiciones de temperatura de la temperatura ambiente a 100 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas en un disolvente tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo para obtener un compuesto (16). El compuesto (3a) se usa en una cantidad de preferentemente 2 a 5 veces el número de moles con respecto al compuesto (12).

30

35 (Etapa N)

El compuesto (3b) y un compuesto (13) se someten a condensación por deshidratación en unas condiciones de temperatura de temperatura ambiente en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida para obtener un compuesto (14).

40

(Etapa O)

El grupo carbonilo en el compuesto (14) se puede reducir con hidruro de boro, aluminio, o similar en unas condiciones de temperatura de la temperatura ambiente a 80 °C en un disolvente tal como tetrahidrofurano para obtener un compuesto (11).

45

(Etapa P)

El compuesto (3c) o (3d) se hace reaccionar con un compuesto (15) para obtener un compuesto (16). Cuando se usa el compuesto (3c), la reacción se lleva a cabo en unas condiciones de temperatura de la temperatura ambiente a 100 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas en un disolvente tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo. El compuesto (15) se usa en una cantidad de preferentemente 2 a 5 veces el número de moles con respecto al compuesto (3c). Alternativamente, cuando se usa el compuesto (3d), se usan las condiciones de la denominada aminación reductora.

50

55

(Etapa Q)

El grupo amino secundario en el compuesto (16) se protege con R<sup>6</sup> de la misma forma que en la Etapa K para obtener un compuesto (17).

60

(Etapa R)

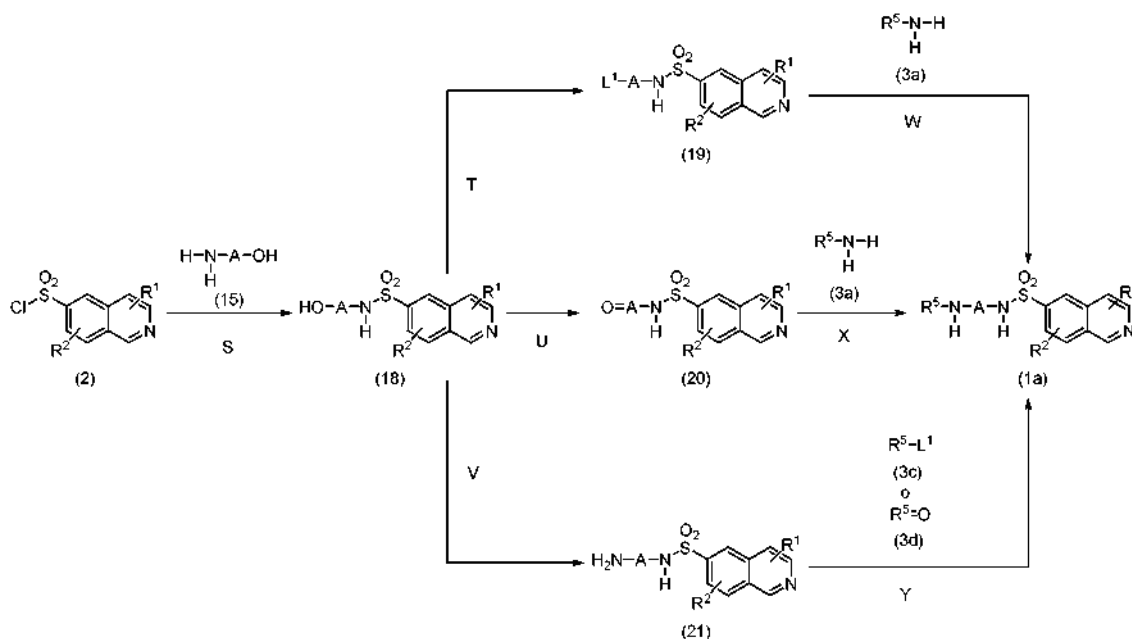
El grupo hidroxilo en el compuesto (17) se convierte en un grupo amino para obtener el compuesto (3). La conversión en un grupo amino se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante un método que implica convertir el grupo hidroxilo en un grupo ftalimidilo, que a continuación se convierte en un grupo amino mediante la retirada del grupo ftaloilo con hidrazina o similar, o un método que implica convertir el grupo hidroxilo en un grupo azida, que a

65

continuación se convierte en un grupo amino en condiciones reductoras.

Además, el compuesto de la presente invención también se puede producir de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 3



5

donde L<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y A son iguales que como se ha indicado anteriormente.

10 Específicamente, el compuesto (1a) en el Esquema 1 también se puede obtener de acuerdo con las etapas que se muestran en el Esquema 3.

(Etapa S)

15 Un compuesto de cloruro de sulfonilo (2) se hace reaccionar con un compuesto (15) en unas condiciones de temperatura de 0 °C a 60 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas en presencia de una base de amina terciaria orgánica tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano para obtener un compuesto (18).

(Etapa T)

20 El grupo hidroxilo en el compuesto (18) se convierte en el grupo saliente L<sup>1</sup> para obtener un compuesto (19). Algunos ejemplos del grupo saliente incluyen grupos metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo, para los que se pueden hacer reaccionar cloruro de metanosulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo, respectivamente, con el compuesto (18). Alternativamente, se puede usar un halógeno tal como cloro, bromo, o yodo como grupo saliente, y el grupo hidroxilo en el compuesto (18) se puede convertir en cada halógeno mediante un método conocido en la técnica.

25

(Etapa U)

30 El grupo hidroxilo en el compuesto (18) se puede oxidar para obtener un compuesto (20). La oxidación se puede llevar a cabo usando un método general bien conocido en la técnica, por ejemplo, oxidación con cromo, oxidación de Swern, u oxidación de Dess-Martin.

(Etapa V)

35 El grupo hidroxilo en el compuesto (18) se convierte en un grupo amino para obtener un compuesto (21). La conversión se puede llevar a cabo usando el método que se usa en la Etapa R.

(Etapa W) y (Etapa X)

En las Etapas W y X, los compuestos (19) y (20), respectivamente, se hacen reaccionar con el compuesto (3a) para obtener el compuesto (1a). Se pueden usar las mismas condiciones de reacción que en la Etapa J.

5

(Etapa Y)

Un compuesto (21) se puede hacer reaccionar con el compuesto (3c) o (3d) para obtener el compuesto (1a). Se pueden usar las mismas condiciones de reacción que en la Etapa P.

10

Algunos compuestos de la presente invención tienen uno o dos átomos de carbono asimétricos e incluyen isómeros ópticos y diastereómeros. Cada uno de estos isómeros y cualquiera de sus mezclas también se incluyen en la presente invención. Cada una de estas mezclas isoméricas tiene actividad farmacológica por sí misma. Se puede obtener cada isómero, si se desea, mediante síntesis usando compuestos de partida ópticamente activos disponibles en el mercado (configuración S o R). Cuando se usan cuerpos racémicos como materiales de partida, cada compuesto de partida ópticamente activo se puede obtener mediante un método de resolución óptica conocido en la técnica, por ejemplo, un método que implica generar una sal con un compuesto ácido o básico ópticamente activo, seguido de cristalización fraccionada, un método que usa una columna ópticamente activa, o un método que usa una reacción enzimática.

15

20

El compuesto de la presente invención puede formar la sal mediante un método conocido en la técnica. Por ejemplo, se puede obtener el clorhidrato del compuesto de la presente invención por disolución del compuesto de la presente invención en una solución en alcohol o una solución en etil éter de cloruro de hidrógeno.

25

El compuesto de la presente invención o la sal del mismo se puede de cristalizar en un disolvente apropiado (incluyendo también agua) para obtener un solvato (incluyendo también un hidrato). Estos solvatos también se incluyen en la presente invención. Por ejemplo, se puede tener el hidrato del compuesto de la presente invención por recristalización del compuesto de la presente invención en alcohol hídrico.

30

El compuesto de la presente invención también puede adoptar una forma de polimorfo cristalino. Este polimorfo cristalino también se incluye en la presente invención.

El compuesto de la presente invención producido de ese modo se puede aislar y purificar en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido mediante medios conocidos por sí mismos en la técnica, por ejemplo, concentración, conversión de líquido, conversión de disolvente, extracción de disolvente, cristalización, fraccionamiento, y cromatografía.

35

El compuesto de la presente invención tiene, como se muestra posteriormente en los Ejemplos, un efecto hipotensor ocular y un efecto reductor de la presión sanguínea excelentes. De ese modo, los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos terapéuticos y/o preventivos para glaucoma, hipertensión ocular, y enfermedad cardiovascular.

40

En este contexto, el glaucoma de acuerdo con la presente invención incluye glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma de tensión normal, glaucoma por hipersecreción, glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma de ángulo cerrado crónico, glaucoma mixto, glaucoma inducido por esteroides, glaucoma pigmentario, glaucoma por exfoliación, glaucoma amiloidótico, glaucoma neovascular, glaucoma maligno, glaucoma capsular, glaucoma de iris en meseta, y similares. Además, la hipertensión ocular se refiere a un síntoma que exhibe una elevada presión intraocular a pesar de la ausencia de una lesión observable definida en el nervio óptico e incluye diversos estados hipertensivos tales como manifestación posoperatoria de presiones intraoculares elevadas.

50

Además, la enfermedad cardiovascular de acuerdo con la presente invención incluye, pero no se limita a, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades cardíacas, enfermedades vasculares periféricas, y enfermedades vasculares oculares.

55

Más específicamente, algunos ejemplos de la hipertensión incluyen hipertensión esencial, hipertensión renal, hipertensión renovascular, hipertensión inducida por embarazo, hipertensión endocrina, hipertensión cardiovascular, hipertensión neurogénica, hipertensión iatrogénica, e hipertensión pulmonar. Algunos ejemplos de la arteriosclerosis incluyen las que tienen una lesión en una arteria principal de todo el cuerpo, tal como arteria coronaria/arteria abdominal/arteria renal/arteria carótida/arteria del fondo ocular/arteria cerebral. Algunos ejemplos de las enfermedades cerebrovasculares incluyen trombosis cerebral, infarto cerebral, hemorragia cerebral, espasmo cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, encefalopatía hipertensiva, arteriosclerosis cerebral, hematoma subdural, hematoma epidural, hemorragia subaracnoidea, hipoxia cerebral, edema cerebral, encefalitis, absceso cerebral, lesión en la cabeza, psicosis, envenenamiento metabólico, envenenamiento medicinal, cese transitorio de la respiración, y anestesia profunda durante operación. La enfermedad cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio agudo, infarto del miocardio antiguo, infarto subendocárdico, infarto del ventrículo derecho, infarto de miocardio atípico, cardiomiopatía isquémica, angina variante, angina estable, angina por

65

esfuerzo, angina espástica coronaria, angina posterior a infarto, angina inestable, arritmia, muerte cardíaca aguda, y similares.

5 La enfermedad vascular periférica incluye: enfermedad arterial tal como enfermedad de Buerger, arteriosclerosis obliterante, y síndrome de Raynaud; enfermedad venosa tal como flebotrombosis y tromboflebitis; y síndrome de hiperviscosidad sanguínea, congelación, sensación de frío y trastorno de inicio del sueño debido a mala circulación sanguínea, úlcera de decúbito, piel agrietada, y alopecia.

10 Además, la enfermedad vascular ocular incluye: glaucoma, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, degeneración macular, neuropatía óptica isquémica, iridociclitis, retinopatía hipertensiva, obstrucción de arteria de la retina, obstrucción venosa de la retina, neuropatía óptica isquémica, enfermedad coroidal secundaria a lesiones de la retina, y enfermedad coroidal y de la retina acompañada de enfermedad sistémica.

15 El compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en forma de una composición farmacéutica. La composición contiene el compuesto de la presente invención combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La proporción entre los mismos o sus propiedades se determinan dependiendo de las propiedades químicas o la solubilidad del compuesto seleccionado, las rutas de administración, y la práctica farmacéutica convencional. De ese modo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (1) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula (1) se puede administrar a través de diversas rutas. Para el tratamiento eficaz de pacientes con cualquiera de las enfermedades que se describen en el presente documento, el compuesto de Fórmula (1) se puede administrar a través de una forma o método arbitrario que permite que los organismos utilicen una cantidad eficaz del mismo. Incluye administración oral y administración parenteral. El compuesto de Fórmula (1) se puede administrar, por ejemplo, por vía oral, mediante inhalación, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, percutánea, nasal, intrarrectal, oftálmica, local, sublingual, en la cavidad oral, o mediante otras rutas de administración. Algunos ejemplos de formas de dosificación más específicas incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, aerosoles, inhalaciones, supositorios, soluciones, suspensiones, y linimentos.

30 Los agentes orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos se pueden preparar por combinación del compuesto de la presente invención, según sea apropiado, con, por ejemplo, un diluyente (por ejemplo, lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, carbonato de calcio, e hidrogenofosfato de calcio), un lubricante (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, y talco), un aglutinante (por ejemplo, almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona), un disgregante (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa con baja sustitución, y citrato de calcio), un agente de revestimiento (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol, y resina de silicona), un estabilizante (por ejemplo p-oxibenzoato de etilo y alcohol bencílico), un corrector (por ejemplo, agentes edulcorantes, acidulantes, y aromas), y similares.

40 Además, las preparaciones líquidas tales como inyecciones y soluciones oftálmicas se pueden preparar por combinación del compuesto de la presente invención, según sea apropiado, con, por ejemplo, un agente de tonicidad (por ejemplo, glicerina, propilenglicol, cloruro sódico, cloruro potásico, sorbitol, y manitol), un agente de tamponamiento (por ejemplo, ácido fosfórico, fosfato, ácido cítrico, ácido acético glacial, ácido  $\epsilon$ -aminocaproico, y Trometamol), un ajustador de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético glacial, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, y bicarbonato sódico), un agente solubilizante o de dispersión (por ejemplo, polisorbato 80, polioxietileno aceite de ricino hidrogenado 60, macrogol 4000, lecitina de soja purificada, polioxietileno (160), y polioxipropileno (30) glicol), un polímero de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa), un agente espesante (por ejemplo, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona), un estabilizante (por ejemplo, ácido edético y edetato sódico), un conservante o antiséptico usado de forma rutinaria (por ejemplo, ácido sórbico, sorbato potásico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, p-oxibenzoato de metilo, p-oxibenzoato de propilo, y clorobutanol), y un agente calmante (por ejemplo, clorobutanol, alcohol bencílico, y lidocaína).

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

55 La dosis del compuesto de la presente invención se puede seleccionar de forma apropiada para su uso de acuerdo con las condiciones, edad, formas de dosificación, etc.

60 Por ejemplo, la solución oftálmica se puede administrar habitualmente en dosis individuales o divididas a una concentración de un 0,0001 % a un 10 % (p/v), preferentemente de un 0,01 % a un 5 % (p/v). La administración intravenosa se lleva a cabo con una dosis que varía de 0,1 a 100 mg/humano, preferentemente de 1 a 30 mg/humano, por día. La administración oral se lleva a cabo con una dosis que varía de 1 a 1.000 mg/humano, preferentemente de 10 a 30 mg/humano, por día. De acuerdo con las circunstancias, es suficiente una dosis inferior a este intervalo o, de lo contrario, se puede requerir una dosis superior al intervalo. Además, la dosis diaria también se puede dividir en dos o tres porciones por administración.

65



## Ejemplos

La presente invención se describirá más específicamente por referencia a los Ejemplos que se muestran a continuación. Estos ejemplos se dan para una buena comprensión de la presente invención y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención. Además, en las fórmulas estructurales químicas y esquemas, Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; Cbz representa un grupo benciloxicarbonilo; n-Bu representa un grupo butilo normal; Bn representa un grupo bencilo; Ts representa un grupo p-toluenosulfonilo; Ms representa un grupo metanosulfonilo; Ns representa un grupo 2-nitrobenzenosulfonilo; TBS representa un grupo terc-butildimetilsililo; Tf representa un grupo trifluorometanosulfonilo; PMB representa un grupo p-metoxi-bencilo; TFA representa ácido trifluoroacético; mCPBA representa ácido m-cloroperbenzoico; EDC representa 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; HOBt representa 1-hidroxibenzotriazol; Red-Al representa hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio; DIAD representa azodicarboxilato de diisopropilo; TBAF representa fluoruro de tetra-n-butil amonio; LAH representa hidruro de litio y aluminio; DMP representa peryodinano de Dess-Martin; Boc-Gly-OH representa N-(terc-butoxicarbonil)glicina; Cbz-Ala-OH representa N-(benciloxicarbonil)-D-alanina; y Boc-Ala-OH representa N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina, a menos que se indique otra cosa.

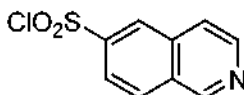
Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (espectros de RMN  $^1\text{H}$ ) se midieron usando un equipo JNM-A500 (fabricado por JEOL Ltd.). Los valores de  $\delta$  para los desplazamientos químicos se indicaron en ppm, mientras que los valores de J para las constantes de acoplamiento se indicaron en Hz. Se usaron como estándares tetrametilsilano (TMS) ( $\delta 0$ ) o un disolvente residual no deuterado ( $\delta 4,65$ ) en agua pesada ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Las abreviaturas s, d, t, c, quin., m, a, y dd para los patrones de desdoblamiento de señal significan singlete, doblete, triplete, cuadruplete, quintuplete, multiplete, ancho, y doble doblete, respectivamente.

La cromatografía en capa fina (TLC) para análisis se llevó a cabo usando Placas de Vidrio de TLC con Gel de Sílice 60 F254 (fabricado por Merck) e implicó la confirmación de las bandas por irradiación UV (254 nm) o mediante revelado con color con yodo, anisaldehído, ninhidrina, o fosfomolibdato sódico. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando Gel de Sílice 60N de 40 a 50  $\mu\text{m}$  (esférico, neutro) (fabricado por Kanto Kagaku).

Básicamente todos los compuestos químicos usados en cada operación de reacción, extracción, secado, cromatografía en columna, y medida del espectro de RMN  $^1\text{H}$  fueron productos disponibles en el mercado usados directamente, a menos que se indique otra cosa.

### Ejemplo de Referencia 1

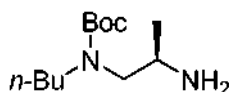
Cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo



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

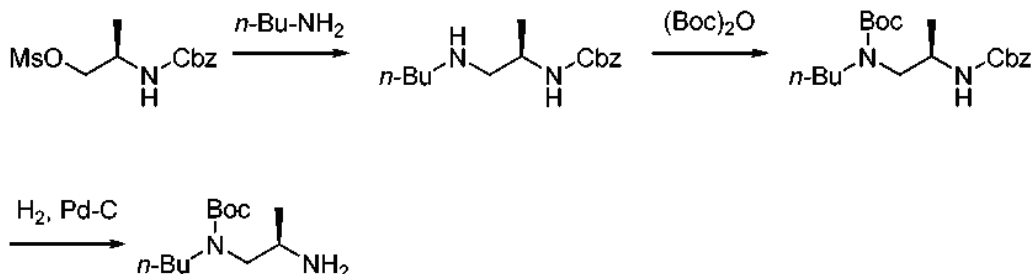
### Ejemplo de Referencia 2

(R)-2-aminopropil(butil)carbamato de terc-butilo



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 4:

## Esquema 4



## Etapas 1 y 2

## 5 Síntesis de (R)-1-{terc-butoxicarbonil(butil)amino}propan-2-ilcarbamato de bencilo

Se disolvió 1 g de metanosulfonato de (R)-2-(benciloxicarbonilamino)propilo sintetizado por referencia al método que se describe en J. Org. Chem., 62, 3586 (1997) en 20 ml de tetrahidrofurano. A la solución, se añadió 1 ml de n-butilamina, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en 50 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 0,5 ml de trietilamina y 0,9 g de dicarbonato de di-terc-butilo a ello, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a ello, seguido de extracción con diclorometano (50 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener 660 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (52 %). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,24-1,29 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,44-1,49 (m, 2H), 2,92 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,54 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 5,06-5,08 (m, 2H), 5,57 (s a, 1H), 7,29-7,38 (m, 5H).

## Etapa 3

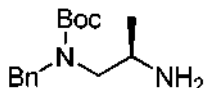
## 25 Síntesis de (R)-2-aminopropil(butil)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de 300 mg de (R)-1-{terc-butoxicarbonil(butil)amino}propan-2-ilcarbamato de bencilo y 30 mg de paladio al 10 %-carbono en 10 ml de metanol se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de gas hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener 180 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (95 %). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,25-1,33 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,48-1,53 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 3,08-3,15 (m, 2H), 3,20 (s, 3H).

## Ejemplo de Referencia 3

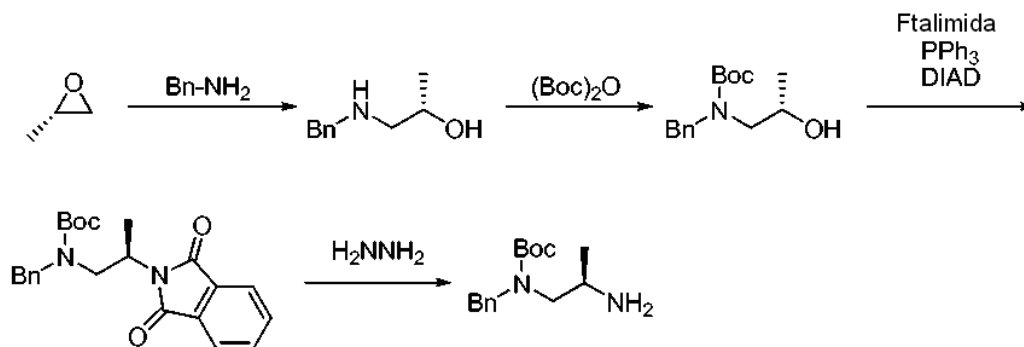
35

(R)-2-aminopropil(bencil)carbamato de terc-butilo



40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 5:

## Esquema 5



## Etapas 1 y 2

## 5 Síntesis de (S)-bencil(2-hidroxiopropil)carbamato de terc-butilo

Por referencia al método que se describe en Tetrahedron, 59, 2435 (2003), se disolvieron 290 mg de óxido de (S)-(-)-propileno en 15 ml de acetonitrilo. A la solución, se añadieron 850 mg de triflato de calcio y 535 mg de bencilamina a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua a ello, seguido de extracción con diclorometano (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en 20 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 0,836 ml de trietilamina y 1,31 g de dicarbonato de di-terc-butilo a ello, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a ello, seguido de extracción con diclorometano (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 827 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (62 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,30 (s a, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,49 (s a, 2H), 7,21-7,26 (m, 4H), 7,31-7,34 (m, 1H).

## Etapa 3

## 25 Síntesis de (R)-bencil{2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil}carbamato de terc-butilo

Se disolvieron 209 mg de (S)-bencil(2-hidroxiopropil)carbamato de terc-butilo en 10 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron 173 mg de ftalimida, 413 mg de trifenilfosfina, y 0,31 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a ello, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1) para obtener 278 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (89 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 1H), 4,18-4,21 (m, 1H), 4,52-4,69 (m, 2H), 7,09-7,21 (m, 5H), 7,69 (s a, 2H), 7,76-7,78 (m, 2H).

## 35 Etapa 4

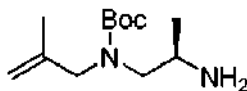
## Síntesis de (R)-2-aminopropil(bencil)carbamato de terc-butilo

Se disolvieron 278 mg de (R)-bencil{2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil}carbamato de terc-butilo en 5 ml de metanol. A la solución, se añadió 1 ml de hidrato de hidrazina, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa al 10 % de hidróxido potásico a ello, seguido de extracción con diclorometano (40 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 2:1) para obtener 147 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (79 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,08-3,12 (m, 3H), 4,48-4,54 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,30-7,33 (m, 2H).

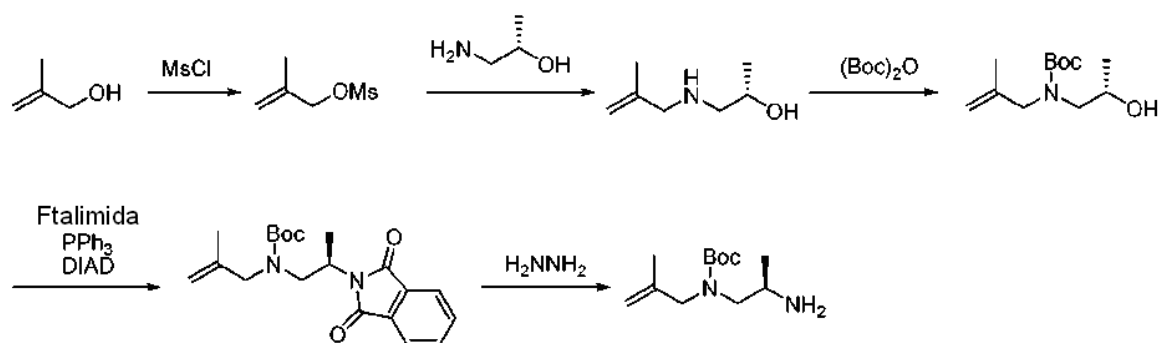
**Ejemplo de Referencia 4**

(R)-2-aminopropil(2-metilalil)carbamato de terc-butilo



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 6:

**Esquema 6**

10

Etapas 1, 2, y 3

Síntesis de (S)-2-hidroxipropil(2-metilalil)carbamato de terc-butilo

15 Se disolvieron 1,59 g de metanosulfonato de 2-metilalilo sintetizado por referencia al método que se describe en J. Chem. Soc., Chem. Commun., 3, 277 (1994) en 30 ml de tetrahidrofurano. A la solución, se añadieron 2,36 g de (S)-1-aminopropan-2-ol, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron 20 ml de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico a ello, seguido de extracción con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en 10 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 1,67 ml de trietilamina y 2,62 g de dicarbonato de di-terc-butilo a ello, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a ello, seguido de extracción con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 1,63 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (67 %).

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,68 (s, 3H), 3,13-3,28 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,96-4,00 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,85 (s, 1H).

30

Etapas 4 y 5

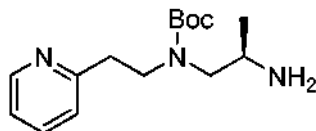
Síntesis de (R)-2-aminopropil(2-metilalil)carbamato de terc-butilo

35 Se obtuvo (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil(2-metilalil)carbamato de terc-butilo (810 mg, 95 %) de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 3 usando 545 mg de (S)-2-hidroxipropil(2-metilalil)carbamato de terc-butilo. Posteriormente, se obtuvieron 410 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (79 %) de la misma forma que en la Etapa 4 del Ejemplo de Referencia 3.

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,67 (s, 3H), 3,07-3,14 (m, 3H), 3,82 (s a, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,84 (s, 1H).

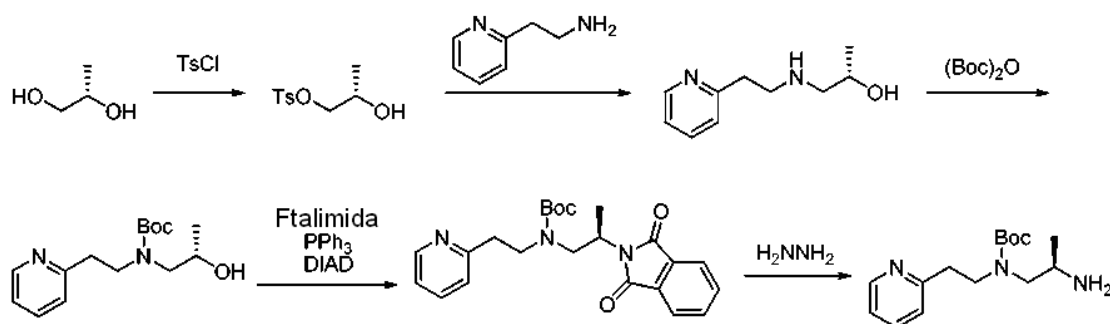
**Ejemplo de Referencia 5**

(R)-2-aminopropil{2-(piridin-2-il)etil}carbamato de terc-butilo



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 7:

**Esquema 7**

10

Etapas 1, 2, y 3

Síntesis de (S)-2-hidroxiopropil{2-(piridin-2-il)etil}carbamato de terc-butilo

15 Se disolvieron 989 mg de bencenosulfonato de (S)-2-hidroxiopropil-4-metilo sintetizado por referencia al método que se describe en J. Org. Chem. 57, 5383 (1992) en 20 ml de acetonitrilo. A la solución, se añadieron 524 mg de 2-(piridin-2-il)etilamina, 643 mg de yoduro sódico, y 0,6 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 20 ml de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico a ello, seguido de extracción con diclorometano (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en 10 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 0,7 ml de trietilamina y 1,10 g de dicarbonato de di-terc-butilo a ello, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a ello, seguido de extracción con diclorometano (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3 → diclorometano:metanol = 8:1) para obtener 509 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (42 %).

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,90-2,98 (m, 2H), 3,16 (s a, 1H), 3,36-3,39 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 2H), 8,47 (s a, 1H).

30

Etapas 4 y 5

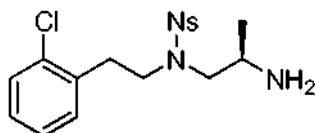
Síntesis de (R)-2-aminopropil{2-(piridin-2-il)etil}carbamato de terc-butilo

35 Se obtuvo (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil{2-(piridin-2-il)etil}carbamato de terc-butilo (643 mg, 88 %) de la misma forma que en la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 3 usando 509 mg de (S)-2-hidroxiopropil{2-(piridin-2-il)etil}carbamato de terc-butilo. Posteriormente, se obtuvieron 415 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (94 %) de la misma forma que en la Etapa 4 del Ejemplo de Referencia 3.

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,02-3,10 (m, 5H), 3,59-3,62 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

**Ejemplo de Referencia 6**

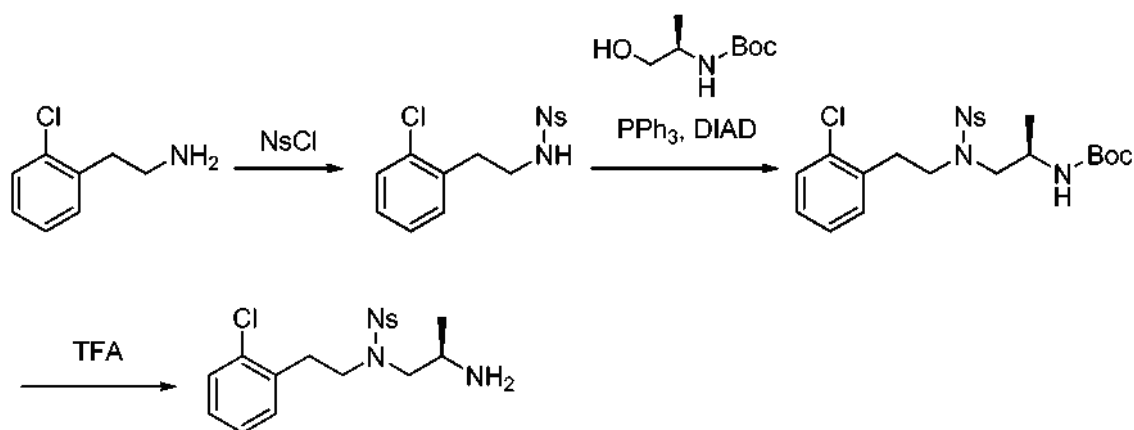
(R)-N-(2-aminopropil)-N-(2-clorofenil)-2-nitrobencenosulfonamida



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 8:

Esquema 8



10

## Etapa 1

Síntesis de N-(2-clorofenil)-2-nitrobencenosulfonamida

15 Se disolvieron 1 ml de 2-(2-clorofenil)etilamina y 1,2 ml de trietilamina en 50 ml de diclorometano. A la solución, se añadieron 1,6 g de cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se lavó con solución salina saturada, y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener

20 2,3 g del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido (92 %).  
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,43 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 5,34 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 3H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,71-7,72 (m, 2H), 7,84 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 6,4 Hz, 1H).

## Etapas 2 y 3

25

Síntesis de (R)-N-(2-aminopropil)-N-(2-clorofenil)-2-nitrobencenosulfonamida

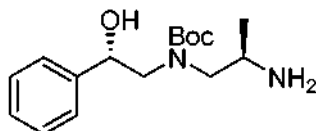
Se disolvieron 740 mg de (R)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo en 30 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno, y se añadieron 1,44 g de N-(2-clorofenil)-2-nitrobencenosulfonamida y 3,3 g de trifetilfosfina a ello. Se añadieron 2,5 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a ello a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido (compuesto intermedio) se disolvió en 20 ml de diclorometano. A la solución, se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se neutralizó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener

30 380 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (23 %).  
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,32 (s a, 2H), 2,92-2,98 (m, 1H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,27 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 2,4, 7,3 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,66-7,71 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 2,7, 6,4 Hz, 1H).

40

**Ejemplo de Referencia 7**

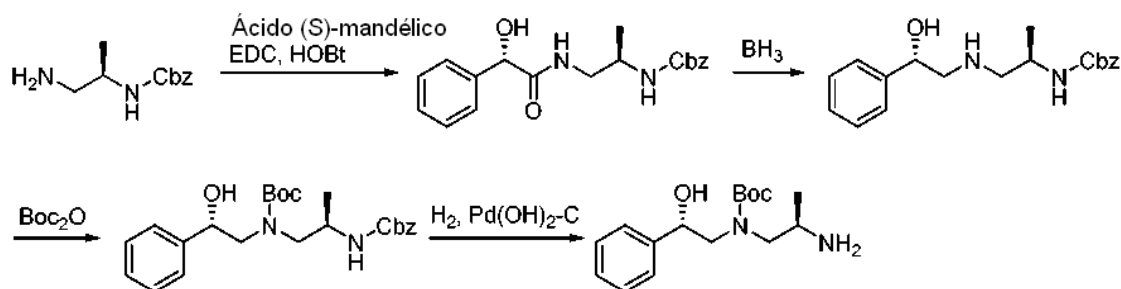
Síntesis de (R)-2-aminopropil{(S)-2-hidroxi-2-feniletíl}carbamato de terc-butilo



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 9:

Esquema 9



10

Etapas 1, 2, y 3

Síntesis de (R)-1-[terc-butoxicarbonil{(S)-2-hidroxi-2-feniletíl}amino]propan-2-ilcarbamato de bencilo

15 Se disolvieron 2,10 g de (R)-1-aminopropan-2-ilcarbamato de bencilo sintetizado por referencia al método que se describe en Tetrahedron Lett., 46, 7069 (2005) en 15 ml de N,N-dimetilformamida. A la solución, se añadieron 1,52 g de ácido (S)-mandélico, 1,35 g de 1-hidroxibenzotriazol, y 1,91 de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron 100 ml de agua a ello, seguido de extracción con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y solución acuosa al 15 % de carbonato potásico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3,30 g de un producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. Posteriormente, se disolvieron 2,10 g de este producto en bruto en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro. A la solución, se añadieron 12 ml de una solución 2 M en tetrahidrofurano de complejo de borano-sulfuro de dimetilo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 75 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se añadieron 20 ml de metanol y 4 ml de ácido clorhídrico concentrado a ello a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de concentración a presión reducida, se añadió una solución acuosa al 30 % de carbonato potásico a ello, seguido de extracción con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para obtener 1,5 g del compuesto de interés en forma de un aceite de color amarillo pálido (45 %). Posteriormente, este compuesto se disolvió en 20 ml de diclorometano. A la solución, se añadieron 0,850 ml de trietilamina y 1,33 g de dicarbonato de di-terc-butilo a ello a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron 100 ml de agua a ello, seguido de extracción con diclorometano (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener 1,61 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (82 %).

30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,10 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 3,02-3,51 (m, 4H), 3,96 (s a, 1H), 4,95 (s a, 1H), 5,06 (s a, 2H), 7,31-7,34 (m, 10H).

40

Etapa 4

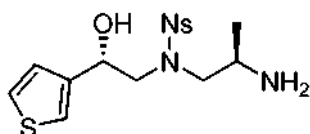
Síntesis de (R)-2-aminopropil{(S)-2-hidroxi-2-feniletíl}carbamato de terc-butilo

45 Se disolvieron 2,85 g de (R)-1-[terc-butoxicarbonil{(S)-2-hidroxi-2-feniletíl}amino]propan-2-ilcarbamato de bencilo en 40 ml de metanol. A la solución, se añadieron 1,42 g de hidróxido de paladio al 20 %-carbono, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas en una atmósfera de gas hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 4:1) para obtener 1,86 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (96 %). Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1,13 (s a, 3H), 1,53 (s, 9H), 2,60-3,01 (m, 3H), 3,47 (s a, 1H), 3,83-3,86 (m, 1H), 5,03 (s a, 1H), 7,33-7,43 (m, 5H).

## 5 Ejemplo de Referencia 8

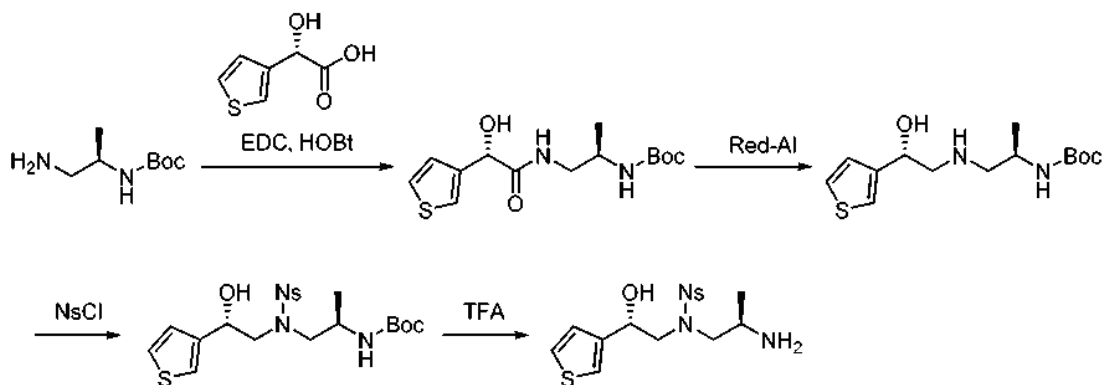
Síntesis de N-((R)-2-aminopropil)-N-((S)-2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida



10

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 10:

Esquema 10



15 Etapas 1, 2, y 3

Síntesis de (R)-1-[N-((S)-2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)etil)-2-nitrofenilsulfonamido]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo

Se disolvieron 2,93 g de (R)-1-(1-aminopropan-2-il)carbamato de terc-butilo sintetizado por referencia al método que se describe en Tetrahedron Lett., 46, 7069 (2005) en un disolvente mixto de 20 ml de N,N-dimetilformamida y 40 ml de diclorometano. Se añadieron 2,66 g de ácido (S)-2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)acético obtenido por resolución óptica de ácido 2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)acético con lipasa, 454 mg de 1-hidroxibenzotriazol, y 3,87 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida a ello, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron 100 ml de diclorometano a ello, y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml x 5) y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2) para obtener 4,0 g del compuesto de interés (75 %). Posteriormente, se disolvieron 3,6 g de este producto en un disolvente mixto de 25 ml de tetrahidrofurano anhidro y 50 ml de tolueno. Se añadieron 25,4 ml de una solución 3,6 M en tolueno de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio gota a gota a ello a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después del consumo de los materiales de partida, se añadieron 50 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico gota a gota a ello a 0 °C para detener la reacción. Después de agitar durante 10 minutos, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en 40 ml de diclorometano. A la solución, se añadieron 4,76 ml de trietilamina y 3,05 g de cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 150 ml de acetato de etilo a ello, y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para obtener 4,4 g del compuesto de interés en forma de un aceite de color amarillo pálido (60 %).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1,17 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,44 (t,  $J = 7,6$  Hz, 9H), 3,20-3,38 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 2H), 3,86 (s a, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,66 (s a, 1H), 5,09 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,24-7,29



(m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

#### Etapa 4

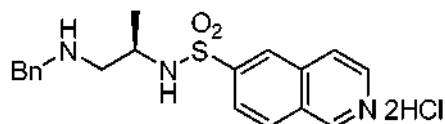
#### 5 Síntesis de N-((R)-2-aminopropil)-N-((S)-2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida

Se disolvieron 602 mg de (R)-1-[N-((S)-2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)etil)-2-nitrofenilsulfonamido]propan-2-ilcarbamato de terc-butilo en 4 ml de diclorometano. A la solución, se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en 4 ml de metanol. Se añadió 1 g de bicarbonato sódico a ello, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 8:1) para obtener 338 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (71 %).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 3,84 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

#### Ejemplo 1

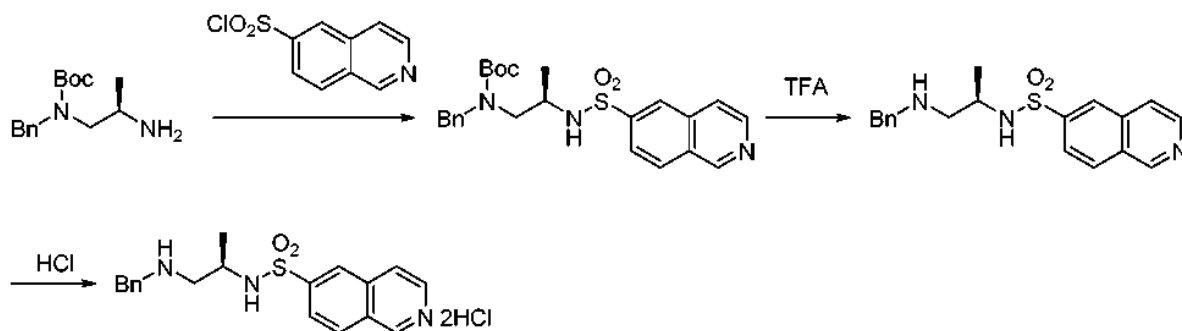
#### 20 Diclorhidrato de (R)-N-{1-(bencilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 11:

25

#### Esquema 11



#### Etapa 1

#### 30 Síntesis de (R)-bencil{2-(isoquinolina-6-sulfonamida)propil}carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron 332 mg de (R)-2-aminopropilbencilcarbamato de terc-butilo sintetizado mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 3 en 10 ml de diclorometano. A la solución, se añadieron 0,35 ml de trietilamina, y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución en diclorometano de cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo preparado mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 1 a ello, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a ello, seguido de extracción con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetona = 3:2) para obtener 550 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (96 %).

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,83 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,94 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,17 (s a, 1H), 7,00-7,01 (m, 2H), 7,21-7,23 (m, 3H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

45

## Etapa 2

## Síntesis de (R)-N-{1-(bencilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

- 5 Se disolvieron 550 mg de (R)-bencil{2-(isoquinolina-6-sulfonamida)propil}carboxilato de terc-butilo en 10 ml de diclorometano, y se añadieron 4 ml de ácido trifluoroacético a ello. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato sódico, seguido de extracción con diclorometano. A continuación, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol: amoníaco agua = 2:1:0,05) para obtener 368 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (86 %).
- 10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,47-2,51 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 3,30-3,33 (m, 1H), 3,54 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,13-7,14 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H).

15

## Etapa 3

## Síntesis de diclorhidrato de (R)-N-{1-(bencilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

- 20 Se disolvieron 368 mg de (R)-N-{1-(bencilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida en 2 ml de diclorometano. A la solución, se añadieron 3 ml de una solución 1 M en dietil éter de ácido clorhídrico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El cristal depositado se recogió usando un embudo de Kiriya y se secó a presión reducida a 60 °C para obtener 360 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (84 %).
- 25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,76 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,91-2,96 (m, 1H), 3,04-3,07 (m, 1H), 3,74 (s a, 1H) 4,20 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,38-7,39 (m, 5H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,68 (s a, 1H).

25

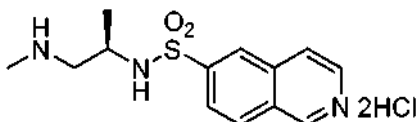
Los compuestos de los Ejemplos 2 a 37 se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 a partir de compuestos intermedios sintetizados mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 2 usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 y los materiales de partida apropiados respectivos.

30

**Ejemplo 2**

## Diclorhidrato de (R)-N-{1-(metilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

35



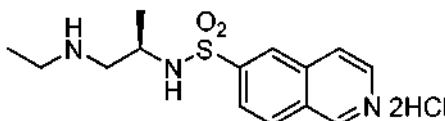
Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (36 %) a partir de 44 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

- 40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,70 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 8,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,52-8,61 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

40

**Ejemplo 3**

## 45 Diclorhidrato de (R)-N-{1-(etilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



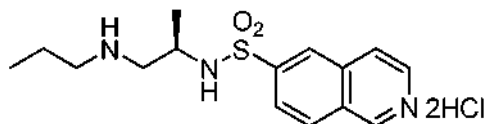
Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (89 %) a partir de 45 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

- 50 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,70 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,91-3,07 (m, 4H), 3,60-3,68 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,54-8,56 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

50

**Ejemplo 4**

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(propilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



5

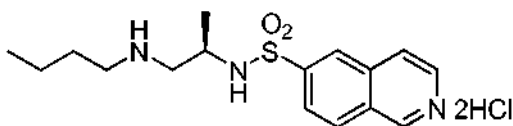
Se obtuvieron 108 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %) a partir de 109 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,58-1,62 (m, 2H), 2,88-3,02 (m, 4H), 3,60-3,68 (m, 1H), 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

10

**Ejemplo 5**

15 Diclorhidrato de (R)-N-{1-(butilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



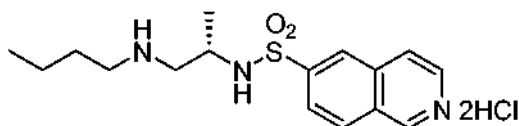
20

Se obtuvieron 220 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (76 %) a partir de 236 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,23-1,31 (m, 2H), 1,54-1,60 (m, 2H), 2,89-3,05 (m, 4H), 3,66-3,70 (m, 1H), 8,17-8,22 (m, 1H), 8,45 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,54-8,56 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

**Ejemplo 6**

Diclorhidrato de (S)-N-{1-(butilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



30

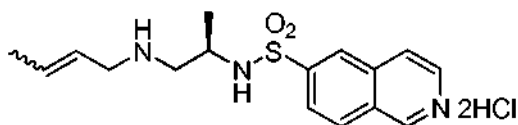
Se obtuvieron 160 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (68 %) a partir de 250 mg de una forma de Boc sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,76 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,27-1,34 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 2H), 2,93-3,07 (m, 4H), 3,69-3,73 (m, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

35

**Ejemplo 7**

40 Diclorhidrato de (R)-N-{1-(but-2-enilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



Se obtuvieron 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (74 %) a partir de 60 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,69 (d, J = 1,8 Hz, 1,5H), 0,71 (d, J = 1,8 Hz, 1,5H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 1H), 3,53-3,55 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 2H), 5,35-5,47 (m,

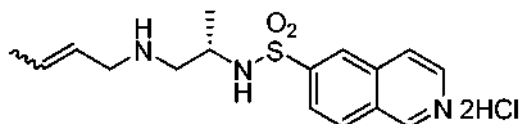
45

1H), 5,85-5,94 (m, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,52-8,55 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

### Ejemplo 8

5

Diclorhidrato de (S)-N-{1-(but-2-enilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



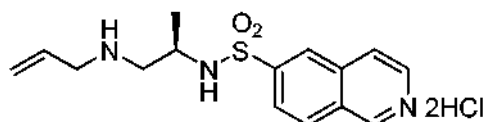
10 Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (42 %) a partir de 51 mg de una forma de Boc sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,90 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,74-1,79 (m, 3H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,82-3,87 (m, 2H), 5,56-5,62 (m, 1H), 6,05-6,09 (m, 1H), 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,82-8,89 (m, 2H), 9,70 (s a, 1H).

15

### Ejemplo 9

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(alilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



20

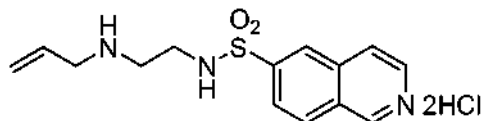
Se obtuvieron 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 %) a partir de 71 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,71 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 3,6, 13,3 Hz, 1H), 3,59-3,69 (m, 3H), 5,39-5,43 (m, 2H), 5,77-5,85 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,50-8,55 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

25

### Ejemplo 10

30 Diclorhidrato de N-{2-(alilamino)etil}isoquinolina-6-sulfonamida



35 Se obtuvieron 57 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (68 %) a partir de 67 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

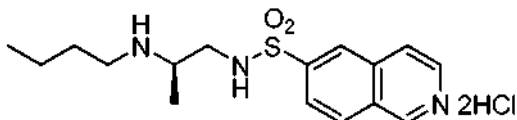
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 3,08-3,14 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 2H), 3,61 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 5,34-5,47 (m, 2H), 5,74-5,86 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,50-8,58 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,64 (s, 1H).

35

### Ejemplo 11

40

Diclorhidrato de (R)-N-{2-(butilamino)propil}isoquinolina-6-sulfonamida

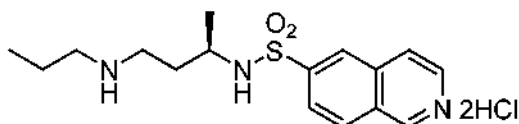


Se obtuvieron 215 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %) a partir de 217 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,24-1,32 (m, 2H), 1,53-1,57 (m, 2H), 2,98 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 5,0, 15 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 5,0, 15 Hz, 1H), 3,33-3,35 (m, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,54-8,56 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

### Ejemplo 12

Diclorhidrato de (R)-N-{4-(propilamino)butan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

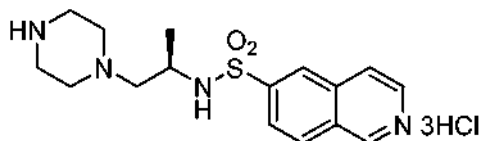


Se obtuvieron 64 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (74 %) a partir de 70 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,64-1,69 (m, 1H), 1,72-1,78 (m, 1H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,52-8,54 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

### Ejemplo 13

Triclorhidrato de (R)-N-{1-(piperazin-1-il)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

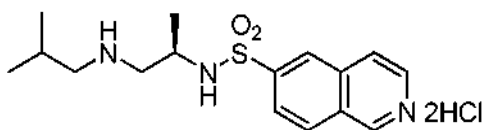


Se obtuvieron 300 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (92 %) a partir de 318 mg de una forma de Boc sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,66 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,47-3,80 (m, 8H), 3,91-4,00 (m, 1H), 8,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,55-8,63 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

### Ejemplo 14

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(isobutilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

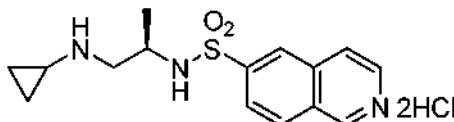


Se obtuvieron 123 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (89 %) a partir de 112 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,70 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,86 (s, 6H), 1,89-1,95 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 8,0, 13,0 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 8,0, 13,0 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 4,0, 13,0 Hz, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,55-8,60 (m, 2H), 9,61 (s, 1H).

**Ejemplo 15**

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(ciclopropilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



5

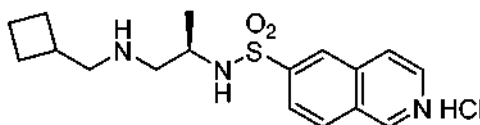
Se obtuvieron 103 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (83 %) a partir de 100 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,79-0,81 (m, 4H), 2,65-2,68 (m, 1H), 2,98-3,03 (m, 1H), 3,13-3,17 (m, 1H), 3,65-3,68 (m, 1H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

10

**Ejemplo 16**

15 Clorhidrato de (R)-N-{1-(ciclobutilmetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



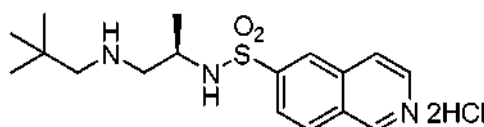
Se obtuvieron 90 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 %) a partir de 102 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,65-1,73 (m, 3H), 1,81-1,84 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 2H), 2,53-2,56 (m, 1H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 3H), 3,63-3,65 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 9,39 (s, 1H).

20

**Ejemplo 17**

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(neopentilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



30

Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (33 %) a partir de 82 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

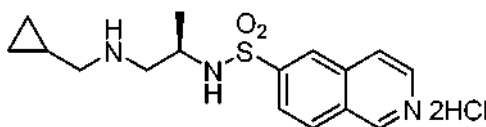
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,71 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 2,77 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,96-2,98 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 3,73-3,77 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,50-8,55 (m, 2H), 9,42 (s a, 1H).

35

**Ejemplo 18**

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(ciclopropilmetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

40



Se obtuvieron 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (32 %) a partir de 130 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,27-0,35 (m, 2H), 0,36-0,40 (m, 2H), 0,75 (s a, 1H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H),

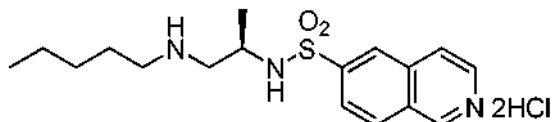
45

2,20 (dd, J = 6,5 Hz, 2H), 2,46 (dd, J = 8,5, 13 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 4,5, 12 Hz, 1H), 3,20-3,28 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).

### Ejemplo 19

5

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(pentilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



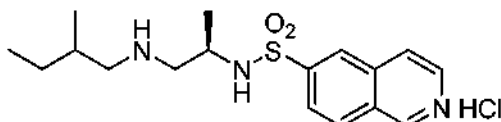
10 Se obtuvieron 254 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (98 %) a partir de 212 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,70 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,75 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,19-1,20 (m, 4H), 1,50-1,58 (m, 2H), 2,87-3,02 (m, 4H), 3,62-3,66 (m, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,54 (s a, 1H).

15

### Ejemplo 20

Clorhidrato de N-(2R)-{1-(metilbutilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



20

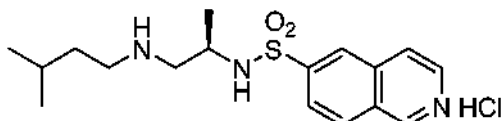
Se obtuvieron 820 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (81 %) a partir de 912 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,70-0,83 (m, 9H), 1,04-1,09 (m, 1H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,63-1,68 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 3H), 3,61 (s a, 1H), 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H).

25

### Ejemplo 21

30 Clorhidrato de (R)-N-{1-(isopentilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



35 Se obtuvieron 350 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 %) a partir de 407 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

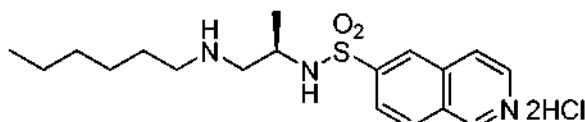
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45-1,53 (m, 3H), 2,87-3,10 (m, 4H), 3,60-3,65 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,46-8,48 (m, 2H), 9,30 (s a, 1H).

35

### Ejemplo 22

40

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(hexilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



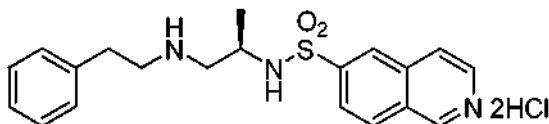
45

Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (74 %) a partir de 30 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,68-0,79 (m, 6H), 1,14-1,27 (m, 6H), 1,52-1,61 (m, 2H), 2,86-3,05 (m, 4H), 3,62-3,71 (m, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

### Ejemplo 23

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

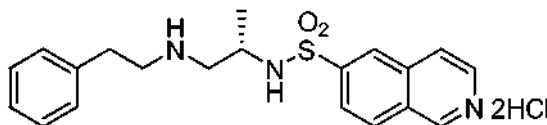


Se obtuvieron 286 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (78 %) a partir de 306 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,71 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,90-2,99 (m, 3H), 3,02-3,07 (m, 1H), 3,18-3,32 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 8,19 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,53-8,58 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

### Ejemplo 24

Diclorhidrato de (S)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

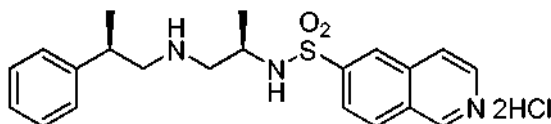


Se obtuvieron 675 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (81 %) a partir de 689 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,72 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,90-3,00 (m, 3H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,19-3,33 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,27-7,33 (m, 2H), 8,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,53-8,57 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

### Ejemplo 25

Diclorhidrato de N-[(R)-1-[(R)-2-fenilpropilamino]propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



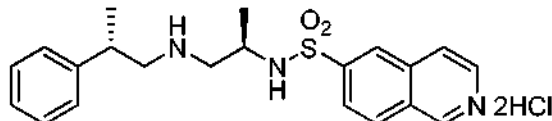
Se obtuvieron 160 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (79 %) a partir de 170 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,28 (dd, J = 10,0, 13,0 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 4,5, 13,0 Hz, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 5,0, 12,0 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 10,0, 12,0 Hz, 1H), 3,85-3,92 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,67-7,70 (m, 2H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,88 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H).



**Ejemplo 26**

Diclorhidrato de N-[(R)-1-((S)-2-fenilpropilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



5

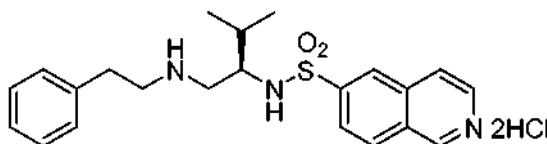
Se obtuvieron 174 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (74 %) a partir de 197 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,91 (dd, J = 10,0, 13,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 4,5, 13,0 Hz, 1H), 3,11-3,17 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 5,0, 12,0 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 10,0, 12,0 Hz, 1H), 3,57-3,62 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,45 (s a, 1H).

**Ejemplo 27**

15

Diclorhidrato de (R)-N-{3-metil-1-(fenetilamino)butan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



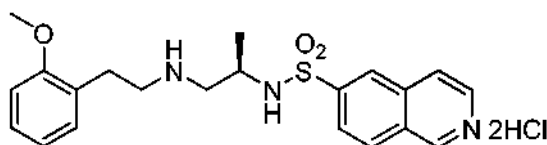
Se obtuvieron 95 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (16 %) a partir de 475 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,38-0,47 (m, 6H), 1,43-1,53 (m, 1H), 2,96-3,09 (m, 3H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,26-3,38 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 2H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,53-8,59 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

25

**Ejemplo 28**

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(2-metoxifenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



30

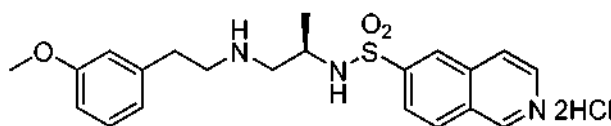
Se obtuvieron 402 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (83 %) a partir de 410 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,73 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,90-2,98 (m, 3H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,16-3,29 (m, 2H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,54-8,57 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

35

**Ejemplo 29**

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(3-metoxifenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

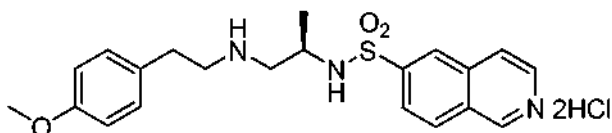


Se obtuvieron 76 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (59 %) a partir de 108 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,91-2,96 (m, 3H), 3,04 (dd, J = 4,0, 13,0 Hz, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,81-6,85 (m, 3H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,48-8,52 (m, 2H), 9,27 (s a, 1H).

### Ejemplo 30

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(4-metoxifenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

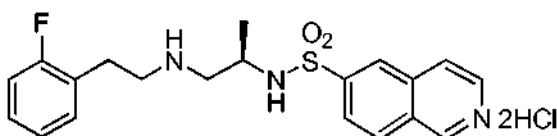


Se obtuvieron 476 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (85 %) a partir de 473 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,74 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,89-2,99 (m, 3H), 3,06 (dd, J = 3,6, 13,5 Hz, 1H), 3,18-3,30 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,19 (dd, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,55-8,57 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

### Ejemplo 31

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(2-fluorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

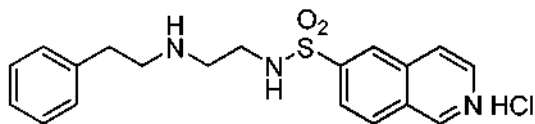


Se obtuvieron 88 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (93 %) a partir de 100 mg de una forma de Boc sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,55 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,74-2,88 (m, 4H), 3,01-3,09 (m, 2H), 3,41-3,44 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H), 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H).

### Ejemplo 32

Clorhidrato de N-{2-(fenetilamino)etil}isoquinolina-6-sulfonamida

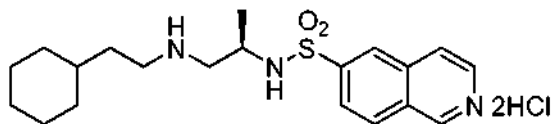


Se obtuvieron 171 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (56 %) a partir de 277 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 2,87-2,91 (m, 2H), 3,06-3,14 (m, 4H), 3,17-3,22 (m, 2H), 7,14-7,30 (m, 5H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H).

**Ejemplo 33**

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(2-ciclohexiletilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



5

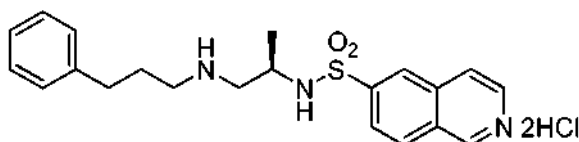
Se obtuvieron 296 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (94 %) a partir de 263 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,78-0,89 (m, 2H), 0,98-1,16 (m, 3H), 1,18-1,27 (m, 1H), 1,43-1,61 (m, 7H), 2,87-3,11 (m, 4H), 3,65-3,76 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,53-8,59 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

10

**Ejemplo 34**

15 Diclorhidrato de (R)-N-{1-(3-fenilpropilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

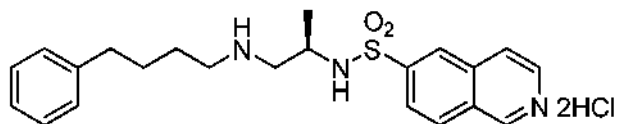


20 Se obtuvieron 283 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 %) a partir de 330 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,86-1,98 (m, 2H), 2,61 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,87-3,06 (m, 4H), 3,58-3,70 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 8,17 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,51-8,57 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,64 (s, 1H).

**Ejemplo 35**

25 Diclorhidrato de (R)-N-{1-(4-fenilbutilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



30

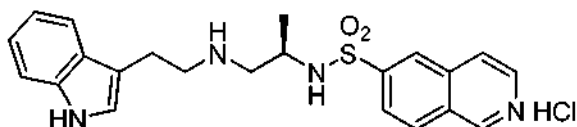
Se obtuvieron 290 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (85 %) a partir de 286 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,54-1,66 (m, 4H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,89-3,02 (m, 4H), 3,67 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,27 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

35

**Ejemplo 36**

40 Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(1H-indol-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



Se obtuvieron 101 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 %) a partir de 150 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

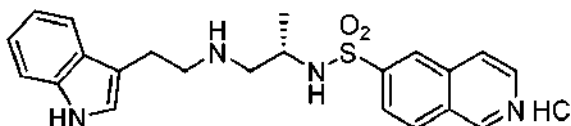
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,95-3,00 (m, 1H), 3,07-3,10 (m, 3H), 3,25-3,33 (m, 2H), 3,63 (s, 1H), 7,12 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J

45

= 9,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,48-8,50 (m, 2H), 9,34 (s, 1H).

### Ejemplo 37

5 Clorhidrato de (S)-N-[1-{2-(1H-indol-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

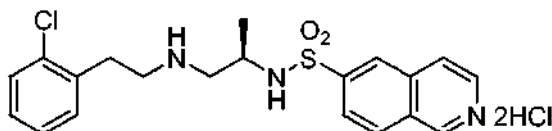


10 Se obtuvieron 110 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (65 %) a partir de 155 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,92-3,07 (m, 4H), 3,22 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,62-3,66 (m, 1H), 7,03-7,17 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 4,6, 7,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,44-8,47 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 38

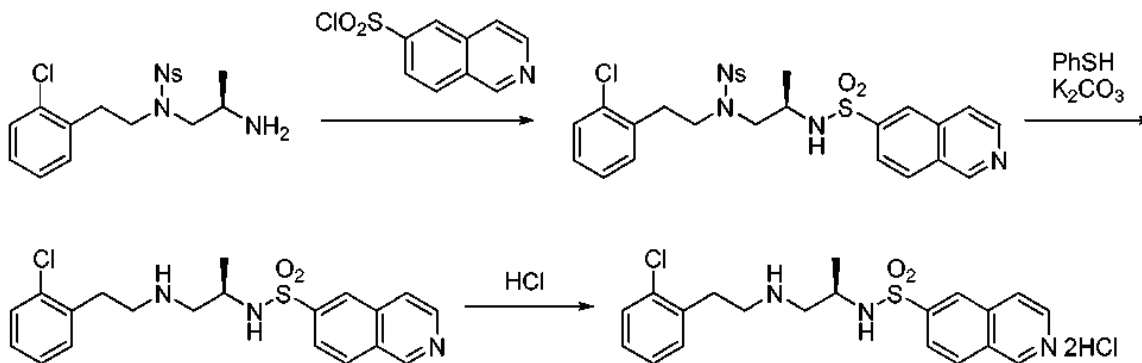
Diclorhidrato de (R)-N-[1-(2-clorofenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 12:

### Esquema 12



25 Etapa 1

Síntesis de (R)-N-[1-{N-(2-clorofenetil)-2-nitrofenilsulfonamido}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

30 Se añadieron 0,3 ml de trietilamina y 280 mg de (R)-N-(2-aminopropil)-N-(2-clorofenetil)-2-nitrobenzenosulfonamida preparada en el Ejemplo de Referencia 6 con agitación a temperatura ambiente a una solución en diclorometano de cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo preparada en el Ejemplo de Referencia 1, y la mezcla se agitó a continuación durante 6 horas. La solución de reacción se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3) para obtener 300 mg del compuesto del título (73 %).

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 2H), 5,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,8, 7,3 Hz, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,20 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,63-7,76 (m, 4H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H).

## Etapa 2

Síntesis de (R)-N-{1-(2-clorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

- 5 Se añadieron 0,1 ml de tiofenol a una suspensión de 300 mg de (R)-N-[1-{N-(2-clorofenetil)-2-nitrofenil-sulfonamido}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida y 360 mg de carbonato potásico en 20 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 50 ml de agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener 179 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,49 (s a, 2H), 2,44-2,51 (m, 1H), 2,56-2,81 (m, 5H), 3,23-3,29 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,7 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H).

15

## Etapa 3

Síntesis de diclorhidrato de (R)-N-{1-(2-clorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

- 20 Se obtuvieron 158 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (74 %) por referencia al método de la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 179 mg de (R)-N-{1-(2-clorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,76 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,98-3,11 (m, 4H), 3,21-3,33 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,56-8,58 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

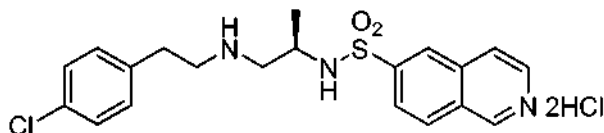
25

Los compuestos de los Ejemplos 39 a 50 se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38 a partir de compuestos intermedios sintetizados mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 6 usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 y los materiales de partida apropiados respectivos.

30

**Ejemplo 39**

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(4-clorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



35

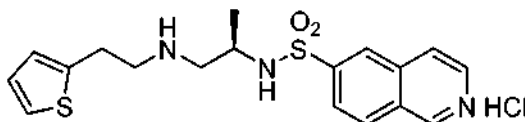
Se obtuvieron 273 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (84 %) a partir de 275 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,76 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,90-3,03 (m, 3H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,18-3,34 (m, 2H), 3,63-3,74 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,51-8,60 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,64 (s, 1H).

40

**Ejemplo 40**

- 45 Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(tiofen-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



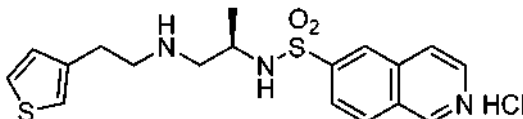
Se obtuvieron 117 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (76 %) a partir de 140 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,76 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,98 (dd, J = 10,1, 13,1 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 3,7, 12,8 Hz, 1H), 3,20-3,38 (m, 4H), 3,63-3,68 (m, 1H), 6,94 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,49-8,52 (m, 2H), 9,34 (s, 1H).

55

**Ejemplo 41**

Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(tiofen-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



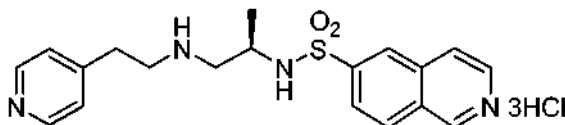
5

Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (60 %) a partir de 30 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,89-3,03 (m, 4H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 1H), 6,96 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,22 (s, 1H).

**Ejemplo 42**

15 Triclorhidrato de (R)-N-[1-{2-(piridin-4-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

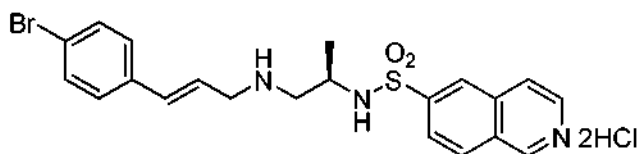


20 Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color gris (10 %) a partir de 320 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,08-3,21 (m, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,46-3,59 (m, 2H), 3,77-3,81 (m, 1H), 7,99 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,54 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,61-8,64 (m, 2H), 8,70 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,74 (s, 1H).

**25 Ejemplo 43 (Referencia)**

Diclorhidrato de (R,E)-N-[1-{3-(4-bromofenil)alilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



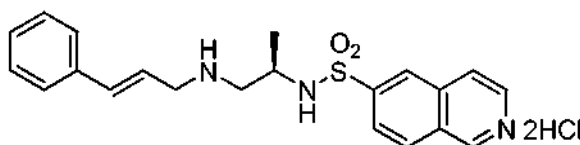
30

Se obtuvieron 120 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo a partir de 120 mg de una forma libre (producto en bruto) sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,93 (dd, J = 9,8, 13,4 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 4,3, 13,4 Hz, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 2H), 6,14 (dt, J = 7,3, 15,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,58 (s, 1H).

**Ejemplo 44 (Referencia)**

40 Diclorhidrato de (R,E)-N-[1-(cinamilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

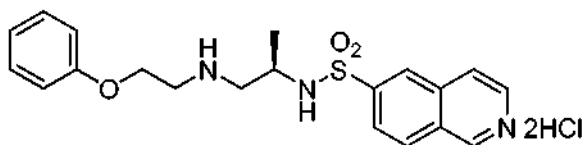


Se obtuvieron 23 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 %) a partir de 25 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,74 (d,  $J = 3,4$  Hz, 3H), 2,89 (dd,  $J = 9,8, 12,8$  Hz, 1H), 3,03 (dd,  $J = 4,3, 12,8$  Hz, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,74 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 6,10 (dt,  $J = 7,2, 1,61$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 7,25-7,34 (m, 5H), 8,10 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,41-8,49 (m, 2H), 8,62 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 9,47 (s, 1H).

#### Ejemplo 45

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(2-fenoxietilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

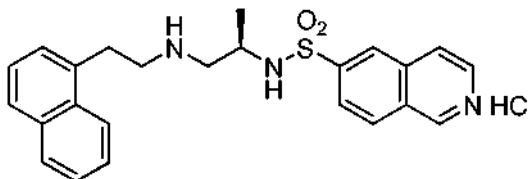


Se obtuvieron 139 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (77 %) a partir de 150 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,81 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 3,03 (dd,  $J = 10,4, 12,8$  Hz, 1H), 3,15 (dd, 3,7, 13,4 Hz, 1H), 3,40-3,54 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 1H), 4,20 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 6,86 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,98 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,27 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 8,19 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 8,51-8,53 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,58 (s, 1H).

#### Ejemplo 46

Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(naftalen-1-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

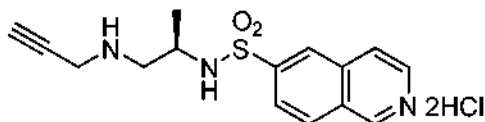


Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 %) a partir de 40 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,79 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 2,98 (dd,  $J = 10,4, 12,8$  Hz, 1H), 3,07 (dd,  $J = 3,7, 13,4$  Hz, 1H), 3,30-3,42 (m, 4H), 3,61-3,64 (m, 1H), 7,35 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,57 (dt,  $J = 7,1, 14,5$  Hz, 2H), 7,84 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,92 (t,  $J = 10,1$  Hz, 2H), 7,98 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 9,17 (s, 1H).

#### Ejemplo 47

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(prop-2-in-1-ilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

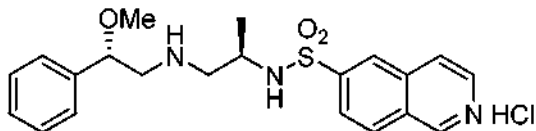


Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (50 %) a partir de 80 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,72 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 2,90 (s, 1H), 3,03 (dd,  $J = 10,8, 13,7$  Hz, 1H), 3,19 (dd,  $J = 3,8, 13,2$  Hz, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,89 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2H), 8,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,46 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 8,55-8,57 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

**Ejemplo 48**

Clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-2-metoxi-2-feniletilamino]propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



5

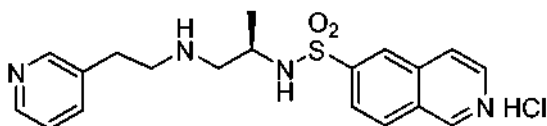
Se obtuvieron 225 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (90 %) a partir de 229 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,76 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,98 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 3,7, 13,4 Hz, 1H), 3,12-3,24 (m, 5H), 3,63-3,67 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 3,7, 9,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,87 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H).

**Ejemplo 49**

15

Clorhidrato de (R)-N-[1-[2-(piridin-3-il)etilamino]propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



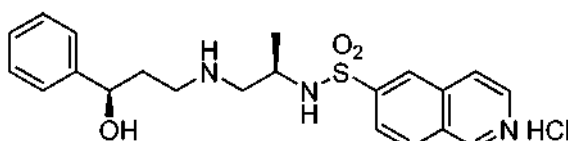
20 Se obtuvieron 480 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (82 %) a partir de 532 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,77 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,95-3,02 (m, 3H), 3,08 (dd, J = 4,0, 13,0 Hz, 1H), 3,21-3,32 (m, 2H), 3,64-3,68 (m, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35-8,40 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H).

25

**Ejemplo 50**

Clorhidrato de N-[(R)-1-[(R)-3-hidroxi-3-fenilpropilamino]propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



30

Se obtuvieron 46 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 %) a partir de 90 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,05 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,95-3,03 (m, 2H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 4,79 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H), 7,95 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H).

35

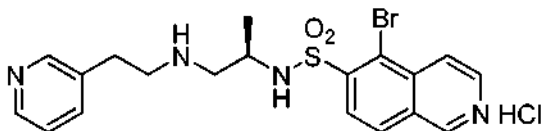
El compuesto del Ejemplo 51 se sintetizó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38 a partir de cloruro de 5-bromoisquinolina-6-sulfonilo obtenido mediante el mismo enfoque que en el Ejemplo de Referencia 1 y un compuesto intermedio sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 49.

40



**Ejemplo 51**

Clorhidrato de (R)-5-bromo-N-[1-{2-(piridin-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



5

Se obtuvieron 166 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (80 %) a partir de 191 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,82 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,01-3,10 (m, 4H), 3,28-3,40 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 5,0, 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16-8,19 (m, 3H), 8,44-8,46 (m, 2H), 8,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H).

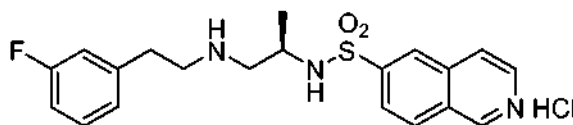
Los compuestos de los Ejemplos 52 a 75 se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 a partir de compuestos intermedios sintetizados mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 3 usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 y los materiales de partida apropiados respectivos.

15

**Ejemplo 52**

Clorhidrato de (R)-N-[1-(3-fluorofenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

20



Se obtuvieron 270 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78 %) a partir de 314 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

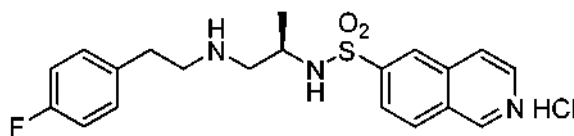
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,71 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,88-2,93 (m, 3H), 3,01 (dd, J = 4,0, 13,0 Hz, 1H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H).

25

**Ejemplo 53**

Clorhidrato de (R)-N-[1-(4-fluorofenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

30



Se obtuvieron 106 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (60 %) a partir de 160 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

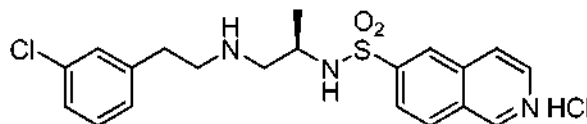
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,71 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,91-2,95 (m, 3H), 3,03 (dd, J = 3,5, 13,0 Hz, 1H), 3,15-3,27 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,41-8,50 (m, 2H), 9,41 (s a, 1H).

35

40

**Ejemplo 54**

Clorhidrato de (R)-N-{1-(3-clorofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



5

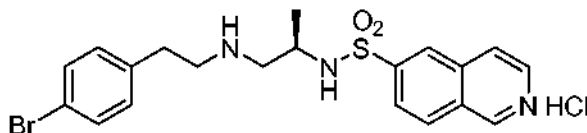
Se obtuvieron 177 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (73 %) a partir de 220 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,73 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,91-2,96 (m, 3H), 3,04 (dd, J = 4,0, 13,0 Hz, 1H), 3,19-3,23 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,23-7,25 (m, 3H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,43(s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 9,27 (s a, 1H).

10

**Ejemplo 55**

15 Clorhidrato de (R)-N-{1-(4-bromofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



20

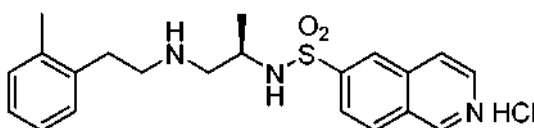
Se obtuvieron 199 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (86 %) a partir de 214 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,79 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,91-3,03 (m, 3H), 3,09-3,12 (m, 1H), 3,23-3,34 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,21 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

25

**Ejemplo 56**

Clorhidrato de (R)-N-{1-(2-metilfenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



30

Se obtuvieron 236 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (81 %) a partir de 265 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

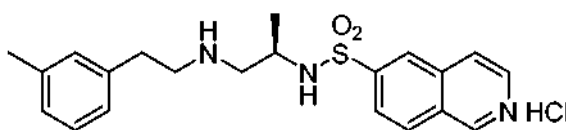
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,76 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,92-2,99 (m, 3H), 3,07 (dd, J = 4,0, 13,0 Hz, 1H), 3,12-3,20 (m, 2H), 3,63-3,65 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 4H), 7,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,42-8,47 (m, 2H), 9,23 (s, 1H).

35

**Ejemplo 57**

Clorhidrato de (R)-N-{1-(3-metilfenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

40

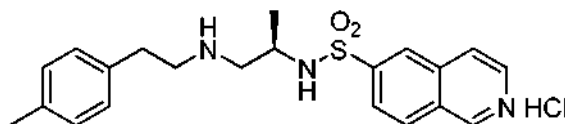


Se obtuvieron 185 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (63 %) a partir de 267 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,76 (d,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,86-2,93 (m, 3H), 3,02 (dd,  $J = 3,5, 12,0$  Hz, 1H), 3,15-3,26 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 6,99 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,91-7,93 (m, 2H), 8,23 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 9,27 (s a, 1H).

### 5 Ejemplo 58

Clorhidrato de (R)-N-{1-(4-metilfenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

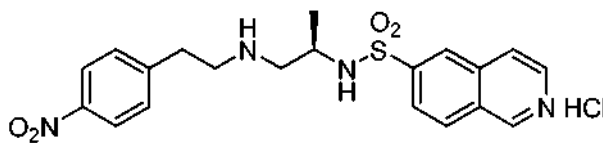


10 Se obtuvieron 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (64 %) a partir de 78 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,72 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,89-2,95 (m, 3H), 3,03 (dd,  $J = 3,5, 12,0$  Hz, 1H), 3,15-3,27 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 7,96 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H), 8,27 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H).

### Ejemplo 59

Clorhidrato de (R)-N-{1-(4-nitrofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

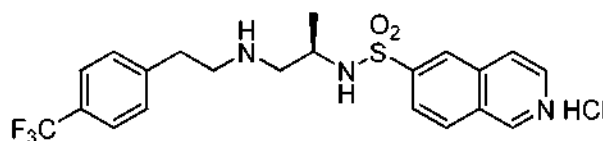


20 Se obtuvieron 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (76 %) a partir de 140 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,77 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 2,97-3,02 (m, 1H), 3,09-3,11 (m, 3H), 3,26-3,36 (m, 2H), 3,66 (s a, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,11 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 8,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 9,27 (s, 1H).

### Ejemplo 60

Clorhidrato de (R)-N-{1-(4-trifluorometilfenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



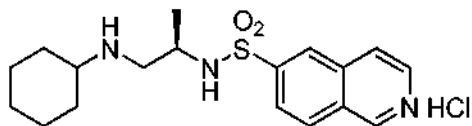
35 Se obtuvieron 315 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 %) a partir de 383 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,70 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 2,90-3,04 (m, 4H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,92-7,95 (m, 2H), 8,23 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,42-8,44 (m, 2H), 9,27 (s, 1H).

40

**Ejemplo 61**

Clorhidrato de (R)-N-{1-(ciclohexilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



5

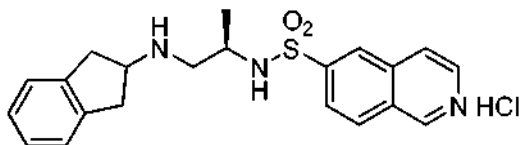
Se obtuvieron 223 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (83 %) a partir de 243 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,77 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,04-1,27 (m, 5H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,89-1,93 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 10,0, 13,0 Hz, 1H), 2,98-3,02 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 3,5, 12,0 Hz, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,45 (m, 2H), 9,28 (s, 1H).

10

**Ejemplo 62**

15 Clorhidrato de (R)-N-{1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

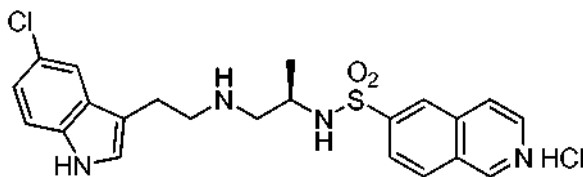


Se obtuvieron 260 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (63 %) a partir de 375 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,75 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,89-3,10 (m, 4H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,99-4,02 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 4H), 7,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H).

**Ejemplo 63**

Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



30

Se obtuvieron 108 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (89 %) a partir de 112 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

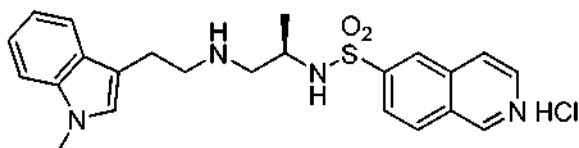
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,90-3,05 (m, 4H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,42-8,43 (m, 2H), 9,23 (s, 1H).

35

**Ejemplo 64**

Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(1-metil-1H-indol-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

40

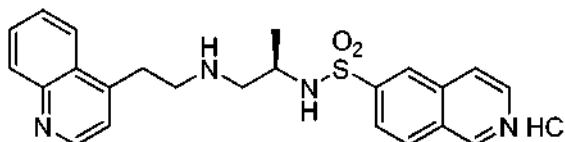


Se obtuvieron 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (81 %) a partir de 51 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,72 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,88-3,03 (m, 4H), 3,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

### Ejemplo 65

10 Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(quinolin-4-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

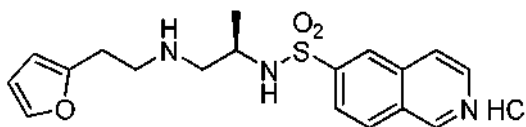


15 Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 %) a partir de 42 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,99 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,33-3,52 (m, 4H), 3,63 (s, 1H), 7,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,82-7,87 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,33-8,35 (m, 2H), 8,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H).

### Ejemplo 66

20 Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(furan-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

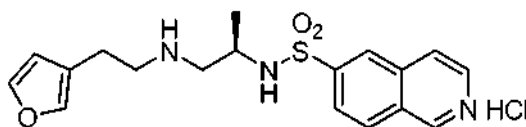


25 Se obtuvieron 136 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 %) a partir de 137 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,88-3,05 (m, 4H), 3,18-3,35 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 6,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,90-7,94 (m, 2H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,43-8,47 (m, 2H), 9,26 (s, 1H).

### Ejemplo 67

35 Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(furan-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

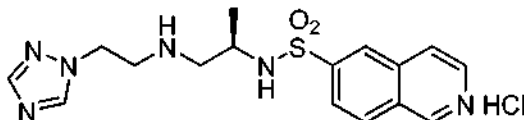


40 Se obtuvieron 122 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (90 %) a partir de 123 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,91-7,99 (m, 2H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,44-8,47 (m, 2H), 9,29 (s, 1H).

**Ejemplo 68**

Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



5

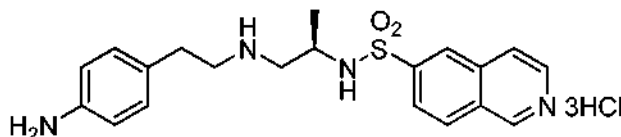
Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (66 %) a partir de 34 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,99 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 3,7, 12,8 Hz, 1H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,57-3,68 (m, 2H), 4,59 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

10

**Ejemplo 69**

15 Triclorhidrato de (R)-N-[1-(4-aminofenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



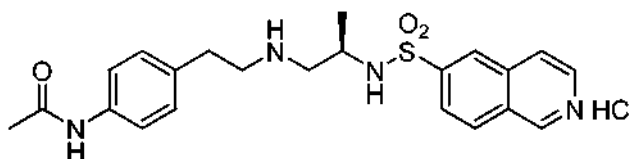
20

Se obtuvieron 79 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 %) a partir de 107 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,99-3,13 (m, 4H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,57-8,60 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

**Ejemplo 70**

Clorhidrato de (R)-N-[1-(4-acetamidafenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



30

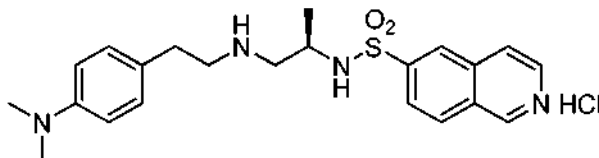
Se obtuvieron 18 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (61 %) a partir de 27 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,73 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,86-3,00 (m, 3H), 3,05 (dd, J = 4,0, 13,0 Hz, 1H), 3,16-3,30 (m, 2H), 3,59-3,68 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

35

**Ejemplo 71**

40 Clorhidrato de (R)-N-[1-(4-dimetilaminofenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

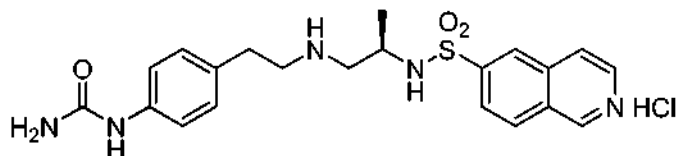


Se obtuvieron 18 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (80 %) a partir de 27 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,75 (s, 6H), 2,80-2,95 (m, 3H), 3,02 (dd, J = 3,5, 12,5 Hz, 1H), 3,12-3,25 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H).

### Ejemplo 72

10 Clorhidrato de (R)-N-{1-(4-ureidofenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

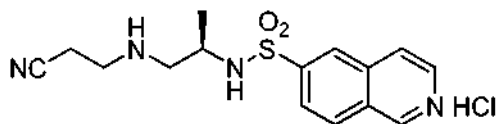


Se obtuvieron 93 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (81 %) a partir de 106 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,74 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,90-3,00 (m, 3H), 3,06 (dd, J = 4,0, 13,5 Hz, 1H), 3,18-3,33 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,60-3,74 (m, 4H), 7,15-7,23 (m, 4H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,52-8,62 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

### 20 Ejemplo 73

Clorhidrato de (R)-N-{1-(2-cianoetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

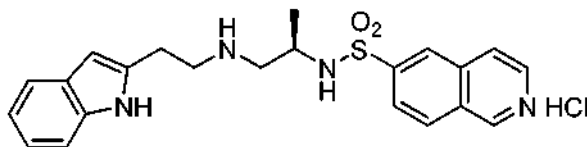


Se obtuvieron 74 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %) a partir de 83 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,68 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,09 (dd, J = 3,4, 13,1 Hz, 1H), 3,32-3,44 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,47-8,49 (m, 2H), 9,33 (s, 1H).

### Ejemplo 74

Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(1H-indol-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

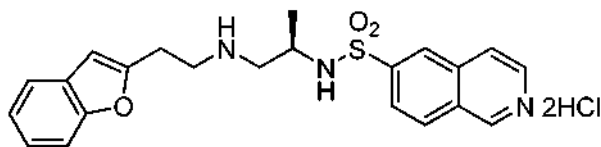


Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (70 %) a partir de 35 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,72 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,96 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,04-3,12 (m, 3H), 3,34 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 3,53-3,62 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87-7,92 (m, 2H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42-8,44 (m, 2H), 9,21 (s, 1H).

**Ejemplo 75**

Diclorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzofuran-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



5

Se obtuvieron 176 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (89 %) a partir de 180 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,94-3,14 (m, 4H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,13 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,45-8,47 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 9,53 (s, 1H).

10

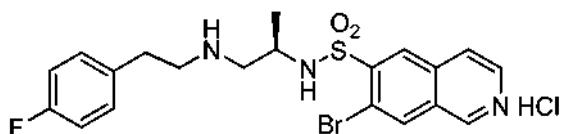
El compuesto del Ejemplo 76 se sintetizó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 a partir de cloruro de 7-bromoisoquinolina-6-sulfonilo obtenido mediante el mismo enfoque que en el Ejemplo de Referencia 1 y un compuesto intermedio usado en la síntesis de el compuesto del Ejemplo 53.

15

**Ejemplo 76**

Clorhidrato de (R)-7-bromo-N-[1-(4-fluorofenilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

20



Se obtuvieron 180 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %) a partir de 188 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,79 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,88-3,00 (m, 4H), 3,13-3,26 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

25

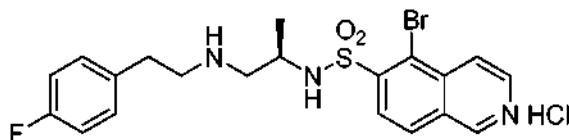
El compuesto del Ejemplo 77 se sintetizó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 a partir de cloruro de 5-bromoisoquinolina-6-sulfonilo obtenido mediante el mismo enfoque que en el Ejemplo de Referencia 1 y un compuesto intermedio usado en la síntesis del compuesto del Ejemplo 53.

30

**Ejemplo 77**

Clorhidrato de (R)-5-bromo-N-[1-(4-fluorofenilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

35



Se obtuvieron 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (84 %) a partir de 61 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

40

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,84 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,96-3,09 (m, 4H), 3,22-3,35 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 5,5, 8,5 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H).

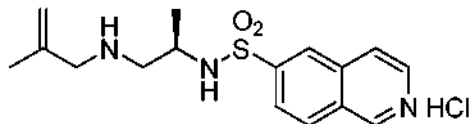
45

Los compuestos de los Ejemplos 78 a 80 se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 a partir de compuestos intermedios sintetizados mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 4 usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 y los materiales de partida apropiados respectivos.



**Ejemplo 78**

Clorhidrato de (R)-N-{1-(2-metilalilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



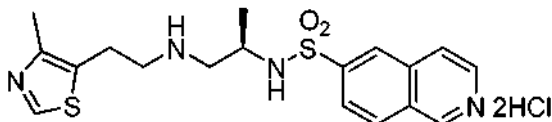
5

Se obtuvieron 208 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (51 %) a partir de 366 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,77 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 10,0, 13,0 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 3,5, 13,0 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,66-3,70 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H), 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H).

**Ejemplo 79**

15 Diclorhidrato de (R)-N-[1-{2-(4-metiltiazol-5-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



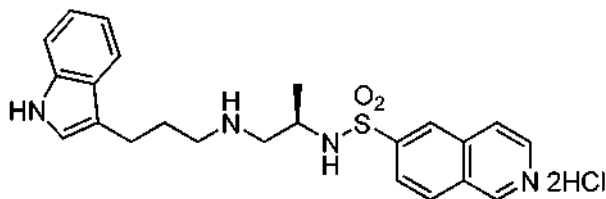
Se obtuvieron 255 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 %) a partir de 500 mg de una forma de Boc sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,70 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,95-3,08 (m, 2H), 3,25-3,34 (m, 4H), 3,66-3,72 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,54-8,57 (m, 3H), 8,69 (s, 1H), 9,22-9,26 (m, 1H), 9,67 (s, 1H).

**Ejemplo 80**

25

Diclorhidrato de (R)-N-[1-{3-(1H-indol-3-il)propilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



Se obtuvieron 280 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (83 %) a partir de 286 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

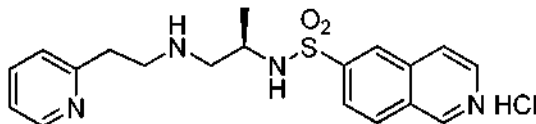
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,83-2,87 (m, 1H), 2,95-3,03 (m, 3H), 3,50-3,58 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 7,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 7,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,44-8,47 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 9,49 (s, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 81 a 82 se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 a partir de compuestos intermedios sintetizados mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 5 usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 y los materiales de partida apropiados respectivos.

40

**Ejemplo 81**

Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(piridin-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



5

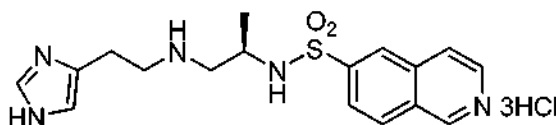
Se obtuvieron 39 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (74 %) a partir de 48 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,73 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,98 (dd, J = 10,0, 13,0 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 4,0, 13,0 Hz, 1H), 3,12-3,22 (m, 2H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,67-3,69 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,54 (s a, 1H), 9,40 (s a, 1H).

**Ejemplo 82**

15

Triclorhidrato de N-(R)-[1-{2-(1H-imidazol-4-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



20 Se obtuvieron 106 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 %) a partir de 160 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,78 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 3,07 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,15-3,23 (m, 3H), 3,37-3,49 (m, 3H), 3,73-3,79 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 8,23-8,24 (m, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H), 8,60-8,64 (m, 3H), 8,74 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

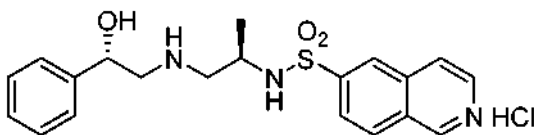
25

Los compuestos de los Ejemplos 83 a 89 se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 a partir de compuestos intermedios sintetizados mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 7 usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 y los materiales de partida apropiados respectivos.

**Ejemplo 83**

30

Clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-2-hidroxi-2-feniletilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



35

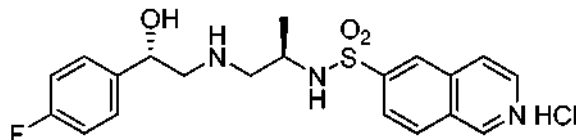
Se obtuvieron 278 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %) a partir de 315 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,06-3,11 (m, 1H), 3,17-3,28 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 4,0, 13 Hz, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 5,02 (dd, J = 3,0, 10 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 5H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

40

**Ejemplo 84**

Clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etilamino]propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



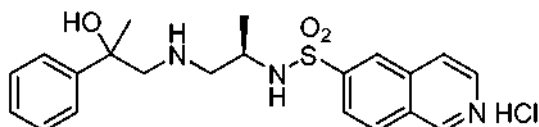
5

Se obtuvieron 1,24 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %) a partir de 1,29 g de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,73 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,97-3,01 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 2H), 3,23 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,66 (s a, 1H), 4,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H).

**Ejemplo 85**

15 Clorhidrato de N-[(2R)-1-(2-hidroxi-2-fenilpropilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

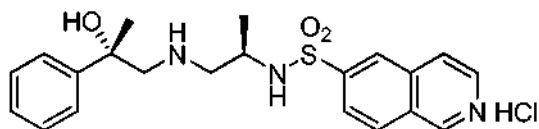


20 Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (91 %) a partir de 60 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,66-0,70 (m, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,78-3,02 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 4H), 7,97-7,99 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 6,0, 6,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 4,0, 8,5 Hz, 1H), 8,47-8,50 (m, 2H), 9,38 (s, 1H).

**Ejemplo 86**

Clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-2-hidroxi-2-fenilpropilamino]propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



30

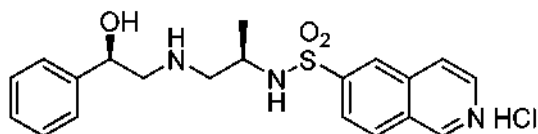
Se obtuvieron 336 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87 %) a partir de 350 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,67 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,82 (dd, J = 11, 13 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 3,0, 13 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 4H), 8,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,56-8,58 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

35

**Ejemplo 87**

40 Clorhidrato de N-[(R)-1-[(R)-2-hidroxi-2-feniletilamino]propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

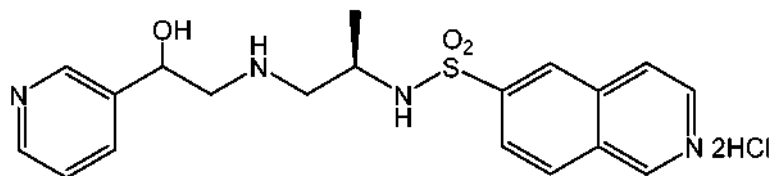


Se obtuvieron 124 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78 %) a partir de 144 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,81 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 3,04-3,09 (m, 1H), 3,18 (dd,  $J = 4,5, 13,5$  Hz, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,73-3,77 (m, 1H), 5,03 (dd,  $J = 3,5, 9,0$  Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 5H), 8,03-8,05 (m, 2H), 8,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,54-8,55 (m, 2H), 9,37 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 88

Diclorhidrato de N-[(2R)-1-{2-hidroxi-2-(piridin-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

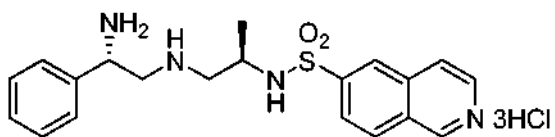


10 Se obtuvieron 4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3 %) a partir de 130 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,70 (m, 3H), 2,98-3,31 (m, 4H), 3,68-3,72 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,97-8,15 (m, 3H), 8,26-8,29 (m, 1H), 8,45-8,51 (m, 4H), 9,32 (s a, 1H).

### 15 Ejemplo 89

Triclorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-2-amino-2-feniletilamino]propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



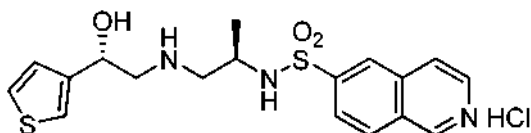
20 Se obtuvieron 103 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 %) a partir de 126 mg de una forma de Boc sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

25 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,66 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,78 (dd,  $J = 9,8, 12,8$  Hz, 1H), 4,76 (dd,  $J = 5,5, 9,2$  Hz, 1H), 7,48-7,50 (m, 5H), 8,13 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

30 Los compuestos de los Ejemplos 90 a 91 se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38 a partir de compuestos intermedios sintetizados mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 8 usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 y los materiales de partida apropiados respectivos.

### Ejemplo 90

35 Clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)etilamino]propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



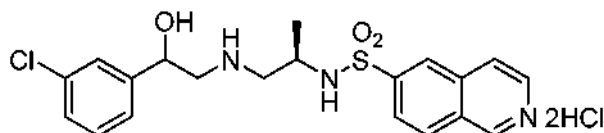
Se obtuvieron 71 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (82 %) a partir de 78 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

40 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,75 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 3,00 (dd,  $J = 9,0, 13$  Hz, 1H), 3,11 (dd,  $J = 4,0, 13$  Hz, 1H), 3,23 (dd,  $J = 9,0, 13$  Hz, 1H), 3,34 (dd,  $J = 4,0, 13$  Hz, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 5,03 (dd,  $J = 4,0, 9,0$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,31 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 8,49-8,51 (m, 2H), 9,34 (s, 1H).

45

**Ejemplo 91**

Diclorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(3-clorofenil)-2-hidroxiethylamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



5

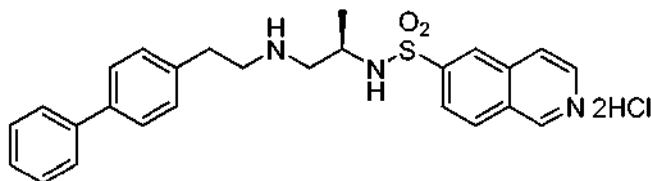
Se obtuvieron 5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (43 %) a partir de 10 mg de una forma libre sintetizada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,76 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,03 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,24 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 4,97 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

10

**Ejemplo 92**

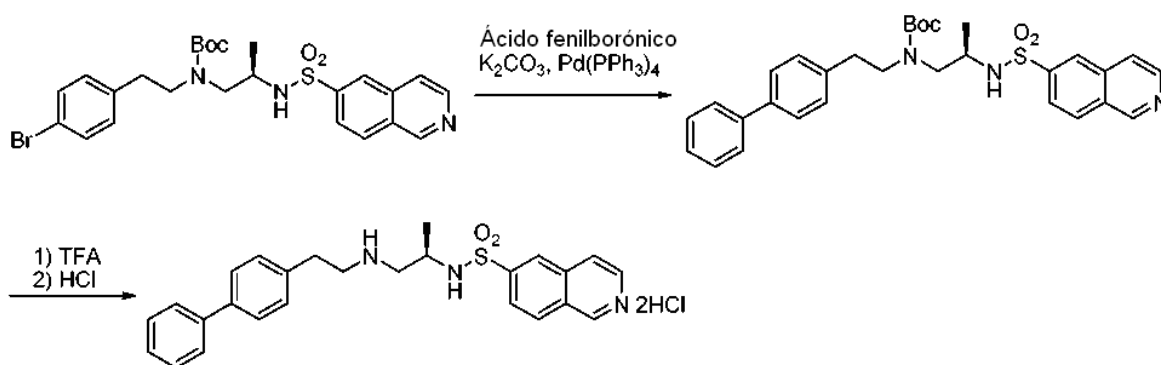
15 Diclorhidrato de (R)-N-[1-{2-(bifenil-4-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 13:

20

## Esquema 13



El compuesto intermedio (R)-4-bromofenil{2-(isoquinolina-6-sulfonamida)propil}carbamato de terc-butilo (114 mg) sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 55 se hizo reaccionar con ácido fenilbórico (38 mg) en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (24 mg) y carbonato potásico (132 mg) en N,N-dimetilformamida-agua de acuerdo con el método se describe en Chem. Rev., 95, 2457 (1995) para obtener un producto de acoplamiento (90 mg, 79 %). Posteriormente, se obtuvieron 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 %) a partir de 70 mg de una forma libre de acuerdo con los métodos descritos en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

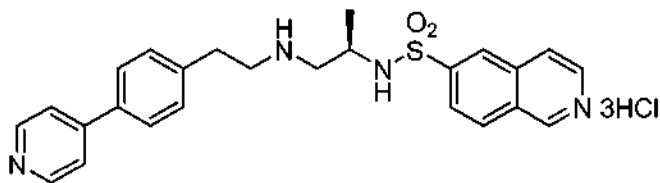
25

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,98-3,10 (m, 4H), 3,27-3,36 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,49-8,53 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

30

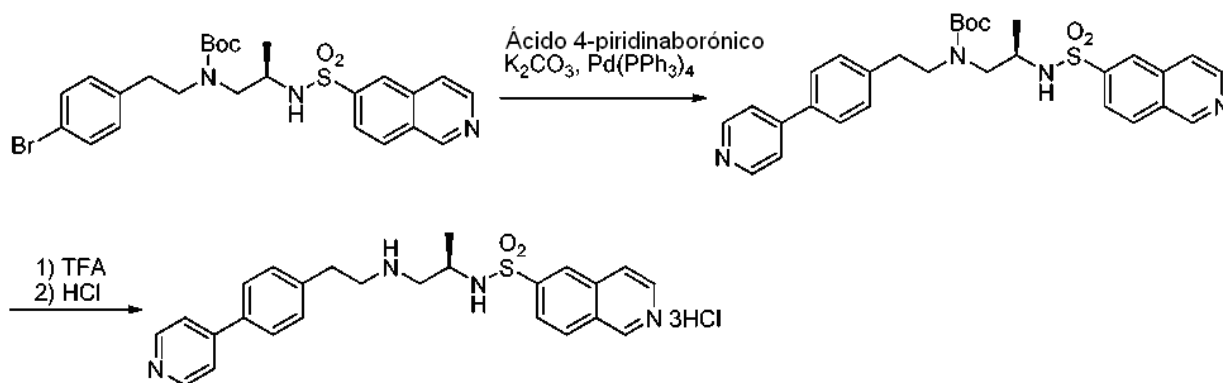
**Ejemplo 93**

Triclorhidrato de (R)-N-[1-{4-(piridin-4-il)fenetilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 14:

**Esquema 14**

10

El compuesto intermedio (R)-4-bromofenil{2-(isoquinolina-6-sulfonamida)propil}carbamato de terc-butilo (155 mg) sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 55 se hizo reaccionar con ácido 4-piridinabórico (87 mg) en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (33 mg) y carbonato potásico (180 mg) en N,N-dimetilformamida-agua de acuerdo con el método que se describe en Chem. Rev., 95, 2457 (1995) para obtener un producto de acoplamiento (100 mg, 65 %). Posteriormente, se obtuvieron 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 %) a partir de 65 mg de una forma libre de acuerdo con los métodos descritos en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

15

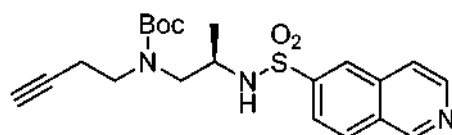
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,73 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,98-3,13 (m, 4H), 3,29-3,42 (m, 2H), 3,69-3,73 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 8,48 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 8,66 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

20

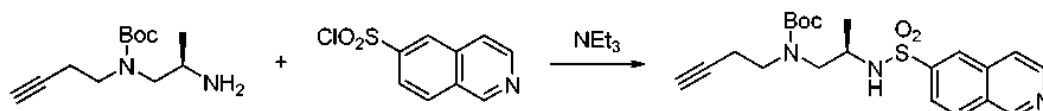
**Ejemplo de Referencia 9**

(R)-3-butin-1-il{2-(isoquinolina-6-sulfonamida)propil}carbamato de terc-butilo

25



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 15:

**Esquema 15**

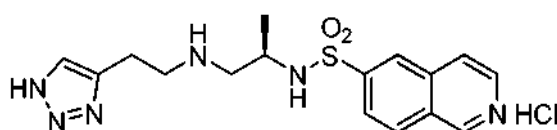
30

Se disolvieron 785 mg de (R)-2-aminopropil(3-butin-1-il)carbamato de terc-butilo sintetizado mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 4 en 30 ml de diclorometano. A la solución, se añadieron 2,88 ml de trietilamina, y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución en diclorometano de cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo preparada en el Ejemplo de Referencia 1 a ello, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (50 ml) a ello, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1→1:2) para obtener 1,08 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (75 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,88 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,17 (s, 1H), 2,17-2,30 (m, 2H), 2,90-3,15 (m, 3H), 3,45-3,65 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).

#### Ejemplo 94

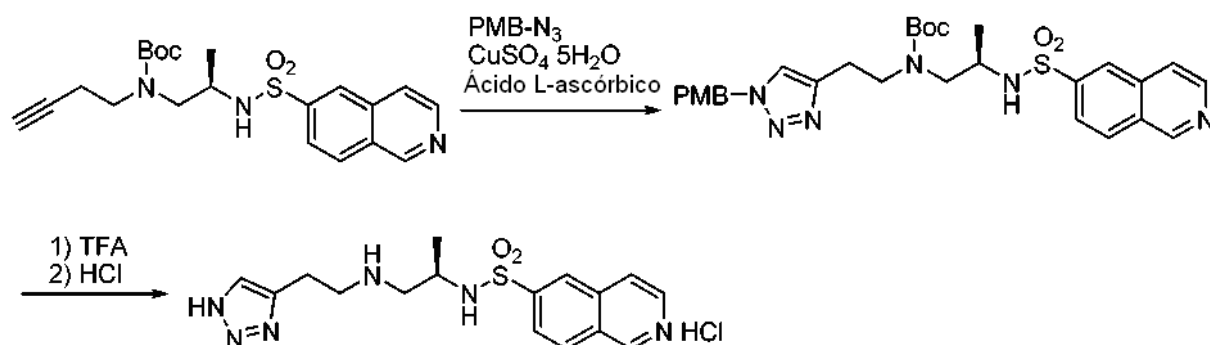
15 Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 16:

20

#### Esquema 16

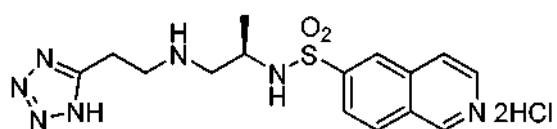


El compuesto del Ejemplo de Referencia 9 (107 mg) se hizo reaccionar con p-metoxibencil azida (45 mg) en presencia de pentahidrato de sulfato de cobre (18 mg) y L-ascorbato sódico (45 mg) en terc-butanol para formar un anillo de triazol (129 mg, 93 %). Además se añadió ácido trifluoroacético a ello, y el grupo p-metoxibencilo y el grupo terc-butoxicarbonilo se retiraron por calentamiento para obtener una forma libre como un producto en bruto. Posteriormente, se obtuvieron 47 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (48 %) por referencia al método de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,96 (m, 1H), 3,03-3,13 (m, 3H), 3,25-3,38 (m, 2H), 3,60-3,68 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,48-8,52 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

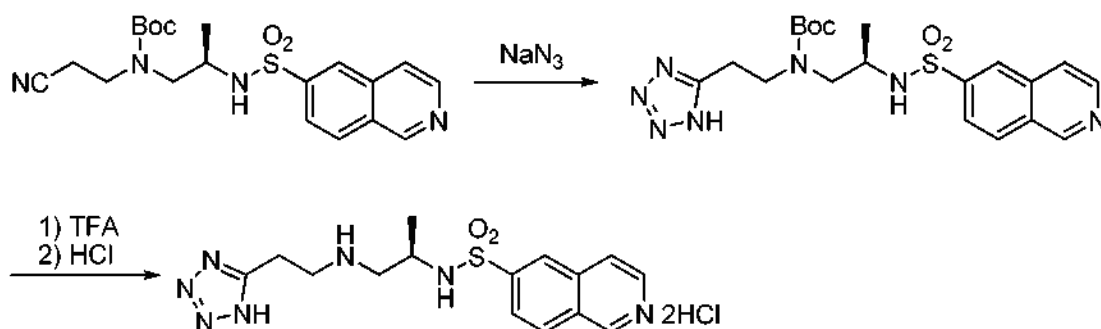
#### Ejemplo 95

35 Diclorhidrato de (R)-N-[1-{2-(1H-tetrazol-5-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 17:

Esquema 17

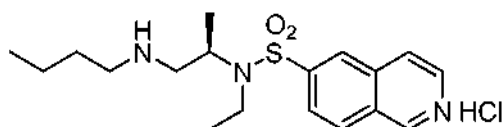


El compuesto intermedio (R)-2-cianoetil{2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propil}carbamato de terc-butilo (200 mg) sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 73, y azida sódica (125 mg) se mezclaron en presencia de cloruro de amonio (52 mg) en N,N-dimetilformamida y se calentaron a 100 °C durante 48 horas para formar un anillo de tetrazol (90 mg, 40 %). Posteriormente, se obtuvieron 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 %) por referencia a los métodos de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,02 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,44-3,56 (m, 2H), 3,70 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,54-8,56 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

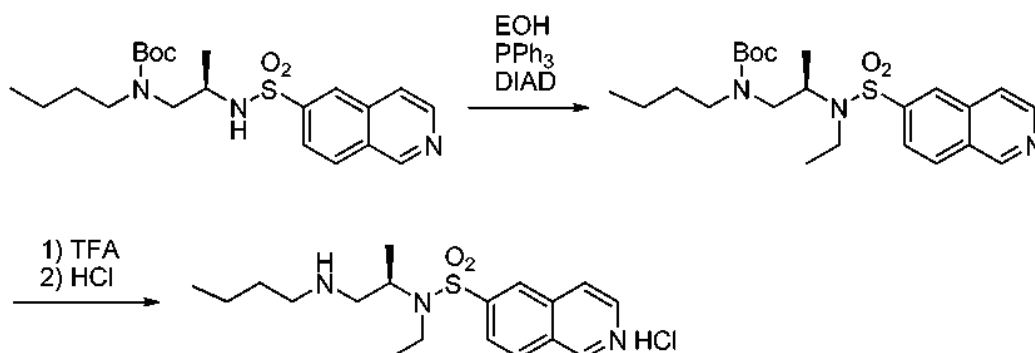
### Ejemplo 96

Clorhidrato de (R)-N-{1-(butilamino)propan-2-il}-N-etilisoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 18:

Esquema 18



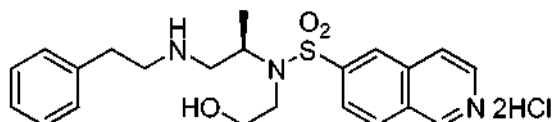
El compuesto intermedio (R)-butil{2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propil}carbamato de terc-butilo (352 mg) sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 5 se N-etiló (136 mg, 36 %) a través de una reacción con etanol (0,082 ml) usando trifetilfosfina (374 mg) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,277 ml) en tetrahidrofurano. Posteriormente, se obtuvieron 110 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %) por referencia al método de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,81-0,84 (m, 6H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25-1,31 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 3H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 4,23-4,28 (m, 1H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,60-8,70 (m, 2H), 9,64 (s a, 1H).



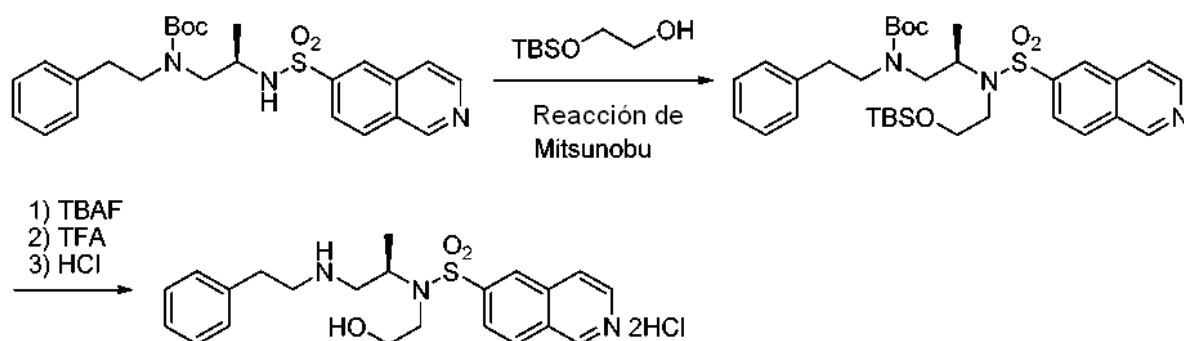
**Ejemplo 97**

Diclorhidrato de (R)-N-(2-hidroxiethyl)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 19:

**Esquema 19**

10

El compuesto intermedio (R)-2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propil(fenetil)carbamato de terc-butilo (200 mg) sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 23 se hizo reaccionar con 2-(terc-butildimetilsiloxi)etanol (172 mg) usando trifenilfosfina (167 mg) y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (149 mg) en tetrahidrofurano. El grupo TBS en el producto en bruto obtenido se retiró con fluoruro de tetra-n-butilamonio, y el grupo Boc se retiró con ácido trifluoroacético (85 mg, 48 %). Posteriormente, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (39 %) por referencia al método de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

15

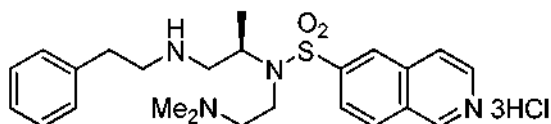
Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,62 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,91-2,96 (m, 2H), 3,03-3,08 (m, 3H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,41 (dt, J = 3,4, 15,9 Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 3,9, 7,5 Hz, 1H), 3,74 (td, J = 3,5, 10,5 Hz, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).

20

**Ejemplo 98**

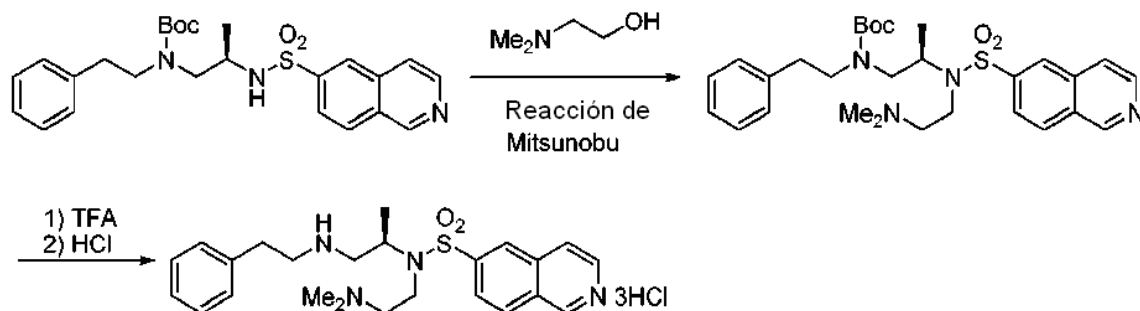
Triclorhidrato de (R)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

25



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 20:

Esquema 20

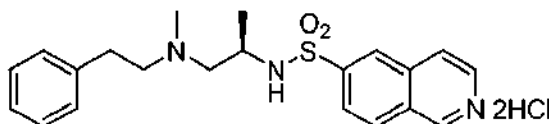


El compuesto intermedio (R)-2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propil(fenetil)carbamato de terc-butilo (60 mg) sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 23 y 2-(dimetilamino)etanol (23 mg) se hicieron reaccionar (35 mg, 51 %) usando trifenilfosfina (67 mg) y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (60 mg) en tetrahidrofurano. Esta reacción se llevó a cabo de nuevo, y se obtuvieron 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (56 %) por referencia a los métodos de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1 usando 150 mg del producto combinado.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,82 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 2,91 (s, 6H), 2,98-3,01 (m, 1H), 3,06-3,10 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,27-3,40 (m, 4H), 3,42-3,47 (m, 1), 3,52-3,57 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 7,27 (t,  $J = 10,1$  Hz, 3H), 7,34 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 8,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 8,59 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

**Ejemplo 99**

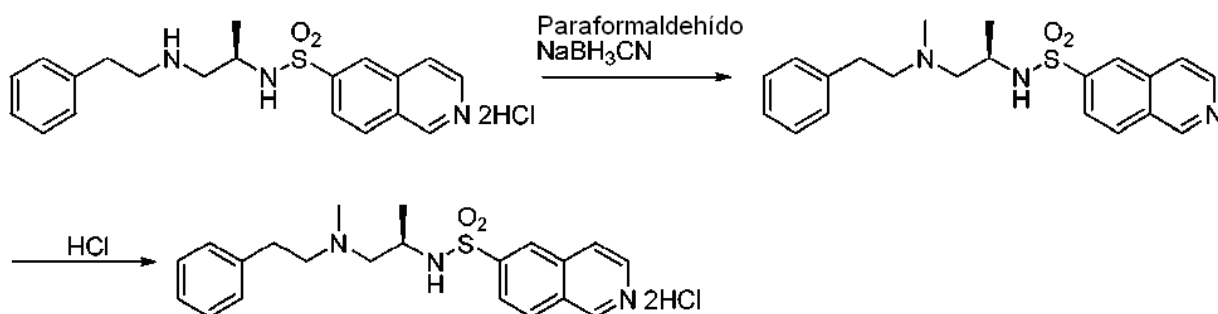
15 Diclorhidrato de (R)-N-[1-{metil(fenetil)amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 21:

20

Esquema 21



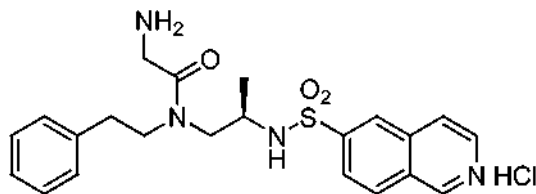
El compuesto del Ejemplo 23 (54 mg) se N-metiló mediante la acción de paraformaldehído (50 mg) y cianoborohidruro sódico (63 mg) en etanol para obtener un producto en bruto. Posteriormente, se obtuvieron 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color gris (35 %) por referencia al método de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,61 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1,5H), 0,65 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1,5H), 2,92 (s, 3H), 2,92-3,15 (m, 4H), 3,35-3,60 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 7,17-7,30 (m, 5H), 7,99-8,04 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,25-8,38 (m, 1H), 8,48 (s, 2H), 9,36 (s a, 1H).

30

**Ejemplo 100**

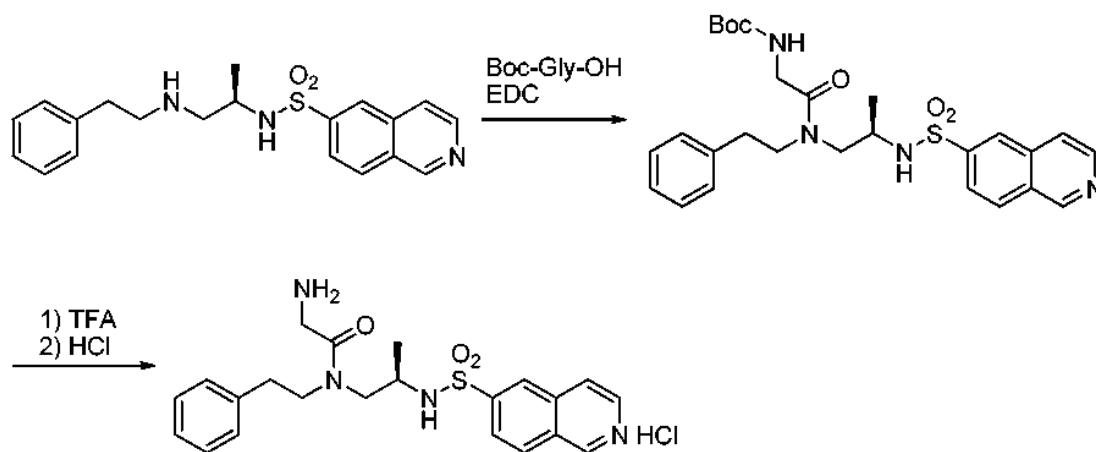
Clorhidrato de (R)-2-amino-N-[2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propil]-N-feniletacetamida



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 22:

Esquema 22



10

Se condensaron (230 mg, 73 %) una forma libre (220 mg) del compuesto del Ejemplo 23 y N-(terc-butoxicarbonil)glicina (25 mg) usando clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (137 mg) en diclorometano. Posteriormente, se obtuvieron 100 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 %) a partir de 150 mg de una forma libre de acuerdo con los métodos descritos en Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

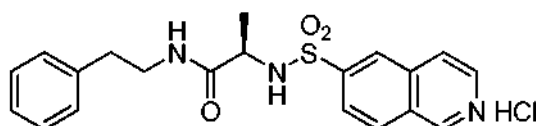
15

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,75 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,61 (s, 0,7H), 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 1,3H), 2,94-3,04 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,27-3,36 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 2H), 3,52-3,67 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 0,7H), 7,09 (d, J = 6,7 Hz, 1,3H), 7,13-7,28 (m, 3H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 0,3H), 8,09 (d, J = 9,2 Hz, 0,7H), 8,24 (d, J = 6,1 Hz, 0,3H), 8,30 (d, J = 6,7 Hz, 0,7H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 0,3H), 8,44 (d, J = 8,5 Hz, 0,7H), 8,49 (dd, J = 6,1, 13,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 9,53 (d, J = 13,4 Hz, 1H).

20

**Ejemplo 101**

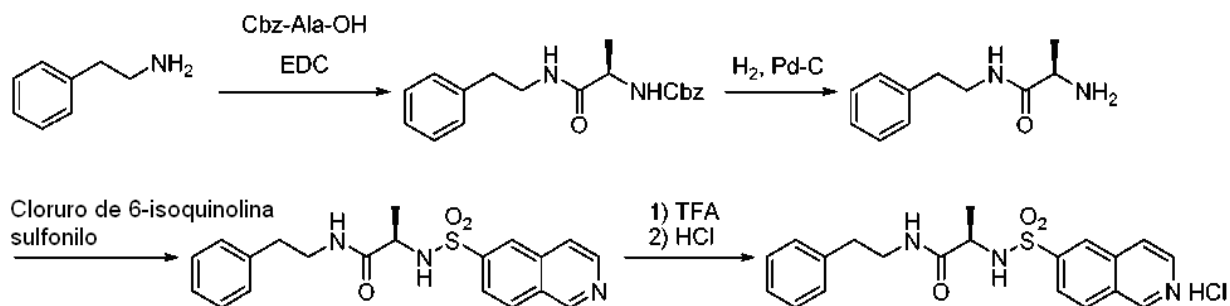
Clorhidrato de (R)-2-(isoquinolina-6-sulfonamido)-N-fenetilpropanamida



25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 23:

## Esquema 23

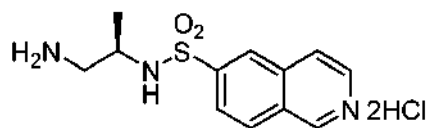


Se condensaron (618 mg, 85 %) fenetilamina (285 mg) y N-(benciloxicarbonil)-D-alanina (500 mg) usando clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (472 mg) en diclorometano. Se condensaron (237 mg, 60 %) (R)-2-amino-N-fenetilpropanamida (197 mg) obtenido por reacción de hidrogenación adicional en presencia de paladio al 10 %-carbono, y cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo preparado en el Ejemplo de Referencia 1 en presencia de trietilamina (0,284 ml) en diclorometano. Posteriormente, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillado pálido (13 %) por referencia al método de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 1,06 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 2,33-2,44 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,74-3,81 (m, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 3H), 8,10 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,48 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,57-8,68 (m, 2H), 9,70 (s a, 1H).

## Ejemplo 102

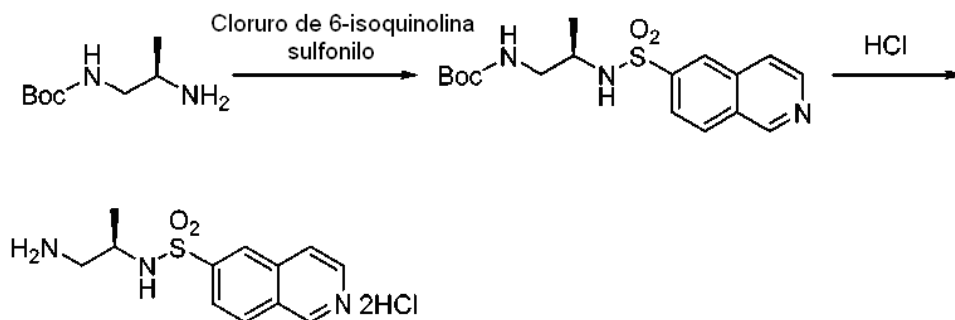
15 Diclorhidrato de (R)-N-(1-aminopropan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 24:

20

## Esquema 24



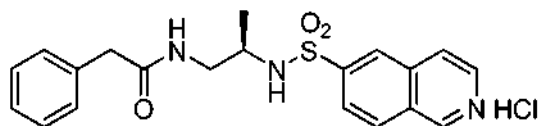
Se condensó (R)-2-aminopropilcarbamato de terc-butilo (338 mg) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento de la publicación PCT n.º WO2010/006085 con cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo preparado en el Ejemplo de Referencia 1 en presencia de trietilamina (0,538 ml) en diclorometano para obtener un producto en bruto. Posteriormente, se obtuvieron 252 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (38 %) por referencia a los métodos de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,73 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 2,83 (dd,  $J = 10, 13$  Hz, 1H), 3,03 (dd,  $J = 4,0, 13$  Hz, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 8,18 (dd,  $J = 1,8, 8,5$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,50-8,57 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

30

**Ejemplo 103**

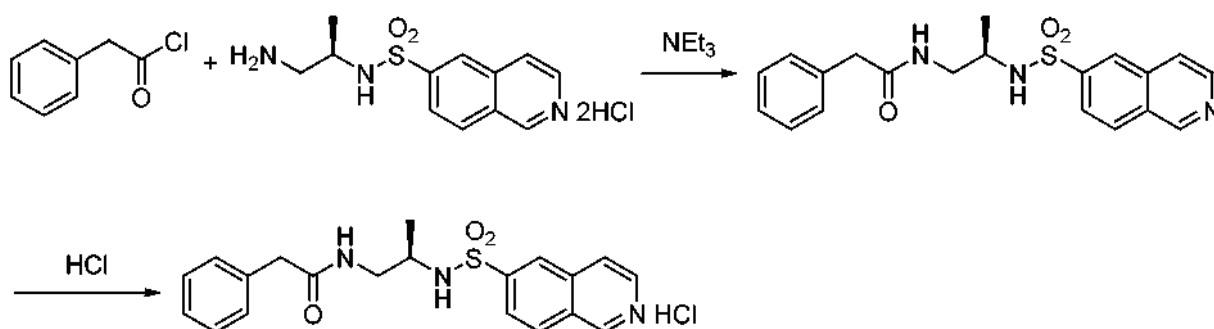
Clorhidrato de (R)-N-{2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propil}-2-fenilacetamida



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 25:

Esquema 25



10

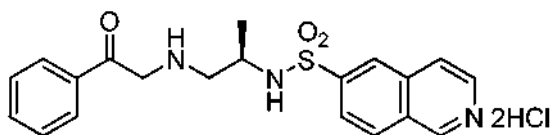
Se condensaron (72 mg, 63 %) el compuesto del Ejemplo 102 (100 mg) y cloruro de fenilacetilo (45 mg) en presencia de trietilamina (0,123 ml) en diclorometano. Posteriormente, se obtuvieron 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (66 %) por referencia al método de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,33-2,44 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,74-3,81 (m, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 3H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,57-8,68 (m, 2H), 9,70 (s a, 1H).

15

**Ejemplo 104**

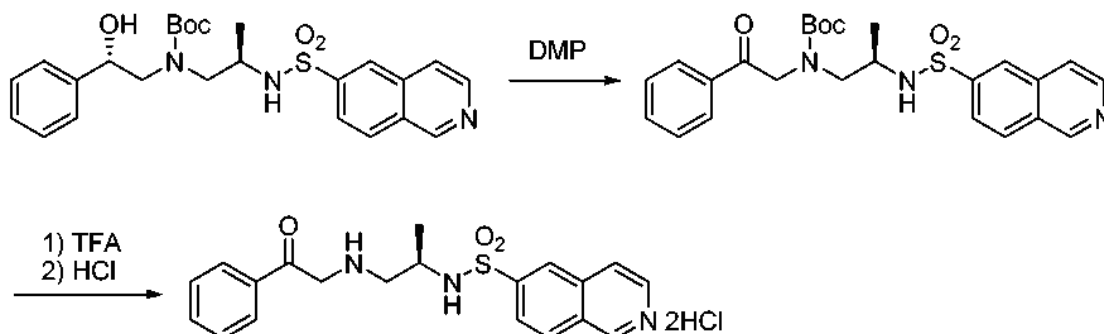
20 Diclorhidrato de (R)-N-{1-(2-oxo-2-feniletilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 26:

25

Esquema 26

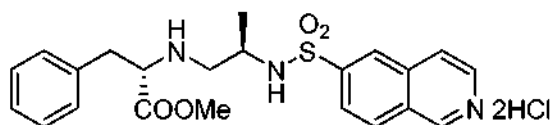


El grupo hidroxilo en el compuesto intermedio (S)-2-hidroxi-2-feniletil{(R)-2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propil}carbamato de terc-butilo (150 mg) sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 83 se oxidó a un grupo carbonilo (90 mg, 60 %) usando peryodinano de Dess-Martin (150 mg) en diclorometano. Posteriormente, se obtuvieron 70 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (49 %) usando una solución 1 M en dietil éter de ácido clorhídrico en diclorometano.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,09 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,57 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

### 10 Ejemplo 105

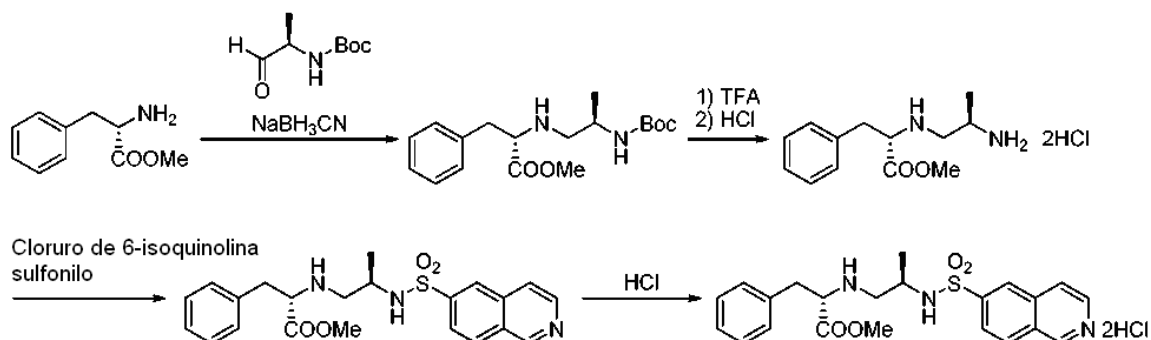
Diclorhidrato de (S)-2-[(R)-2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propilamino]-3-fenilpropanoato de metilo



15

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 27:

Esquema 27



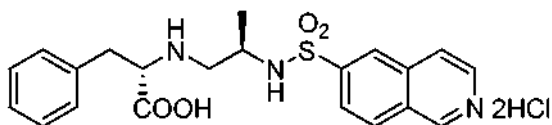
20 Se añadieron cianoborohidruro sódico (1,1 g) y ácido acético (0,75 ml) a una mezcla de (S)-2-amino-3-fenilpropanoato de metileno (2,72 g) y (R)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,97 g) en metanol para llevar a cabo una aminación reductora (2,37 g, 46 %). A continuación, se llevaron a cabo la desprotección y conversión en clorhidrato (1,0 g, 45 %) usando ácido trifluoroacético y una solución 4 M en 1,4-dioxano de ácido clorhídrico, seguido de someter a condensación con cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo preparado en el Ejemplo de Referencia 1 (1,04 g, 75 %). Se obtuvieron 28 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (29 %) por referencia al método de la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 80 mg del producto obtenido.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,74 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,99-3,04 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 5,8, 14,3 Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 4H), 4,40-4,42 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 3H), 8,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,55-8,58 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

30

### Ejemplo 106

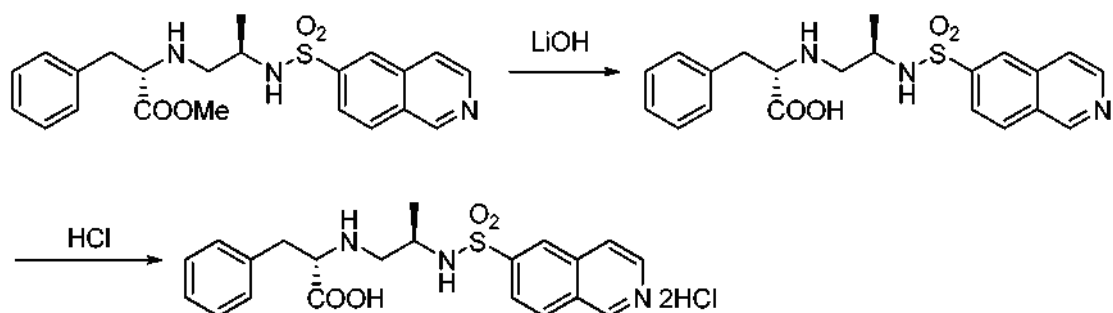
Diclorhidrato de ácido (S)-2-[(R)-2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propilamino]-3-fenilpropanoico



35

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 28:

Esquema 28

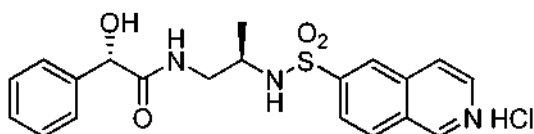


Se hidrolizó una forma libre (500 mg) del compuesto del Ejemplo 105 (330 mg, 68 %) usando hidróxido de litio (56 mg) en tetrahidrofurano-agua. Posteriormente, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (12 %) por referencia al método de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,74 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 2,95 (dd,  $J = 13,1, 10,7$  Hz, 1H), 3,08 (dd,  $J = 3,4, 13,1$  Hz, 1H), 3,17 (dd,  $J = 7,0, 14,3$  Hz, 1H), 3,21-3,26 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 4,05-4,08 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,32 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 8,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,58-8,61 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,71 (1H, s).

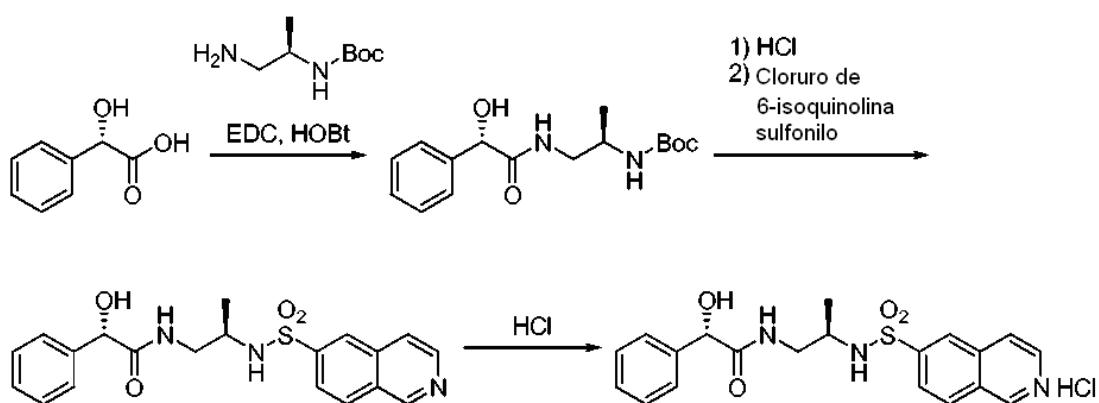
**Ejemplo 107**

Clorhidrato de (S)-2-hidroxi-N-((R)-2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propil)-2-fenilacetamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 29:

Esquema 29

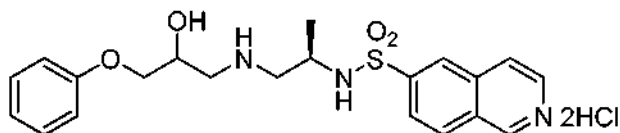


Se condensaron (423 mg, 80 %) ácido (S)-mandélico (261 mg) y (R)-1-aminopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (300 mg) usando clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (363 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (232 mg) en diclorometano. Posteriormente, el grupo Boc se retiró con una solución 4 M en 1,4-dioxano de ácido clorhídrico (2 ml), y el compuesto de amina resultante y el cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo preparado en el Ejemplo de Referencia 1 se condensaron (370 mg, 67 %). Posteriormente, se obtuvieron 346 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (86 %) por referencia a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,82 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 3,13-3,15 (m, 2H), 3,54 (td,  $J = 13,4, 6,7$  Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 7,22-7,27 (m, 5H), 8,16 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).

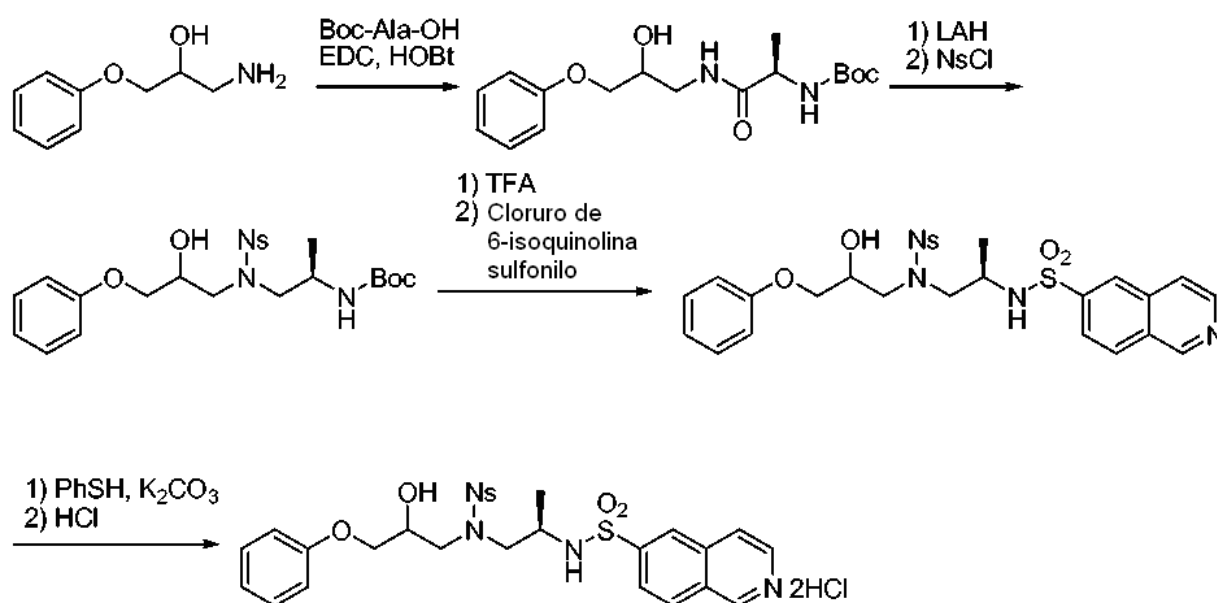
**Ejemplo 108**

Diclorhidrato de N-((2R)-1-(2-hidroxi-3-fenoxipropilamino)propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 30:

**Esquema 30**

10

Se condensaron (500 mg, 49 %) 1-amino-3-fenoxipropan-2-ol (500 mg) y N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina (622 mg) usando clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (860 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (458 mg) en N,N-dimetilformamida. Posteriormente, el producto de condensación se redujo (120 mg, 25 %) usando hidruro de litio y aluminio (500 mg) en tetrahidrofurano. Posteriormente, se llevó a cabo una nosilación (100 mg, 76 %) usando cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (98 mg) en diclorometano. Posteriormente, se obtuvo una forma de amina por desprotección usando ácido trifluoroacético y a continuación se condensó (50 mg, 42 %) con el cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo preparado en el Ejemplo de Referencia 1 en diclorometano. Posteriormente, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (85 %) por referencia a los métodos de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 38.

15

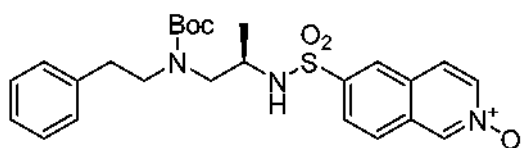
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,78 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,04-3,08 (m, 1H), 3,15 (dt, J = 5,5, 8,4 Hz, 1H), 3,21-3,40 (m, 2H), 3,76-3,80 (m, 1H), 4,00-4,07 (m, 2H), 4,27-4,32 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 3H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 8,23 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 7,9, 11,6 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

20

**Ejemplo de Referencia 10**

25

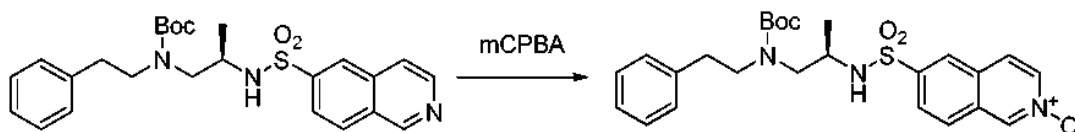
(R)-2-(2-oxoisoquinolina-6-sulfonamido)propil(fenetil)carbamato de terc-butilo



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 31:



Esquema 31

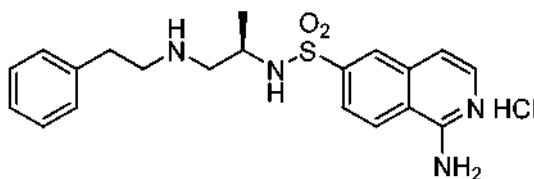


Se disolvieron 600 mg del compuesto intermedio (R)-2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propil(fenetil)carbamato de terc-butilo sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 23 en 20 ml de diclorometano. A la solución, se añadieron 450 mg de ácido m-cloroperbenzoico a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener 520 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (66 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1,07 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,64-2,67 (m, 2H), 2,82 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,03-3,08 (m, 1H), 3,15-3,18 (m, 1H), 3,38 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,03 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,75 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

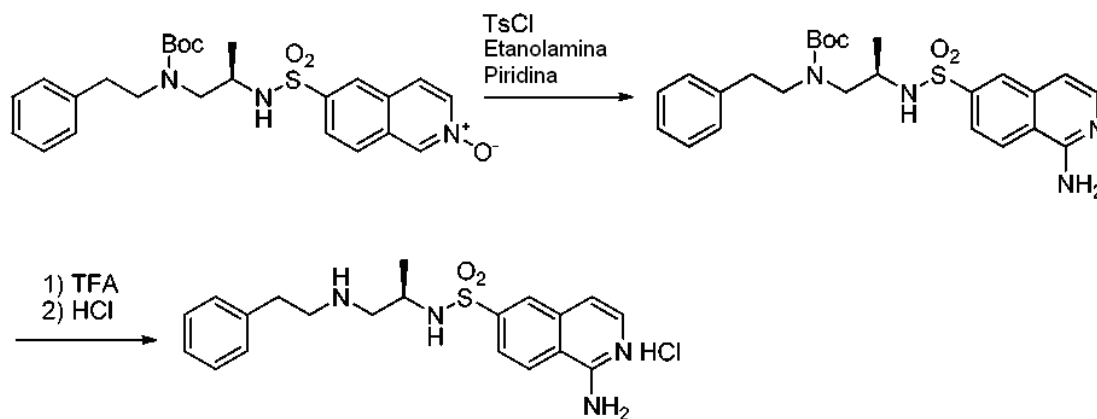
**Ejemplo 109**

Clorhidrato de (R)-1-amino-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 32:

Esquema 32

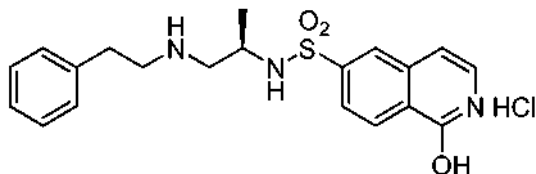


El compuesto del Ejemplo de Referencia 10 (400 mg) se hizo reaccionar con cloruro de p-toluenosulfonilo (202 mg) y etanolamina (7 ml) a temperatura ambiente en piridina (15 ml) de acuerdo con el método que se describe en J. Med. Chem., 46, 4405 (2003) para introducir un grupo amino en la posición 1 del anillo de isoquinolina (198 mg, 49 %). Posteriormente, se obtuvieron 116 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %) a partir de 120 mg de una forma libre de acuerdo con los métodos descritos en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,72 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,87-2,92 (m, 3H), 2,98-3,02 (m, 1H), 3,16-3,21 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 7,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H).

**Ejemplo 110**

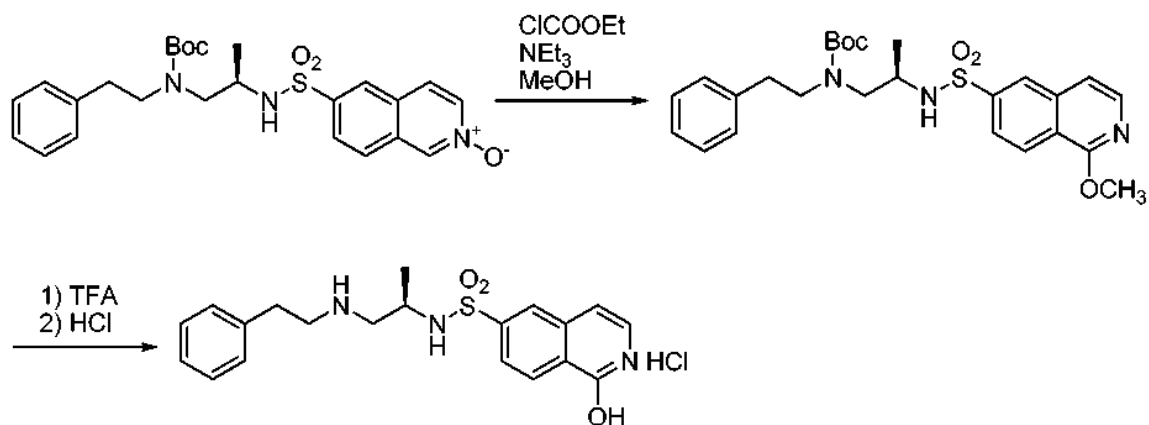
Clorhidrato de (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-1-hidroxiisoquinolina-6-sulfonamida



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 33:

Esquema 33



10

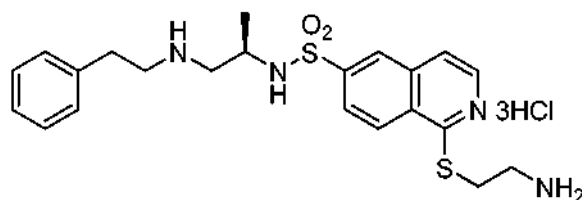
El compuesto del Ejemplo de Referencia 10 (320 mg) se hizo reaccionar con clorocarbonato de etilo (0,1 ml) en presencia de trietilamina (0,2 ml) en metanol para introducir un grupo metoxi en la posición 1 del anillo de isoquinolina (120 mg, 33 %). Posteriormente, se obtuvieron 57 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (54 %) por referencia a los métodos de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

15 Espectro de RMN<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,72 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,85-2,92 (m, 3H), 2,98-3,01 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 6,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16-7,28 (m, 6H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

20 Este compuesto se puede presentar como clorhidrato de (R)-oxo-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-1,2-dihidroisoquinolina-6-sulfonamida, que es un isómero ceto-enol.

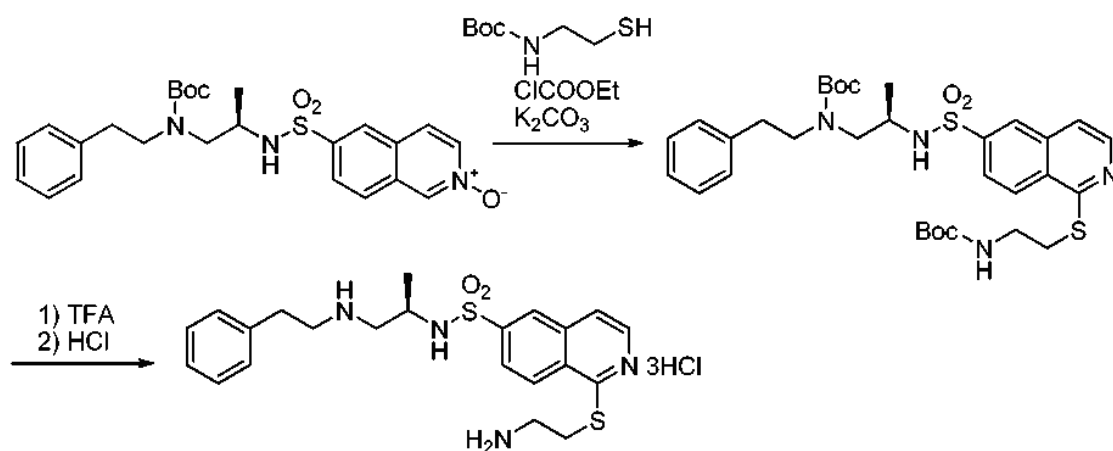
**Ejemplo 111**

25 Triclorhidrato de (R)-1-(2-aminoetil)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 34:

Esquema 34

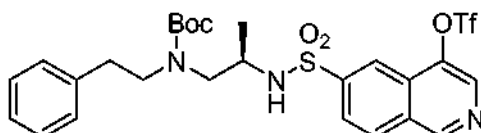


El compuesto del Ejemplo de Referencia 10 (540 mg) se hizo reaccionar con clorocarbonato de etilo (0,159 ml) y 2-(N-terc-butoxicarbonilamino)etanotiol (0,376 ml) en presencia de carbonato potásico (768 mg) en diclorometano para introducir un grupo 2-(N-terc-butoxicarbonilamino)etilto en la posición 1 del anillo de isoquinolina (260 mg, 36 %). Posteriormente, se obtuvieron 110 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (49 %) por referencia a los métodos de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,72 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,91-2,95 (m, 3H), 3,04 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,21-3,29 (m, 2H), 3,34 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,60-3,62 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H).

#### Ejemplo de Referencia 11

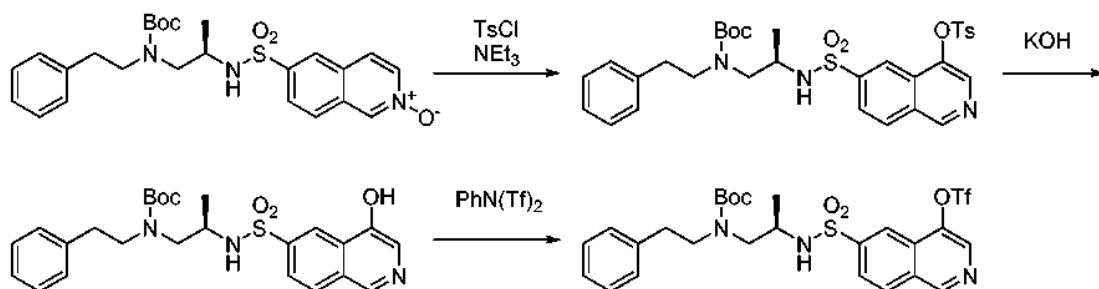
15 Trifluorometanosulfonato de (R)-6-[N-{terc-butoxicarbonil(fenetil)aminopropan-2-il}sulfamoil]isoquinolin-4-ilo



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 35:

20

Esquema 35



El compuesto del Ejemplo de Referencia 10 (548 mg) se hizo reaccionar con cloruro de p-toluenosulfonilo (215 mg) a 0 °C en presencia de trietilamina (0,156 ml) en diclorometano de acuerdo con el método que se describe en Tetrahedron, 25, 5761 (1969) para obtener un compuesto que contenía un grupo p-toluenosulfonilo introducido en la posición 4 del anillo de isoquinolina (485 mg, 67 %). Un compuesto (700 mg) obtenido llevando a cabo esta reacción de nuevo se disolvió en metanol, y el grupo p-toluenosulfonilo se hidrolizó a un grupo hidroxilo (400 mg,

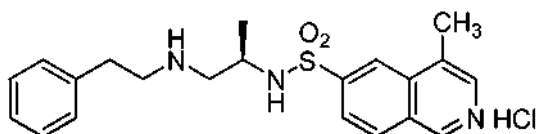
25

75 %) mediante la adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (3 ml). Se disolvieron 400 mg del compuesto obtenido de ese modo en 10 ml de diclorometano. A la solución, se añadieron 0,172 ml de trietilamina y 450 mg de N-fenil bis(trifluorometanosulfonimida) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 403 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (79 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0,72 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,62-2,77 (m, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,58 (s a, 1H), 6,30 (s a, 1H), 6,99-7,00 (m, 2H), 7,19-7,39 (m, 3H), 8,10 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H).

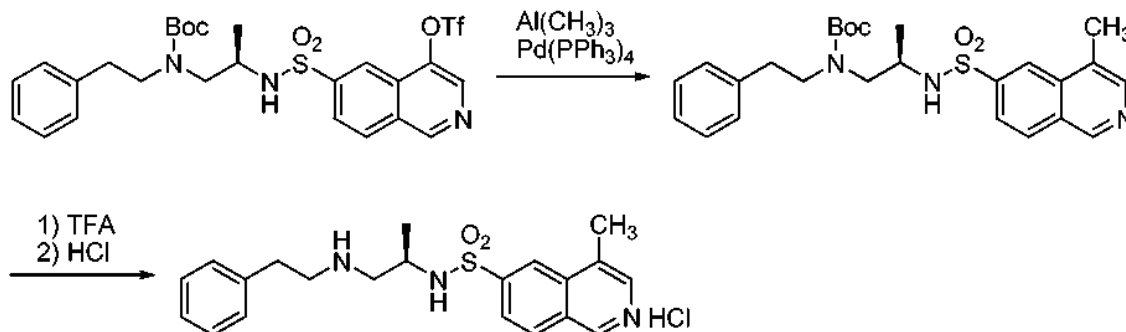
### Ejemplo 112

Clorhidrato de (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-4-metil-isoquinolina-6-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 36:

Esquema 36

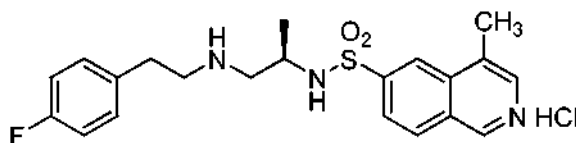


El compuesto del Ejemplo de Referencia 11 (286 mg) se hizo reaccionar con una solución 2 M en heptano de trimetilaluminio (1,5 ml) en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (53 mg) en tetrahidrofurano de acuerdo con el método que se describe en J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 12, 2513 (1989) para convertir el grupo trifluorometanosulfonyloxi en un grupo metilo (165 mg, 73 %). Posteriormente, se obtuvieron 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (63 %) a partir de 115 mg de una forma libre de acuerdo con los métodos descritos en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 0,72 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,91-2,95 (m, 3H), 3,00-3,04 (m, 1H), 3,18-3,23 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 2H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,32-8,34 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 9,24 (s, 1H).

### Ejemplo 113

Clorhidrato de (R)-N-{1-(4-fluorofenetilamino)propan-2-il}-4-metil-isoquinolina-6-sulfonamida

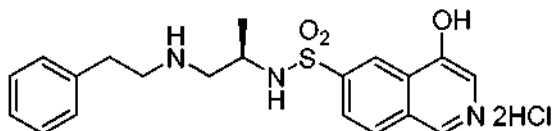


Se obtuvieron 120 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (68 %) por referencia a los métodos descritos en los Ejemplos de Referencia 10 y 11 y el Ejemplo 112 usando el compuesto intermedio (R)-2-(isoquinolina-6-sulfonamido)propil(4-fluorofenetil)carbamato de terc-butilo (232 mg) sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 53.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,66 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,83-2,89 (m, 3H), 2,97 (dd,  $J = 3,5, 13,5$  Hz, 1H), 3,10-3,14 (m, 2H), 3,58-3,60 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 2H), 8,06 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 114

Diclorhidrato de (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-4-hidroxi-isoquinolina-6-sulfonamida

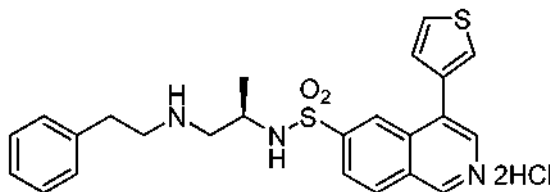


10 Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco por referencia a los métodos de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1 usando el (R)-2-(4-hidroxiisoquinolina-6-sulfonamido)propil(fenetil)carbamato de terciobutilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 11.

15 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,70 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 2,91-2,95 (m, 3H), 3,02 (dd,  $J = 3,5, 13,5$  Hz, 1H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,58-3,65 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 2H), 8,00 (s a, 1H), 8,13 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,79 (s, 2H), 9,05 (s a, 1H).

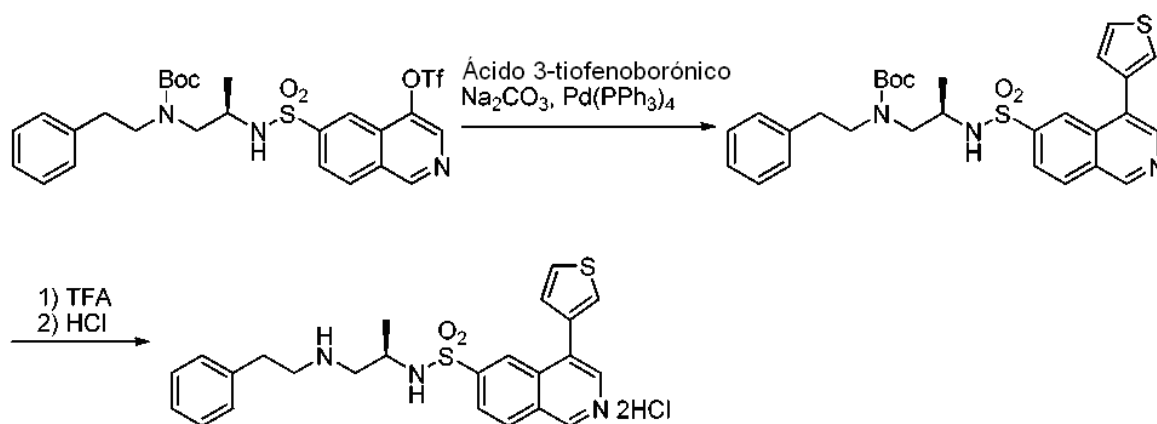
### Ejemplo 115

20 Diclorhidrato de (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-4-(tiofen-3-il)isoquinolina-6-sulfonamida



25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 37:

Esquema 37

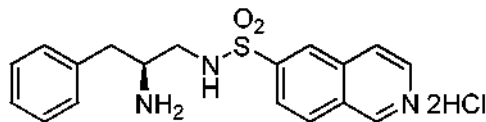


30 El compuesto del Ejemplo de Referencia 11 (396 mg) se hizo reaccionar con ácido 3-tiofenoborónico (106 mg) en presencia de carbonato sódico (679 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (74 mg) en 1,4-dioxano-agua para obtener un producto de acoplamiento (266 mg, 75 %). Posteriormente, se obtuvieron 220 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (87 %) por referencia a los métodos de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

35 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,68 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 2,86-2,92 (m, 3H), 2,97 (dd,  $J = 4,0, 13,5$  Hz, 1H), 3,15-3,20 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 1H), 7,14-7,30 (m, 6H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,69-7,70 (m, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,52-8,54 (m, 3H), 9,53 (s a, 1H).

**Ejemplo 116**

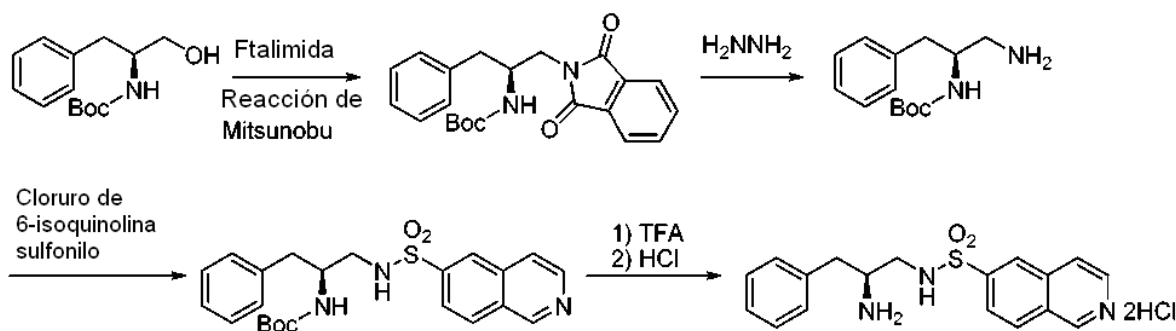
Diclorhidrato de (S)-N-(2-amino-3-fenilpropil)isoquinolina-6-sulfonamida



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 38:

Esquema 38



10

Se hicieron reaccionar (718 mg, 61 %) (S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (770 mg) y ftalimida (677 mg) en presencia de azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (1,43 g) y trifetilfosfina (1,60 g) en tetrahidrofurano. Posteriormente, el grupo ftaloilo se retiró mediante la adición de hidrazina (3 ml) para obtener un compuesto de amina como un producto en bruto (500 mg). Posteriormente, este compuesto de amina y el cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo preparado en el Ejemplo de Referencia 1 se condensaron (805 mg). Posteriormente, se obtuvieron 274 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %) a partir de 308 mg de una forma libre de acuerdo con los métodos descritos en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

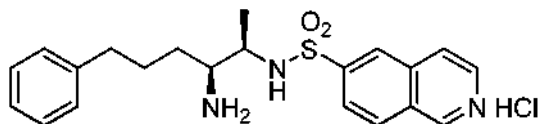
15

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 2,75-2,85 (m, 2H), 3,02 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,15-7,21 (m, 3H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,1, 1H), 8,46-8,53 (m, 3H), 9,61 (s, 1H).

20

**Ejemplo 117**

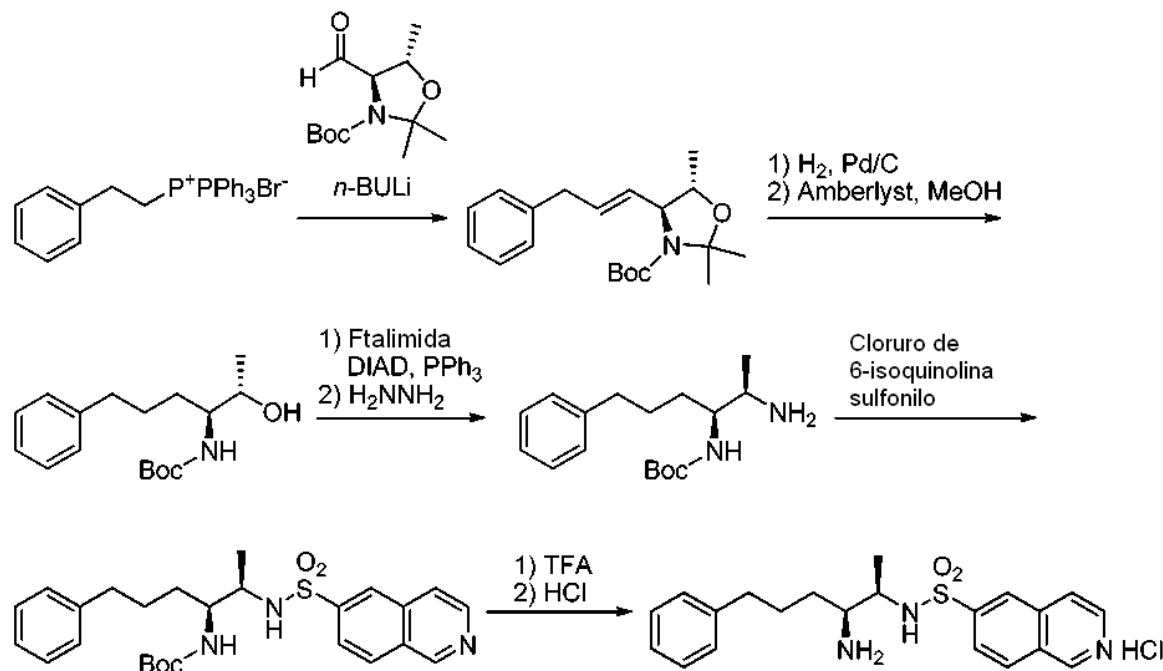
Clorhidrato de N-((2R,3S)-3-amino-6-fenilhexan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida



25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 39:

## Esquema 39

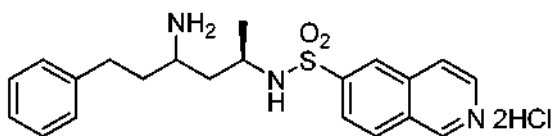


Se disolvió bromuro de trifenil(2-feniletíl)-fosfonio (480 mg) en tetrahidrofurano. A la solución, se añadió una solución 1,6 M en hexano de butil litio normal (0,87 ml) a  $-30^{\circ}\text{C}$  y se hizo reaccionar con (4R,5S)-4-formil-2,2,5-trimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo para obtener un compuesto de olefina (214 mg). Posteriormente, se llevó a cabo una reacción de hidrogenación en presencia de paladio al 10 %-carbono, y el grupo acetónido se retiró con Amberlyst en metanol (178 mg, 93 %). Posteriormente, el grupo hidroxilo se convirtió en un grupo ftalimida usando trifenilfosfina (318 mg), azodicarboxilato de diisopropilo (0,254 ml), y ftalimida (268 mg) en tetrahidrofurano, y el grupo ftaloilo se retiró con hidrazina para obtener un compuesto de amina (148 mg, 83 %). Posteriormente, este compuesto de amina y el cloruro de isoquinolina-6-sulfonyl preparado en el Ejemplo de Referencia 1 se condensaron (214 mg, 87 %). Posteriormente, se obtuvieron 115 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 %) a partir de 119 mg de una forma libre de acuerdo con los métodos descritos en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 1.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,70 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,35-1,63 (m, 4H), 2,42-2,55 (m, 2H), 3,17-3,20 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,14 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,22 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,85 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J = 1,8, 8,5$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,45 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 9,22 (s, 1H).

**Ejemplo 118**

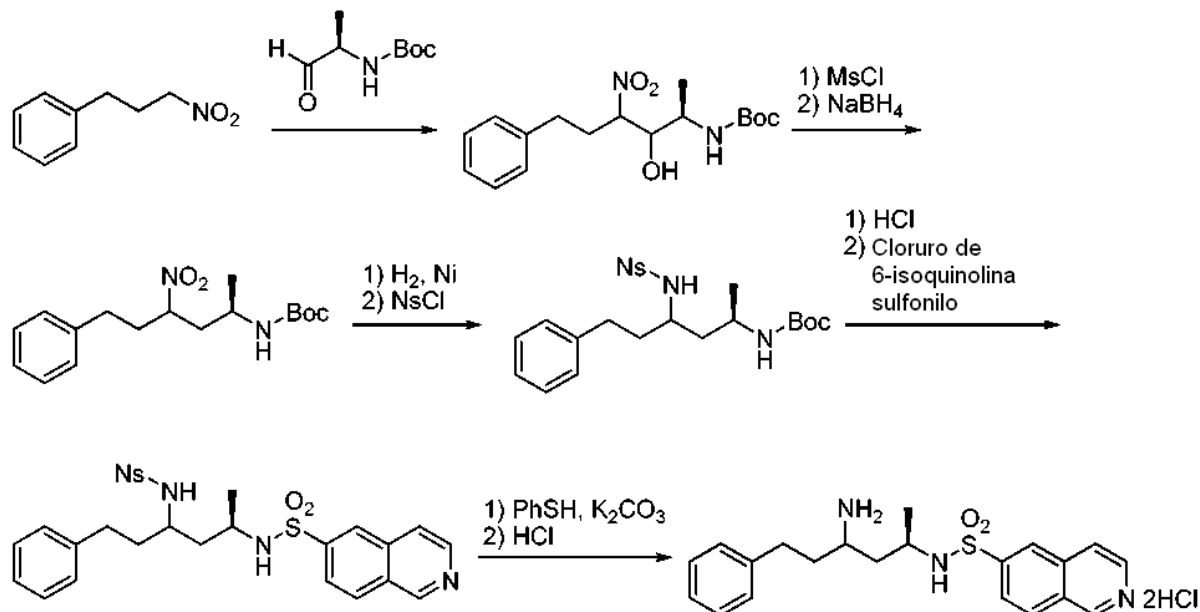
20 Diclorhidrato de N-((2R)-4-amino-6-fenilhexan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida (Diastereómero A)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 40:

25

Esquema 40

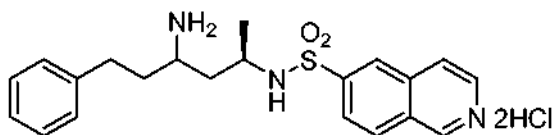


Se llevó a cabo una reacción nitroaldólica (1,0 g, 39 %) usando (3-nitropropil)benzene (1,47 g) y (R)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,3 g) en presencia de trietilamina (1,25 ml) en tetrahidrofurano. Posteriormente, se llevaron a cabo una mesilación del grupo hidroxilo y una eliminación, y el doble enlace formado se redujo con borohidruro sódico. La mezcla diastereomérica de (2R)-4-nitro-6-fenilhexan-2-ilcarbamato de terc-butilo obtenida de ese modo se resolvió por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un diastereómero más polar (234 mg, 24 %). Se usó un diastereómero (1,96 g) obtenido llevando a cabo esta reacción de nuevo para realizar una reacción de hidrogenación en presencia de níquel Raney, y el grupo amino formado por reducción del grupo nitro se protegió con un grupo nosilo (1,72 g, 59 %). Posteriormente, el grupo Boc se retiró con una solución 4 M en 1,4-dioxano de ácido clorhídrico, y el compuesto de amina resultante y el cloruro de isoquinolina-6-sulfonilo preparado en el Ejemplo de Referencia 1 se condensaron (1,5 g, 73 %). Se obtuvieron 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (35 %) por referencia a las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 38 usando el compuesto obtenido (160 mg).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,89 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,44-1,52 (m, 1H), 1,57-1,73 (m, 3H), 2,18-2,24 (m, 1H), 2,48-2,54 (m, 1H), 3,25 (s a, 1H), 3,42 (s a, 1H), 6,94 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,13 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 8,11 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

## 20 Ejemplo 119

Diclorhidrato de N-((2R)-4-amino-6-fenilhexan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida (Diastereómero B)



25

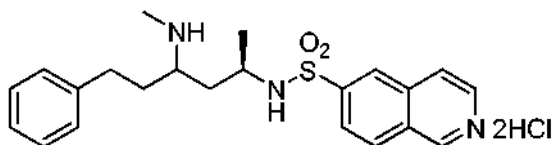
De la mezcla diastereomérica intermedia de (2R)-4-nitro-6-fenilhexan-2-ilcarbamato de terc-butilo obtenida en la síntesis del compuesto del Ejemplo 118, se usó un diastereómero menos polar para obtener 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (60 %) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 118.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,88 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,66-1,72 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 3H), 2,50 (dc,  $J = 7,3, 30$  Hz, 2H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 7,12 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,20 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 7,27 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 8,20 (dd,  $J = 1,8, 8,5$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 8,53-8,55 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).



**Ejemplo 120**

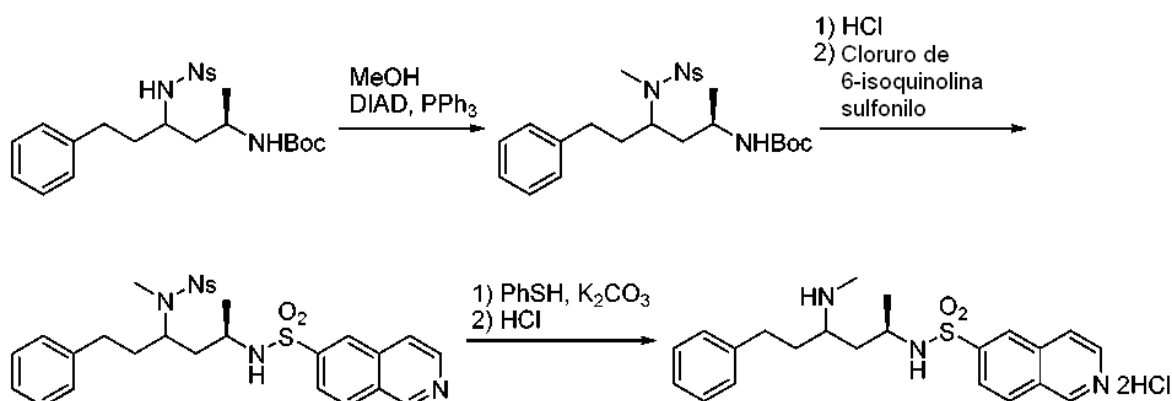
Diclorhidrato de N-((2R)-4-(metilamino)-6-fenilhexan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida



5

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el siguiente Esquema 41:

Esquema 41



10

El compuesto intermedio (2R)-4-(2-nitrofenilsulfonamido)-6-fenilhexan-2-ilcarbamato de terc-butilo (467 mg) sintetizado para obtener el compuesto del Ejemplo 118 se metiló a través de reacción con metanol (0,038 ml) en presencia de azodicarboxilato de diisopropilo (0,4 ml) y trifenilfosfina (513 mg) en tetrahidrofurano. Se obtuvieron 237 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (74 %) a partir de 270 mg de una forma libre del producto en bruto obtenido de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 118 y las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 38.

15

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 0,88 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,66-1,75 (m, 3H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,49-2,55 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,20 (s a, 1H), 3,41 (s a, 1H), 7,01 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,21 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 8,16 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,53 (s, 1H).

20

Los compuestos de los Ejemplos 121 a 252 mostrados en las siguientes Tablas 1 a 11 se pueden sintetizar por separado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 a partir de compuestos intermedios sintetizados mediante el método descrito en cualquiera de los Ejemplos de Referencia 2 a 5, 7, y 8 usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 y los materiales de partida apropiados, o de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 38 a partir de compuestos intermedios sintetizados mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 6 usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 y los materiales de partida apropiados, o usando un método general bien conocido por los expertos en la materia.

25

30

[Tabla 1]

Ejemplo n.º	Fórmula estructural	Nombre químico
121		Clorhidrato de ácido (R)-4-[2-{2-(isoquinolina-6-sulfonamida)propilamino}etil]benzoico
122		Clorhidrato de (R)-N-{1-(4-cianofenilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

Ejemplo n.º	Fórmula estructural	Nombre químico
123		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
124		Clorhidrato de (R)-N-[1-(4-formilfenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
125		Clorhidrato de (R)-N-[1-(4-acetilfenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
126		Clorhidrato de (R)-N-[1-(2,3-difluorofenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
127		Clorhidrato de (R)-N-[1-(2,4-difluorofenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
128		Clorhidrato de (R)-N-[1-(4-difluoro-2-metilfenetilamino)propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
129		Clorhidrato de (R)-N-[1-{3-(2-hidroxietoxi)fenetilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
130		Clorhidrato de (R)-N-[1-{4-(2-aminoetil)fenetilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
131		Clorhidrato de (R)-N-[2-(fenetilamino)-1-feniletil]isoquinolina-6-sulfonamida

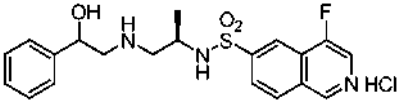
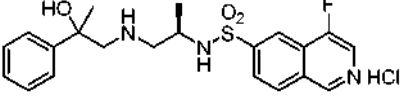
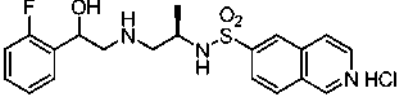
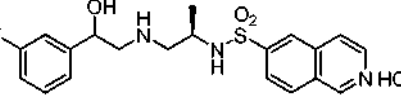
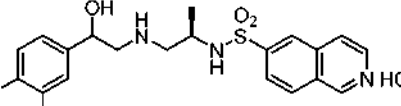
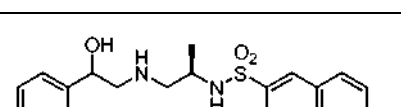
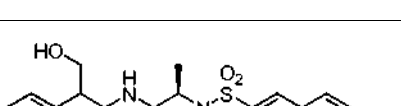
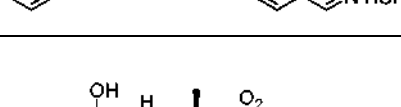
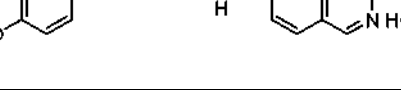
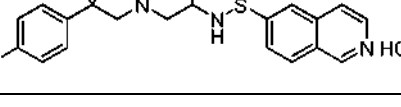
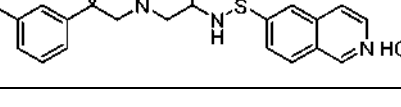
[Tabla 2]

132		Clorhidrato de (R)-N-[2-(fenetilamino)-1-(tiofen-3-il)etil]isoquinolina-6-sulfonamida
133		Clorhidrato de ácido (S)-N-(2-isoquinolina-6-sulfonamida)-3-(fenetilamino)propanoico

134		Clorhidrato de (S)-2-(isoquinolina-6-sulfonamida)-3-(fenetilamino)propanoato de etilo
135		Clorhidrato de N-{2-hidroxi-3-(fenetilamino)propil}isoquinolina-6-sulfonamida
136		Clorhidrato de (R)-5-ciano-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida
137		Clorhidrato de (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-5-(trifluorometil)isoquinolina-6-sulfonamida
138		Clorhidrato de (R)-5-nitro-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida
139		Clorhidrato de (R)-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}-5-vinilisoquinolina-6-sulfonamida
140		Clorhidrato de (R)-4-etinil-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida
141		Clorhidrato de (R)-4-fluoro-N-{1-(fenetilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida
142		Clorhidrato de (R)-N-{1-(2,2-difeniletamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida
143		Clorhidrato de (R)-N-{1-(3-fenilprop-2-ilamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida

[Tabla 3]

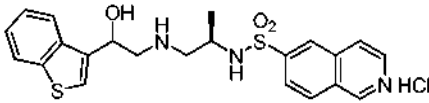
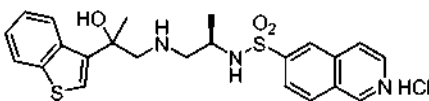
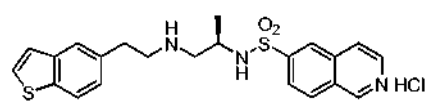
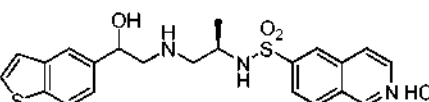
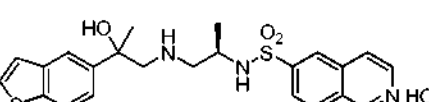
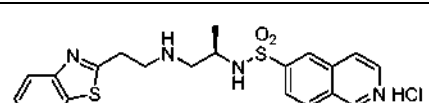
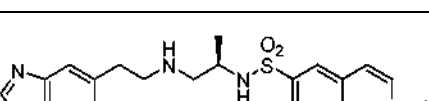
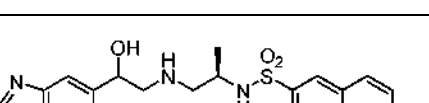
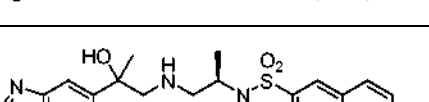
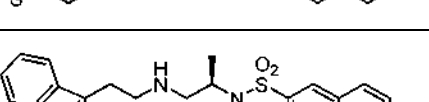
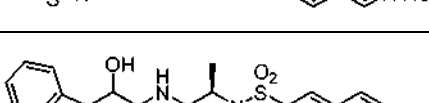
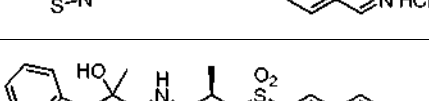
144		Clorhidrato de N-((2R)-1-(2-fenilciclopropanoamino)propan-2-il}isoquinolina-6-sulfonamida
-----	--	---

145		Clorhidrato de 4-fluoro-N-((2R)-1-(2-hidroxi-2-feniletilamino)propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida
146		Clorhidrato de 4-fluoro-N-((2R)-1-(2-hidroxi-2-fenilpropilamino)propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida
147		Clorhidrato de N-((2R)-1-{2-(2-fluorofenil)-2-hidroxietilamino}propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida
148		Clorhidrato de N-((2R)-1-{2-(3-fluorofenil)-2-hidroxietilamino}propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida
149		Clorhidrato de N-((2R)-1-{2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietilamino}propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida
150		Clorhidrato de N-((2R)-1-{2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxietilamino}propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida
151		Clorhidrato de N-((2R)-1-(3-hidroxi-2-fenilpropilamino)propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida
152		Clorhidrato de N-((2R)-1-{2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxietilamino}propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida
153		Clorhidrato de N-((2R)-1-{2-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropilamino}propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida
154		Clorhidrato de N-((2R)-1-{2-(3-fluorofenil)-2-hidroxipropilamino}propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida
155		Clorhidrato de N-((2R)-1-{2-(2-fluorofenil)-2-hidroxipropilamino}propan-2-il)isoquinolina-6-sulfonamida

[Tabla 4]

156		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-hidroxi-2-(tiofen-3-il)propilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
157		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-hidroxi-2-(tiofen-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
158		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(furan-3-il)-2-hidroxi-etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
159		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(furan-3-il)-2-hidroxi-propilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
160		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(furan-2-il)-2-hidroxi-etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
161		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzofuran-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
162		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzofuran-3-il)-2-hidroxi-etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
163		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzofuran-3-il)-2-hidroxi-propilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
164		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzofuran-5-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
165		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzofuran-5-il)-2-hidroxi-etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
166		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzofuran-5-il)-2-hidroxi-propilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
167		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzo[b]tiofen-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

[Tabla 5]

168		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-hidroxi-etil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
169		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-hidroxi-propil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
170		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzo[b]tiofen-5-il)-etil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
171		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2-hidroxi-etil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
172		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[b]tiofen-5-il)-2-hidroxi-propil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
173		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzo[d]tiazol-2-il)-etil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
174		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzo[d]tiazol-5-il)-etil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
175		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[d]tiazol-5-il)-2-hidroxi-etil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
176		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[d]tiazol-5-il)-2-hidroxi-propil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
177		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzo[d]isotiazol-3-il)-etil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
178		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[d]isotiazol-3-il)-2-hidroxi-etil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
179		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[d]isotiazol-3-il)-2-hidroxi-propil-amino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

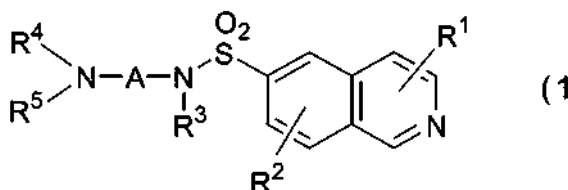
[Tabla 6]

180		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzo[d]isotiazol-5-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
181		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[d]isotiazol-5-il)-2-hidroxietilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
182		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[d]isotiazol-5-il)-2-hidroxipropilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
183		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzo[d]oxazol-2-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
184		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzo[d]oxazol-5-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
185		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[d]oxazol-5-il)-2-hidroxietilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
186		Clorhidrato de N-[(R)-1-{2-(benzo[d]oxazol-5-il)-2-hidroxipropilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
187		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzo[d]isoxazol-3-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
188		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-hidroxietilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
189		Clorhidrato de (R)-N-[1-{2-(benzo[d]isoxazol-5-il)etilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
190		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[d]isoxazol-5-il)-2-hidroxipropilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida
191		Clorhidrato de N-[(2R)-1-{2-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-hidroxipropilamino}propan-2-il]isoquinolina-6-sulfonamida

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de isoquinolina-6-sulfonamida representado por la Fórmula (1), una sal del mismo, o un solvato del derivado o la sal:

5



donde

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo aminoalquiltio, o un grupo heteroarilo;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo dialquilaminoalquilo, o un grupo aminoalcanoilo;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden formar un anillo heterocíclico saturado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, donde el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alquinilo, el grupo cicloalquilo, o el grupo alcanoilo en R<sup>5</sup> es al menos un sustituyente seleccionado entre (a) un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo arileno, o un grupo heteroarileno que tiene opcionalmente, en el anillo, al menos un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanoilo, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo urea, un grupo tiourea, y un grupo aminoalquilo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo oxo, (d) un grupo alcanoiloxi, (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxilo, (g) un grupo alcoxi, y (h) un grupo alquiloxicarbonilo; y

20 A representa un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo aminoalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, y un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, donde

25 el grupo aralquilo o el grupo heteroarilalquilo en A tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo alcanoilo, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo urea, un grupo tiourea, y un grupo aminoalquilo.

30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo halogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo fenilo, un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-8</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo aminoalquiltio C<sub>1-8</sub>, o un grupo tienilo.

35 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo alquinilo, el grupo cicloalquilo, o el grupo alcanoilo en R<sup>5</sup> es al menos un sustituyente seleccionado entre (a) un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo arileno que tiene opcionalmente, en el anillo, al menos un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo halogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanoilo C<sub>1-8</sub>, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo C<sub>1-8</sub>, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo urea, un grupo tiourea, y un grupo aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo oxo, (d) un grupo alcanoiloxi, (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxilo, (g) un grupo alcoxi, y (h) un grupo alquiloxicarbonilo.

40 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-8</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, o un grupo alcanoilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden formar un anillo heterocíclico saturado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, donde el sustituyente en el grupo alquilo, o el grupo alcanoilo es al menos un sustituyente seleccionado entre (a) un grupo



- arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo arileno que tiene opcionalmente, en el anillo, al menos un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo halogenoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-8</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo formilo, un grupo alcanóilo C<sub>2-8</sub>, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxicarbonilo C<sub>1-8</sub>, un grupo nitro, un grupo amino, y un grupo aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo oxo, y (d) un grupo alcanóiloxi C<sub>2-8</sub>.
- 5
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo di(alquil C<sub>1-8</sub>)aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, o un grupo aminoalcanoóilo C<sub>2-8</sub>.
- 10
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde A es un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquenilo C<sub>2-8</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-8</sub>, un grupo aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, un grupo fenilalquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, y un grupo heteroarilalquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido.
- 15
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde A es un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.
- 20
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde cuando A es un grupo alquileo lineal o ramificado sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo aralquilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>.
- 25
9. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de glaucoma, hipertensión ocular, o enfermedad cardiovascular.