

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 266**

51 Int. Cl.:

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2007 PCT/EP2007/011164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2008 WO08077551**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2007 E 07856887 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2125745**

54 Título: **Derivados de isoquinolona sustituidos con cicloalquilamina**

30 Prioridad:

27.12.2006 EP 06026899

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

19.07.2017

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54, rue La Boétie

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

PLETTENBURG, OLIVER;

HOFMEISTER, ARMIN;

LORENZ, KATRIN;

BRENDEL, JOACHIM;

LÖHN, MATTHIAS y

WESTON, JOHN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 625 266 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoquinolona sustituidos con cicloalquilamina

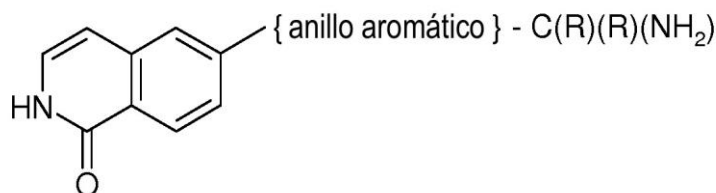
5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoquinolona como los descritos en las reivindicaciones, a su preparación y a su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades relacionadas con la inhibición de Rho-cinasa y/o de la fosforilación mediada por Rho-cinasa de fosfatasa de la cadena ligera de miosina.

10 La activación de una pequeña GTPasa RhoA durante la estimulación con agonistas da como resultado la conversión de RhoA desde la forma unida a GDP inactiva hasta la forma unida a GTP activa con una posterior unión a y activación de Rho-cinasa. Se conocen dos isoformas, Rho-cinasa 1 y Rho-cinasa 2. Rho-cinasa 2 se expresa en células del músculo liso vascular y células endoteliales. La activación de Rho-cinasa 2 por la RhoA unida a GTP activa conduce a una sensibilización al calcio de células del músculo liso a través de la inhibición mediada por fosforilación de la actividad de fosfatasa de la cadena ligera de miosina y de ese modo la regulación al alza de la actividad de la cadena ligera reguladora de miosina (Uehata y cols., Nature 1997, 389, 990-994).

15 Se sabe que Rho-cinasa está implicada en la vasoconstricción, incluyendo el desarrollo del tono miogénico y la hipercontractilidad de los músculos lisos (Gokina y cols. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-1948), la contracción de los músculos lisos bronquiales (Yoshii y cols. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200), el asma (Setoguchi y cols. Br J. Pharmacol. 2001, 132, 111-118; Nakahara y cols. Eur J 2000, 389, 103) y la neumopatía obstructiva crónica (COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-1987), la hipertensión, la hipertensión pulmonar (Fukumoto y cols. Heart, 91, 391-392, 2005, Mukai y cols. Nature 1997, 389, 990-994) y la hipertensión ocular y la regulación de la presión intraocular (Honjo y cols. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), la disfunción endotelial (Steioff y cols. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249), la angina (Masumoto y cols. Circ 2002, 105, 1545-1547, Shimokawa y cols. JCP, 2002, 40, 751-761), la nefropatía, incluyendo nefropatías inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y diabética, la insuficiencia renal y la enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD) (Wakino y cols. Drug News Perspect. 2005, 18, 639-643), el infarto de miocardio (Demiryurek y cols. Eur J Pharmacol. 2005, 527, 129-140, Hattori y cols. Circulation, 2004, 109,2234-2239), la hipertrofia y la insuficiencia cardíacas (Yamakawa, y cols. Hypertension 2000, 35, 313-318, Liao y cols. Am J Physiol Cell Physiol. 2006, 290, C661-668, Kishi y cols. Circ 2005, 111, 2741-2747), la cardiopatía coronaria, la arterosclerosis, la reestenosis (Pacaud y cols. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254, Retzer, y cols. FEBS Lett 2000, 466, 70, Negoro, y cols. Biochem Biophys Res Commun 1999, 262, 211), la diabetes, las complicaciones diabéticas, la utilización de glucosa y el síndrome metabólico (Sandu y cols. Diabetes 2000, 49, 2178, Maeda y cols. Cell Metab. 2005, 2, 119-129), la disfunción sexual, p. ej., la disfunción eréctil peniana (Chitale y cols. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), la retinopatía, la inflamación, enfermedades inmunitarias, el sida, la osteoporosis, disfunciones endocrinas, p. ej. hiperaldosteronismo, trastornos del sistema nervioso central tales como degeneración neuronal y lesión de la médula espinal (Hara y cols. J Neurosurg 2000, 93, 94), la isquemia cerebral (Uehata y cols. Nature 1997,389,990; Satoh y cols. Life Sci. 2001, 69, 1441-53; Hitomi y cols. Life Sci 2000, 67, 1929; Yamamoto y cols. J Cardiovasc. Pharmacol. 2000, 35, 203-211), el vasoespasm cerebral (Sato y cols. Circ Res 2000, 87, 195; Kim y cols. Neurosurgery 2000, 46, 440), el dolor, p. ej. dolor neuropático (Tatsumi y cols. Neuroscience 2005, 131, 491, Inoue y cols. Nature medicine 2004, 10, 712), la infección de tractos digestivos con bacterias (documento WO 98/06433), el desarrollo y la progresión del cáncer, una neoplasia en la que se ha observado que la inhibición de Rho cinasa inhibe el crecimiento de células tumorales y la metástasis (Itoh y cols. Nature Medicine 1999, 5, 221; Somlyo, y cols. Res Commun 2000, 269, 652), la angiogénesis (Uchida y cols. Biochem Biophys Res 2000, 269, 633-640; Gingras y cols. Biochem J 2000, 348, 273), la proliferación y la movilidad de células del músculo liso vascular (Tammy y cols. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich y cols. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327), la proliferación de células endoteliales, la retracción y la movilidad de células endoteliales (Oikawa y cols. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), la formación de fibras de estrés (Kimura y cols. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro y cols. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806), trastornos tromboticos (Kikkawa y cols. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer y cols. Blood 1999, 94, 1665-1672, Klages y cols. J Cell Biol 1999,144, 745; Retzer y cols. Cell Signal 2000, 12, 645) y la agregación de leucocitos (Kawaguchi y cols. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-208; Sanchez-Madrid y cols. J Immunol. 2003, 171, 1023-1034, Sanchez-Madrid y cols. J Immunol. 2002, 168, 400-410), y la resorción ósea (Chellaiah y cols. J Biol Chem. 2003, 278, 29086-29097). La activación del sistema de transporte de intercambio de Na/H (Kawaguchi y cols. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-208), la enfermedad de Alzheimer (Zhou y cols. Science 2003, 302, 1215-1217), la activación de aducina (Fukata y cols. J. Biol. Chem. 1998, 273, 5542-5548), y en la señalización de SREB (elemento de unión de respuesta a esteroides) y sus efectos sobre el metabolismo de los lípidos (Lin y cols. Circ. Res. 2003, 92, 1296-1304).

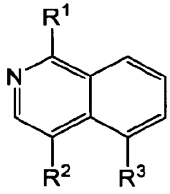
60 Por lo tanto, un compuesto que tenga actividad inhibitoria sobre Rho-cinasa y/o sobre la fosforilación mediada por Rho-cinasa de fosfatasa de la cadena ligera de miosina es útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares que impliquen a la Rho-cinasa como la causa principal o secundaria, como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, un trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), cardiopatía coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño al órgano afectado), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatías inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y diabética, insuficiencia renal, fibrosis renal,

- glomeruloesclerosis renal, hipertrofia orgánica, asma, neumopatía obstructiva crónica (COPD), síndrome de fatiga respiratoria del adulto, trastornos trombóticos, apoplejía, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, p. ej. dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de los vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunitarias, sida, osteopatía tal como osteoporosis, infección de tractos digestivos con bacterias, septicemia, desarrollo y progresión del cáncer, p. ej. cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón y sus metástasis.
- 5 El documento WO 01/64238 describe derivados de isoquinolin-5-sulfonamida opcionalmente sustituidos con un grupo heterocíclico conectado a $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$, $-(CH_2)_{0-6}-S-(CH_2)_{0-6}-$ o $-(CH_2)_{0-6}$ útiles como agentes neuroprotectores.
- 10 El documento WO 2004/106325 (Schering AG) describe profármacos del inhibidor de Rho-cinasa fasudil que soporta un grupo éter o éster en la posición 1 del anillo de isoquinolina.
- 15 El documento WO 2001/039726 describe genéricamente derivados de ciclohexilo sustituidos con $-O$ -alquil(C_0 - C_{10})-heteroarilo útiles para el tratamiento de infecciones microbianas
- 20 El documento JP 10087629 A describe derivados de isoquinolina útiles para el tratamiento de enfermedades provocadas por *Helicobacter pylori* tales como, por ejemplo, gastritis cáncer o úlcera. Los derivados de isoquinolina pueden estar sustituidos con OH en la posición 1 y preferiblemente están sustituidos en 5 por X -[alquileo(C_1 - C_6)] $_0$ - $_1$ -Y en donde X puede ser oxígeno e Y puede ser un arilo o un grupo heterocíclico.
- 25 Hagihara y cols. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) divulgan 6-benciloxi-isoquinolina para el tratamiento de infecciones provocadas por *Helicobacter pylori*.
- 30 El documento US 5.480.883 divulga genéricamente como inhibidores de receptores de EGF y/o PDGF útiles para inhibir la proliferación celular compuestos de la fórmula "Ar I - X - Ar II" en la que X puede ser $(CHR_1)_m-Z-(CHR_1)_n$, p. ej. Z-CH₂, en donde Z puede ser O, R₁ es hidrógeno o alquilo, Ar I puede ser entre otros una isoquinolona opcionalmente sustituida y Ar II puede ser entre otros un sistema heterocíclico monocíclico saturado C₃₋₇ opcionalmente sustituido.
- 35 El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva, etc. derivados de isoquinolona que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 por un grupo $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ en el que p puede ser cero, y R⁴³ es, p. ej., un residuo de cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido con NR⁵¹R⁵², en donde R⁵¹ y R⁵² pueden ser hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), etc.; o R⁴³ es un grupo R⁸¹ definido como un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o saturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos; y están sustituidos con un anillo arílico o heteroarílico opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.
- 40 El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva, etc. derivados de isoquinolina que pueden estar sustituidos con hidroxilo en la posición 1 y están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ en el que p puede ser cero, y R⁴³ es, p. ej., un residuo de cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido con NR⁵¹R⁵², en donde R⁵¹ y R⁵² pueden ser hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), etc.; o R⁴³ es un grupo R⁸¹ definido como un anillo heterocíclico monocíclico insaturado o saturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos; y están sustituidos con un anillo arílico o heteroarílico opcionalmente sustituido directamente unido en la posición 4.
- 45 El documento WO 03/053330 (Ube) describe genéricamente derivados de isoquinolona de la fórmula
- 50

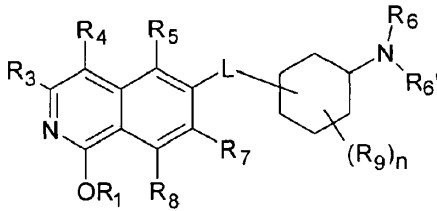
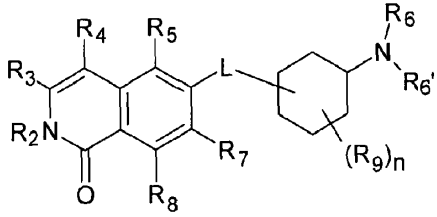


como inhibidores de Rho-cinasa.

- 55 El documento EP1541559 divulga derivados de isoquinolina sustituidos en 5 usados como inhibidores de Rho cinasa (p.98, I.1). La fórmula general que cubre estos compuestos es:

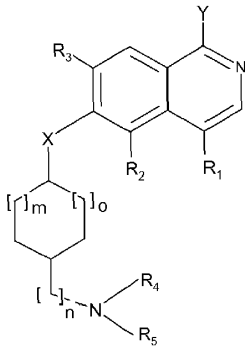


El documento WO 2007/012422 divulga derivados de ciclohexaminisoquinolina que son inhibidores de Rho cinasa. Sus fórmulas generales son:

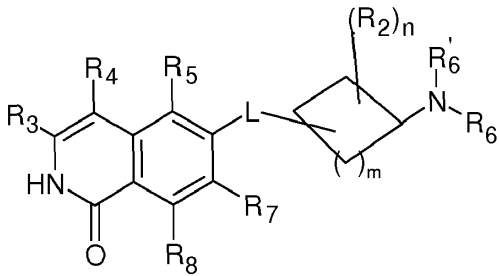


5

El documento WO 2008/020081 divulga derivados de isoquinolina sustituidos en 6 de fórmula general:



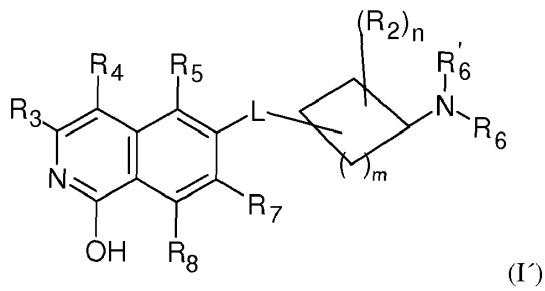
La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)



10

(I)

o de la fórmula (I')



en el que

R₂ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

5 R₃ es

H,

halógeno o

alquilo (C₁-C₆);

R₄ es

10 H,

halógeno o

alquilo (C₁-C₆);

R₅ es

H,

15 halógeno o

alquilo (C₁-C₆);

R₆ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

R_{6'} es H,

alquilo (C₁-C₆),

20 cicloalquilo (C₃-C₈),

heterociclilo (C₅-C₁₀),

arilo (C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

25 alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

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

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

alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

5 C(O)alquilo(C₁-C₆),

C(O)cicloalquilo(C₃-C₈),

C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),

C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

C(O)alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

10 C(O)alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

C(O)alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), o

R₆ y R₆' , junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀);

R₇ es

H,

15 halógeno,

alquilo (C₁-C₆), o

O-alquilo(C₁-C₆);

R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

n es 1, 2, 3 o 4;

20 m es 1, 3, 4 o 5; y

L es O u O-alquilen(C₁-C₆);

en donde en el residuo R₆' el arilo (C₆-C₁₀) y el heterociclilo (C₅-C₁₀) están sin sustituir o sustituidos una o más veces con grupos adecuados seleccionados independientemente de CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₆), CON[alquilo(C₁-C₆)]₂ y

en donde, si m es 3, R₆ no es H; y

25 en donde, si m es 3 y R₆ es un residuo seleccionado de

alquilo (C₁-C₆),

cicloalquilo (C₃-C₆), o

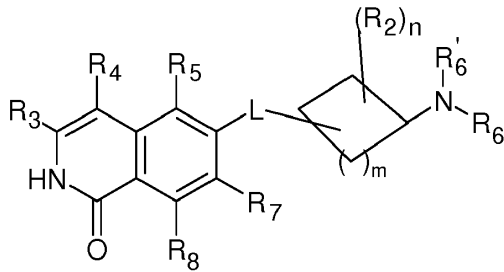
alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

el alquilo, el alquileo o el cicloalquilo en dicho residuo está sustituido una o más veces, con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;

o sus formas estereoisómeras y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe un compuesto de la fórmula (I)

5



(I)

en el que

R₂ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

R₃ es

10

H,

halógeno,

alquilo (C₁-C₆),

alquilen(C₁-C₆)-R',

OH,

15

O-R''

NH₂,

NHR'',

NR''R'' o

NH-C(O)-R'',

20

R₄ es

H,

halógeno,

hidroxi,

CN,

25

alquilo (C₁-C₆),

R',

alquilen(C₁-C₆)-R';

R₅ es

H,

halógeno,

CN,

5 NO₂,

alquilo (C₁-C₆),

alquenilo (C₂-C₆),

R',

alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

10 alquenilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

CH(OH)-alquilo(C₁-C₆),

NH₂,

NH-R',

15 NH-SO₂H,

NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆),

NH-SO₂-R',

NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆),

NH-C(O)-R',

20 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

C(O)OH, o

C(O)O-alquilo(C₁-C₆);

R₆ y R₆' son independientemente entre sí

H,

25 R',

alquilo (C₁-C₈),

alquilen(C₁-C₆)-R',

alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

- alquilen(C₁-C₆)-O-R',
- alquilen(C₁-C₆)-CH[R']₂,
- alquilen(C₁-C₆)-C(O)-R',
- alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH₂,
- 5 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R',
- alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
- alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
- alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
- alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
- 10 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
- C(O)OR'
- C(O)alquilo(C₁-C₆),
- C(O)R',
- C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
- 15 C(O)NHR',
- C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]R'
- C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
- C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',
- C(O)O-alquilen(C₁-C₆)-R',
- 20 o R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀);
- R₇ es
- H,
- halógeno,
- CN,
- 25 NO₂,
- alquilo (C₁-C₆),
- O-alquilo(C₁-C₆),
- alqueno (C₂-C₆),

- R',
 alquenilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₆)-R',
 CH(OH)-alquilo(C₁-C₆),
- 5 NH₂,
 NH-R',
 NH-SO₂H,
 NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆),
 NH-SO₂-R',
- 10 SO₂-NH₂,
 SO₂-NHR',
 NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆),
 NH-C(O)-R',
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
- 15 C(O)OH, o
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆);
 R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);
 n es 1, 2, 3 o 4;
 m es 1, 2, 3, 4 o 5, and
- 20 L es O u O-alquilen(C₁-C₆);
 en donde
 R' es
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 heterociclilo (C₅-C₁₀),
- 25 arilo (C₆-C₁₀); y
 R" es
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 heterociclilo (C₅-C₁₀),

arilo (C₆-C₁₀),

alquilo (C₁-C₆),

alquilen(C₁-C₆)-R',

alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

5 alquilen(C₁-C₆)-O-R', o

alquilen(C₁-C₆)-NR_xR_y; y

en donde R_x y R_y son independientemente entre sí

alquilo (C₁-C₆),

heterociclilo (C₅-C₁₀),

10 arilo (C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-NH-alquilo(C₁-C₆),

alquilen(C₁-C₄)-N-[alquilo(C₁-C₆)]₂,

15 alquilen(C₁-C₄)-N-[arilo(C₆-C₁₀)]₂, o

alquilen(C₁-C₄)-N-[heterociclilo(C₅-C₁₀)]₂;

en donde en los residuos R₄, R₅, R₆, R₆', R₇ y R₈ el alquilo, el alquileno o el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂ ;

20 en donde en los residuos R₂ a R₈ el alquilo o el alquileno pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno;

en donde en los residuos R₃ a R₈ el arilo (C₆-C₁₀) y el heterociclilo (C₅-C₁₀) están sin sustituir o sustituido una o más veces con grupos adecuados seleccionados independientemente de OH, halógeno, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-arilo(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₆), CON[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-OH, alquilen(C₁-C₆)-NH₂, alquilen(C₁-C₆)-NH-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), O-C(O)-alquilo(C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆), SO-alquilo(C₁-C₆), SO₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

25 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

30 NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆), NH-SO₂-arilo(C₆-C₁₀), NH-SO₂-heterociclilo(C₅-C₁₀), N-alquil(C₁-C₆)-C(O)-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

N-alquil(C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆),

35 arilo (C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), O-arilo(C₆-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), o O-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), en donde el arilo (C₆-C₁₀) o el heterociclilo (C₅-C₁₀) pueden estar sustituidos de una a tres veces por un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N-[alquilo(C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃,

COOH, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), CONH₂, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-O-arilo(C₆-C₁₀), o O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀);

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

- 5 y en donde los sustituyentes arilo o heterociclilo de los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) pueden no estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo o heterociclilo;

y en donde, si m es 3, R₆ no es H, heterociclilo (C₅-C₁₀) o arilo (C₆-C₁₀); y en donde, si m es 3 y R₆ es un residuo seleccionado de

alquilo (C₁-C₈),

- 10 cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₆)-R',

alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

alquilen(C₁-C₆)-O-R',

alquilen(C₁-C₆)-CH[R']₂,

- 15 alquilen(C₁-C₆)-C(O)-R',

alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH₂,

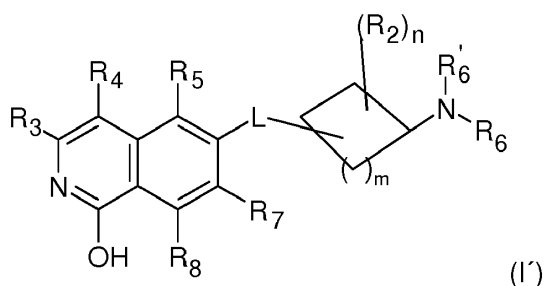
alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R', o

alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[R']₂;

- 20 el alquilo, el alquilen o el cicloalquilo en dicho residuo está sustituido una o más veces, preferiblemente de una a tres veces, con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;

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

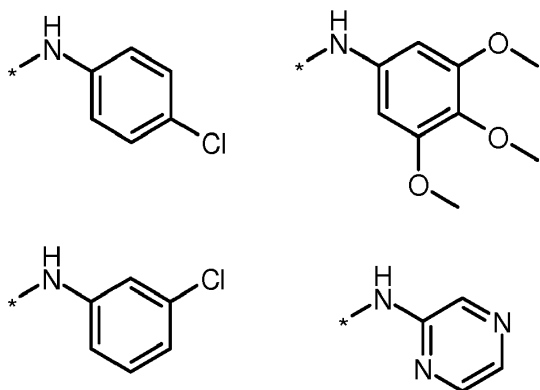
En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un compuesto de la fórmula (I')



- 25 Los compuestos de fórmula (I) y (I') son formas tautómeras entre sí y parte de la presente invención. Las siguientes realizaciones se refieren a los compuestos de fórmula (I) y (I').

- 30 Se describe un residuo R₃ que es preferiblemente H, halógeno, alquilen(C₁-C₄)-R', O-R" o NHR". Se describe que se prefiere más que R₃ sea H o NHR". Siendo R₃ H, NH-heterociclilo(C₅-C₆) o NH-fenilo, de forma especialmente preferible como H, se describe NH-heteroarilo(C₅-C₆) que contiene uno o más átomos de N o NH-fenilo. Lo más especialmente preferido, R₃ es H.

Ejemplos de sustituyentes R₃ se describen posteriormente:



Más preferiblemente, R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄). Lo más preferiblemente, R₄ es H.

5 Se describe que R₅ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), R', NH-arilo(C₆-C₁₀) o alquilen(C₁-C₆)-R'. Se describe que R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), R', NH-arilo(C₆-C₁₀) o alquilen(C₁-C₆)-R'. Se describe que R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀), NH-arilo(C₆-C₁₀), alquil(C₁-C₂)-arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₁₀). Se describe que R₅ es H, halógeno, fenilo, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₆). Se describe que R₅ es H, halógeno, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo.

10 Se describen ejemplos de R₅ que son hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo, nitrilo, nitro, (p-metoxi)-fenilo, N-anilina, bencilo, 2-propenilo, s-butenilo, ciclopropilo, tetrazol, amino, 4-metoxi-anilina o N-acetilo, preferiblemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo.

15 Más preferiblemente, R₅ es H, halógeno, metilo o etilo, lo más preferiblemente R₅ es H.

Se describe que R₆ y R₆' son independientemente entre sí

20 H, alquilo (C₁-C₆), R', alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₄)-C(O)-heterociclilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-C(O)-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)R' C(O)alquilo(C₁-C₆), C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂ o C(O)alquilen(C₁-C₆)-R', o

25 R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).

También se describe que R₆ y R₆' son independientemente entre sí

30 H, alquilo (C₁-C₆), heterociclilo (C₅-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)alquilo(C₁-C₆), C(O)cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, C(O)alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), C(O)alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), o

35 R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).

En una realización más preferida adicional, R₆ es H, alquilo (C₁-C₆) y R₆' es

40 H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀), heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), alquilen(C₁-C₄)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)alquilo(C₁-C₆), C(O)alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), o

45 R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).

En una realización aún más preferida adicional, R₆ es H, alquilo (C₁-C₆) y R₆' es

50 H;
alquilo (C₁-C₆);

cicloalquilo (C₃-C₈);

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈);

5 alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄);

alquilen(C₁-C₄)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂;

10 alquilen(C₁-C₄)-heterocicilo(C₅-C₁₀) en donde el heterocicilo está sin sustituir o sustituido una o más veces, preferiblemente de una a tres veces, más preferiblemente una o dos veces, con un grupo seleccionado independientemente de alquilo (C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), halógeno o fenilo, o está sustituido una vez con heterociclilo (C₅-C₆),

15 en donde el fenilo o el heterociclilo (C₅-C₆) están sin sustituir o sustituidos de una a tres veces con halógeno, alquilo (C₁-C₄) u O-alquilo(C₁-C₄); o

20 alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀) en el que el arilo está sin sustituir o sustituido una o más veces, preferiblemente de una a tres veces, con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, alquilo (C₁-C₄), preferiblemente CH₃ o CF₃, O-alquilo(C₁-C₄), CN, SO₂-NH₂; SO₂-alquilo(C₁-C₄), preferiblemente SO₂-CH₃ o SO₂-CF₃; SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₄)]₂, preferiblemente SO₂-N=N-N(CH₃)₂, NH-CO-alquilo(C₁-C₄), preferiblemente NH-CO-CH₃, o CO-O-alquilo(C₁-C₄), o el arilo (C₆-C₁₀) está sustituido una vez con fenilo no sustituido, O-fenilo no sustituido o heterociclilo (C₅-C₆) no sustituido;

25 C(O)-alquilo(C₁-C₄);

25 C(O)-alquilen(C₁-C₄)-heterocicilo(C₅-C₁₀);

30 o R₆ y R₆' , junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterocicilo (C₅-C₆), que está sin sustituir o sustituido de una a tres veces, preferiblemente una vez, con alquilo (C₁-C₄) o C(O)O-alquilo(C₁-C₄);

30 en donde un alquilo (C₁-C₄) o residuo de (C₁-C₆) está sin sustituir o sustituido de una a tres veces con halógeno, preferiblemente con fluoro.

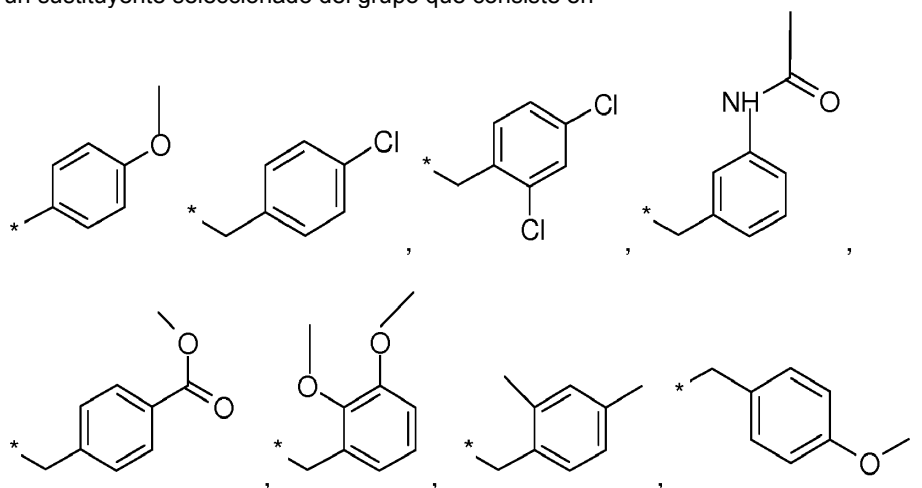
35 Preferiblemente, el grupo heterocicilo formado es morfolino, piperidino, pirrolidino o piperacino, que puede estar sin sustituir o sustituido como se describe anteriormente. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo es morfolino o 4-etil-piperacínilo.

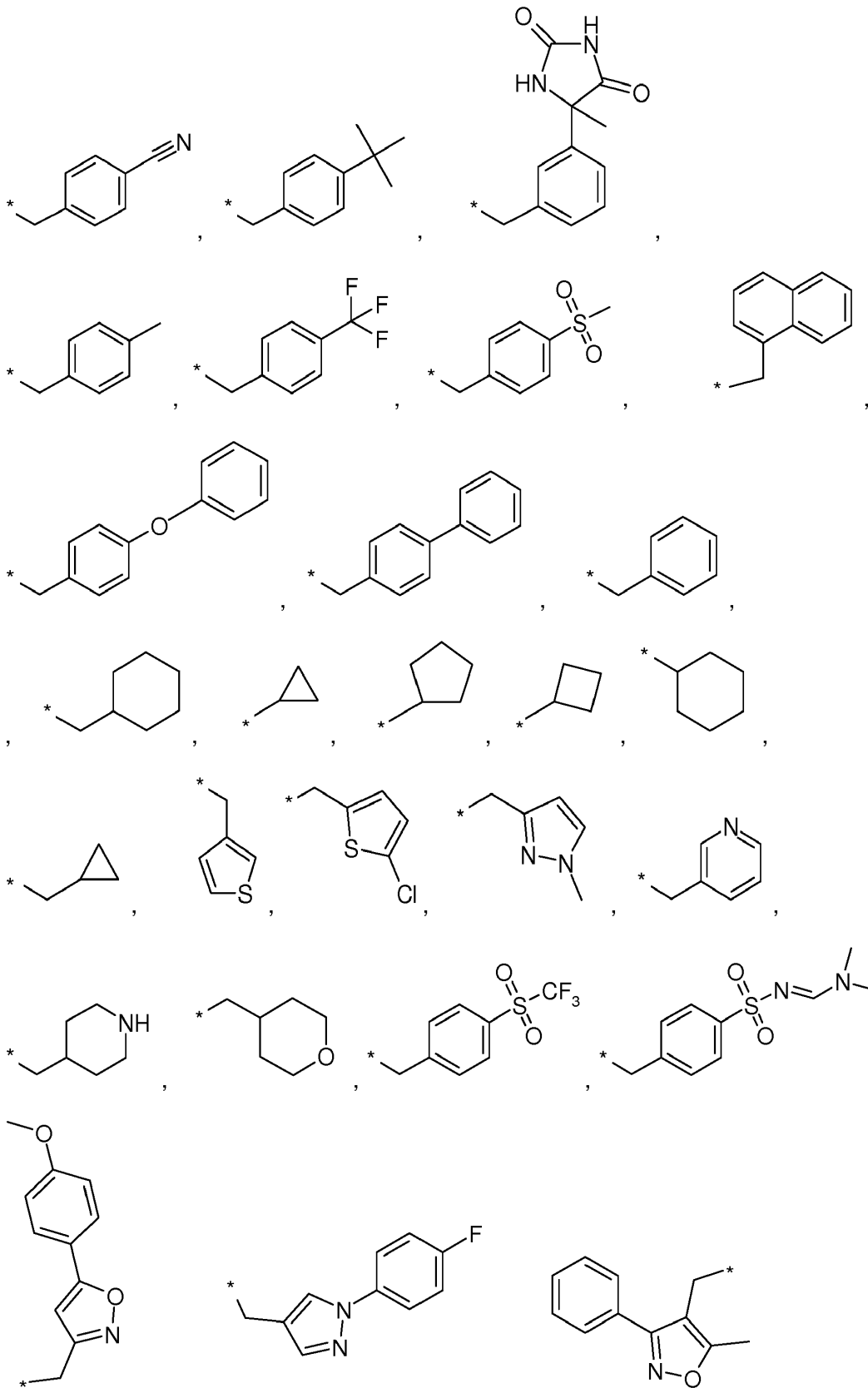
En una realización más preferida, R₆ es H, alquilo (C₁-C₆) y R₆' es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈),

40 En una realización más preferida adicional, R₆ es H y R₆' es H, alquilo (C₁-C₆) preferiblemente no sustituido, o cicloalquilo (C₃-C₈) preferiblemente no sustituido. De forma especialmente preferible, R₆ y R₆' son H.

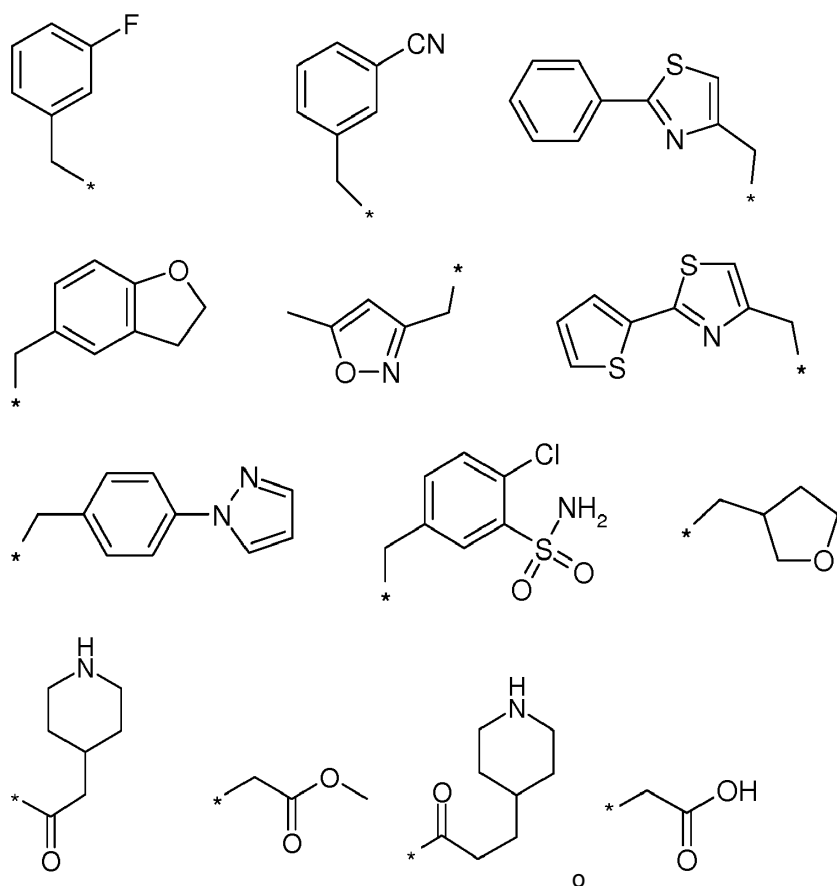
En una realización, R₆ no es tercbutiloxicarbonilo, especialmente si m es 3.

45 Como ejemplos para estas realizaciones que se describen, R₆ o R₆' con, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-metil-butilo, 2-metil-propilo, butilo, pentilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



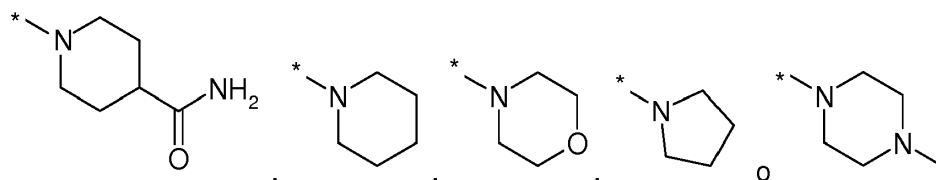


AA



5 El asterisco (*) en los sustituyentes ejemplificados indica dónde está conectado el enlace al átomo de N.

Ejemplos de residuos en los que NR_6 y NR_6' forman un anillo heterocíclico son



10 T El asterisco (*) en los sustituyentes ejemplificados indica dónde está conectado el enlace al átomo de carbono del carbociclo.

15 Se describe que R_7 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), R' o alqueno(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_8). Se describe que R_7 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo(C_1-C_4), alqueno (C_1-C_4), fenilo, ciclopropilo o heteroarilo (C_5-C_6). Se describe que R_7 es H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, fenilo, nitrilo, ciclopropilo, tienilo o vinilo. De forma más especialmente preferible R_7 es H, fluoro, cloro, metilo o metoxi. De forma más particularmente preferible R_7 es H.

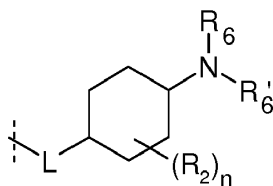
20 Más preferiblemente, R_8 es H, Cl, F, metilo o etilo. Lo más preferiblemente, R_8 es H.

Preferiblemente, R_2 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_4). Preferiblemente, R_2 es H o alquilo (C_1-C_2). Más preferiblemente, R_2 es H, metilo o etilo. Lo más preferiblemente R_2 es H. R_2 puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo incluyendo la posición en la que está unido el grupo conector L.

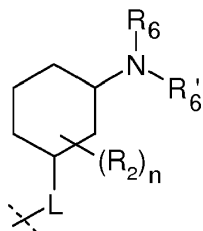
25 Preferiblemente, n es 1, 2 o 3. Más preferiblemente, n es 1 o 2. Lo más preferiblemente n es 1.

Se describe que m es 2, 3 o 4. Más preferiblemente m es 3. Se describe que m es 1, 2, 4 o 5.

El grupo conector L puede estar unido al anillo en cualquier posición a través de un átomo de carbono del anillo. En una realización preferida, m es 3 y L está ligado a la posición 4 del anillo de aminociclohexano



5 o L está ligado a la posición 3 del anillo de aminociclohexano



10 en todas sus formas estereoquímicas.

En una realización especialmente preferida, L está ligado a la posición 4 del anillo de aminociclohexano.

15 En una realización preferida adicional, L es O-metileno, O-etileno o preferiblemente O. Más preferiblemente, m es 3 y L es O-metileno, O-etileno o está unido en O a la posición 4 del anillo de aminociclohexano.

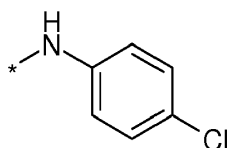
20 Se describe que en los residuos R₂ a R₈ un alquilo o alquileno puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno. Se describe que el alquilo o el alquileno está sustituido de una a tres veces con halógeno seleccionado de cloro o bromo pero puede estar sustituido con fluoro una vez o más, p. ej. estando perfluorado. Preferiblemente, el halógeno es flúor. Más preferiblemente, un alquilo o alquileno no está halogenado.

25 Se describe que en los residuos R₄, R₅, R₆, R₆', R₇ y R₈, el alquilo, el alquileno o el cicloalquilo puede estar sustituido una o más veces con un grupo seleccionado independientemente de OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂.

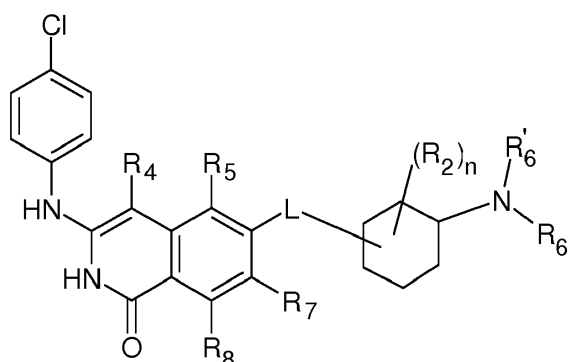
30 Si está sustituido, el número de sustituyentes está preferiblemente entre 1, 2, 3 o 4, más preferiblemente 1 o 2, siendo aún más preferible 1. Preferiblemente, un alquileno o cicloalquilo no está sustituido. Más preferiblemente, un alquilo, alquileno o cicloalquilo no está sustituido. Preferiblemente, el alquilo, el alquileno o el cicloalquilo en R₄, R₅, R₇ y R₈ están sin sustituir. En una realización adicional, el alquilo, el alquileno o el cicloalquilo en R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ están sin sustituir.

35 En realizaciones preferidas de la presente invención, uno o más o la totalidad de los grupos contenidos en los compuestos de fórmula (I) o (I') pueden tener independientemente entre sí cualquiera de las definiciones preferidas, más preferidas o lo más preferidas de los grupos especificados anteriormente o una cualquiera o más de las indicaciones específicas que están comprendidas por las definiciones de los grupos y se especifican anteriormente, siendo una materia de la presente invención todas las combinaciones de preferidas, indicaciones más preferidas o lo más preferidas y/o específicas. Además, con respecto a todas las realizaciones preferidas, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I) o (I') en todas las formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en todas las relaciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 El término "-" en los sustituyentes ejemplificados anteriormente señala el punto en el que el sustituyente está ligado, lo que significa, por ejemplo, para un sustituyente R₃



y m es 3 un compuesto de la fórmula



Se describe una realización en la que el compuesto de la fórmula (I) es

R₂ es hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

5

R₃ es H, halógeno, alquilen(C₁-C₄)-R', O-R'' o NHR'';

R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

10 R₅ es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, CN, alqueno (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀), NH-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), heterociclilo (C₅-C₁₀) o alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀);

15 R₆ y R_{6'} son independientemente entre sí H, R', alquilo (C₁-C₈), alquilen(C₁-C₆)-R', alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-O-R', alquilen(C₁-C₆)-CH[R']₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R', alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[R']₂, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)-heterociclilo(C₅-C₁₀), C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), C(O)-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

o R₆ y R_{6'}, junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₆).

20

R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o R';

R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

25 m es 2, 3 o 4

n es 1, 2 o 3, y

L es O, O-metileno u O-etileno;

30

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se describe un compuesto de la fórmula (I) en el que

35 R₂ es H o alquilo (C₁-C₄);

R₃ es H, halógeno o NHR'', en donde R'' se define como anteriormente;

R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

40

R₅ es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, alqueno (C₂-C₄), arilo (C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀) o heterociclilo (C₅-C₁₀);

45 R₆ y R_{6'} son independientemente entre sí H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₈), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₃)-R', C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)-heterociclilo(C₅-C₁₀), C(O)alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀) o C(O)-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀);

R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o R';

50 R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

m es 2, 3 o 4

n es 1, 2 o 3; y

L es O;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se describe un compuesto de la fórmula (I) en el que

10 R₂ es H, alquilo (C₁-C₄);

R₃ es H, NH-heteroarilo(C₅-C₆) o NH-fenilo;

R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

15 R₅ es H, alquilo (C₁-C₄), halógeno, alqueno (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), alquil(C₁-C₂)-arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₆);

R₆ es H, cicloalquilo (C₃-C₆) o alquilo (C₁-C₄);

20 R₆' es H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₈), alquilen(C₁-C₃)-R', C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)alquilo(C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo(C₃-C₆), C(O)-heterociclilo(C₅-C₆), C(O)-alquilen(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆), C(O)alquilen(C₁-C₃)-heterociclilo(C₅-C₆) o C(O)alquilen(C₁-C₃)-fenilo;

R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), alqueno (C₁-C₄), fenilo, ciclopropilo, heteroarilo (C₅-C₆);

25 R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

m es 3

n es 1; y

30

L es O;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 En una realización la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') seleccionado independientemente del grupo de

15 Amida de ácido 1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-piperidino-4-carboxílico,

16 7-Cloro-6-(4-piperidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

17 7-Cloro-6-(4-morfolin-4-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

40 19 7-Cloro-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

21 7-Cloro-6-[4-(4-metil-piperacin-1-il)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,

23 Éster etílico de ácido [4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-cis-ciclohexilamino]-acético,

24 Ácido [4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-cis-ciclohexilamino]-acético,

27 7-Metil-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

45 28 N-[4-(7-Metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-3-piperidin-4-il-propionamida,

29 N-[4-(7-Metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-2-piperidin-4-il-acetamida,

30 N-[4-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-cis-ciclohexil]-3-piperidin-4-il-propionamida,

31 N-[4-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-cis-ciclohexil]-2-piperidin-4-il-acetamida,

44 6-((1S,3S)-3-Amino-ciclopentiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

45 6-((1S,3R)-3-Amino-ciclopentiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

46 6-((1S,3R)-3-Amino-ciclopentiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

47 6-((cis-4-Amino-cicloheptiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona o

5 48 7-Cloro-6-(cis-4-Amino-cicloheptiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

o sus formas estereoisómeras y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I') seleccionado independientemente del grupo de

10 49 6-(cis-4-Amino-cicloheptiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

54 6-(3-Amino-ciclobutoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

55 cis-6-(3-Amino-ciclobutilmetoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

56 *trans*-6-(3-Amino-ciclobutilmetoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

62 6-(5-Amino-ciclooctiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

15 65 5-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-propil-ciclooctilamina,

66 6-(5-Amino-5-propil-ciclooctiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

68 6-(5-Bencil-amino-5-propil-ciclo-octiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

69 7-Cloro-6-(5-etilamino-5-propil-ciclooctiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

70 7-Cloro-6-(cis-3-isopropilamino-ciclobutoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

20 71 6-(3-cis-Bencilamino-ciclobutoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

72 6-(3-*trans*-Bencilamino-ciclobutoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

73 7-Cloro-6-(3-cis-dibencilamino-ciclobutoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

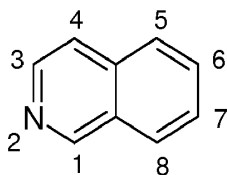
74 7-Cloro-6-(3-*trans*-dibencilamino-ciclobutoxi)-2H-isoquinolin-1-ona o

75 7-Cloro-6-(3-*trans*-dietilamino-ciclobutoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

25 o sus formas estereoisómeras y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. (Número de compuesto dado para referencia)

30 Como en cualquier realización de la invención, en las realizaciones precedentes que contienen definiciones preferidas, más preferidas, lo más preferidas o ejemplares de compuestos según la invención, uno o más o la totalidad de los grupos pueden tener cualquiera de sus definiciones preferidas, más preferidas, lo más preferidas especificadas anteriormente o una cualquiera o alguna de las indicaciones específicas que están comprendidas por sus definiciones y se especifican anteriormente.

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



Todas las referencias al "compuesto o los compuestos de fórmula (I) o (I')" posteriores se refieren un compuesto o compuestos de la fórmula (I) o (I') según se describe anteriormente, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o a sus formas estereoisómeras, polimorfos y solvatos. También se incluyen derivados fisiológicamente funcionales como los descritos en la presente.

Salas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) o (I') significan sus sales tanto orgánicas como inorgánicas como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences (17^a edición, página 1418 (1985)). Debido a la estabilidad física y química y la solubilidad, se da preferencia para los grupos ácidos, entre otras, a sales de sodio, potasio, calcio y amonio; se da preferencia a los grupos básicos, entre otras, a sales de ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, por ejemplo como hidroclozuros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, acetatos, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gluconatos, y sales de aminoácidos, de bases naturales o ácidos carboxílicos. La preparación de sales farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos de la fórmula (I) o (I') que son capaces de formación de sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, tiene lugar de un modo conocido de por sí. Los compuestos de la fórmula (I) forman sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o amonio opcionalmente sustituido con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoholatos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetil- o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o también aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Cuando los compuestos de la fórmula (I) o (I') tienen grupos básicos, también se pueden preparar sales por adición de ácidos estables con ácidos fuertes. Sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico.

Salas con un anión farmacéuticamente inaceptable tales como, por ejemplo, trifluoroacetato, pertenecen asimismo al marco de la invención como productos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para el uso de aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo in vitro.

El término "derivado fisiológicamente funcional" usado en la presente se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula (I) o (I') de la invención, por ejemplo un N-óxido, que al administrarlo a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano sea capaz de formar (directamente o indirectamente) un compuesto de la fórmula (I) o (I') o un metabolito activo del mismo.

Derivados fisiológicamente funcionales incluyen profármacos de los compuestos de la invención, como los descritos, por ejemplo, en H. Okada y cols., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Estos profármacos se pueden metabolizar in vivo hasta un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser activos por sí mismos o no.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o (I') en la forma de sus formas estereoisómeras, que incluyen racematos, mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros puros y mezclas de los mismos.

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

Si los radicales o sustituyentes se pueden presentar más de una vez en los compuestos de la fórmula (I) o (I'), pueden tener todos, independientemente entre sí, el significado indicado y ser idénticos o diferentes.

Los términos alquilo (C₁-C₂), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₈) y los correspondientes sustituyentes alquilenos se entienden como un residuo hidrocarbonado que puede ser lineal, es decir de cadena lineal, o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Esto también se aplica si un grupo alquilo se presenta como un sustituyente en otro grupo, por ejemplo en un grupo alcoxi (O-alquilo), S-alquilo o un -O-alquilen(C₁-C₆)-O-, un grupo alcocarbonilo o un grupo arilalquilo. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, los n-isómeros de todos estos grupos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. Los grupos alquilo o alquilenos pueden - si no se indica otra cosa - estar halogenados una vez o más, p. ej. los grupos alquilo pueden estar fluorados, p. ej. perfluorados. Ejemplos de grupos alquilo halogenados son CF₃ y CH₂CF₃, OCF₃, SCF₃ o -O-(CF₂)₂-O-.

Alquenilo son, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo.

5 Alquinilo son, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo.

Halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

10 Los grupos cicloalquilo (C₃-C₈) son grupos alquilo cíclicos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono de anillo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclooctilo, que también pueden estar sustituidos y/o contener 1 o 2 dobles enlaces (grupos cicloalquilo insaturados) como, por ejemplo, ciclopentenilo o ciclohexenilo que pueden estar unidos a través de cualquier átomo de carbono.

15 Un grupo arilo (C₆-C₁₀) significa un anillo aromáticos o un sistema de anillos que comprende dos anillos aromáticos que están condensados o conectados de otro modo, por ejemplo un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralon-, indanil- o indan-1-on-ilo. Un grupo arilo (C₆-C₁₀) preferido es el fenilo.

20 Un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀) significa un sistema anular mono- o bicíclico en el que uno o más átomos de carbono se pueden reemplazar por uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno, 1 o 2 átomos de azufre o combinaciones de diferentes heteroátomos. Los residuos de heterociclilo pueden estar unidos en cualesquiera posiciones, por ejemplo en la posición 1, la posición 2, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8. Los grupos heterociclilo (C₅-C₁₀) pueden ser (1) aromáticos [= grupos heteroarilo] o (2) saturados o (3) aromáticos/saturados mixtos.

25 Grupo heterociclilo (C₅-C₁₀) adecuado incluyen acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzomorfolinilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, furanilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolicinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cromen-2-onilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiacinilo, dihidrofurano[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furilo, furazanilo, homomorfolinilo, homopiperacínilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, imidazolilo, 1 H-indazolilo, indolinilo, indolicinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolil), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenacínilo, fenotiacínilo, fenoxatiínilo, fenoxacínilo, ftalacínilo, piperacínilo, piperidinilo, prolinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, piracínilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridacínilo, piridonilo, piridooxazoles, piridoimidazoles, piridotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadacínilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. Piridilo indica 2-, 3- y 4-piridilo. Tienilo indica tanto 2- como 3-tienilo. Furilo indica tanto 2- como 3-furilo. También se incluyen los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- o 4-piridilo. Las sustituciones en los residuos de heterociclilo (C₅-C₁₀) se pueden presentar en átomos de carbono libres o en átomos de nitrógeno.

45 Ejemplos preferidos de residuos de heterociclilo (C₅-C₁₀) son piracínilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperacínilo, piperidinilo, tienilo, benzofurilo, quinolinilo, tetrazolilo y triazolilo. Un residuo de heterociclilo (C₅-C₁₀) preferido es un heterociclilo (C₅-C₆).

50 Los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) están sin sustituir o, si no se indica otra cosa, sustituidos una o más veces, preferiblemente de una a tres veces, por grupos adecuados seleccionados independientemente de halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-arilo(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₆), CON-[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-OH, alquilen(C₁-C₆)-NH₂, alquilen(C₁-C₆)-NH-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), O-C(O)-alquilo(C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆); SO-alquilo(C₁-C₆), SO₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

55 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆), NH-SO₂-arilo(C₆-C₁₀), NH-SO₂-heterociclilo(C₅-C₁₀), N-alquil(C₁-C₆)-C(O)-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

60 N-alquil(C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), O-arilo(C₆-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), en donde el arilo (C₆-C₁₀) o el heterociclilo (C₅-C₁₀) puede estar sustituido de una a 3 veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N[alquilo(C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, COOH, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), CONH₂, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-O-arilo(C₆-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀); o en donde el arilo (C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C₁-C₄)-O con lo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están ligados los

átomos de oxígeno. Los sustituyentes arilo o heterociclilo de los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) pueden no estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo o heterociclilo.

5 Sustituyentes preferidos para los grupos arilo (C₆-C₁₀) son alquilo (C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), O-fenilo, fenilo, C(O)O-
alquilo(C₁-C₆), C(O)OH, C(O)-alquilo(C₁-C₄), halógeno, NO₂, SO₂NH₂, CN, SO₂-alquilo(C₁-C₄), SO₂-N=CH-
N[alquilo(C₁-C₆)]₂, NH-SO₂-alquilo(C₁-C₄), NH₂, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), alquil(C₁-C₄)-OH,
C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂, C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)NH₂, N[alquilo(C₁-C₄)]₂, alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), en donde
10 el arilo (C₆-C₁₀) puede estar sustituido adicionalmente de una a tres veces, preferiblemente una vez, con alquilo (C₁-
C₄), alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)-O-alquil(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), o puede estar sustituido vecinalmente
con un grupo a O-alquilen(C₁-C₄)-O con lo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono
a los que están ligados los átomos de oxígeno. Más preferiblemente, los sustituyentes para el arilo (C₆-C₁₀) son
halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₄), especialmente NH-C(O)-CH₃, C(O)-alquilo(C₁-C₄),
especialmente C(O)-CH₃, C(O)-O-alquilo(C₁-C₄), especialmente C(O)-OCH₃, alquilo (C₁-C₄), especialmente CH₃ o
15 CF₃, O-alquilo(C₁-C₄), especialmente O-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-alquilo(C₁-C₄), especialmente SO₂-CH₃ o SO₂-CF₃; o
SO₂-N=CH-N[alquilo(C₁-C₄)]₂, especialmente SO₂-N=CH-N[(CH₃)₂].

En grupos fenilo monosustituidos el sustituyente puede estar situado en la posición 2, la posición 3 o la posición 4,
prefiriéndose la posición 3 y la posición 4. Si un grupo fenilo soporta dos sustituyentes, pueden estar situados en la
20 posición 2,3, la posición 2,4, la posición 2,5, la posición 2,6, la posición 3,4 o la posición 3,5. En los grupos fenilo que
soportan tres sustituyentes, los sustituyentes pueden estar situados en la posición 2,3,4, la posición 2,3,5, la
posición 2,3,6, la posición 2,4,5, la posición 2,4,6 o la posición 3,4,5.

Las indicaciones anteriores relativas a grupos fenilo se aplican de forma correspondiente a grupos divalentes
25 derivados de grupos fenilo, es decir, fenileno que puede ser 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno sin sustituir o
sustituido. Las indicaciones anteriores también se aplican de forma correspondiente al subgrupo arilo en grupos
arilalquilenos. Ejemplos de grupos arilalquilenos que también pueden estar sin sustituir o sustituidos en el subgrupo
arilo así como en el subgrupo alquilenos son bencilo, 1-feniletileno, 2-feniletileno, 3-fenilpropileno, 4-fenilbutileno, 1-
metil-3-fenil-propileno.

30 Sustituyentes preferidos para grupos heterociclilo (C₅-C₁₀) son alquilo (C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), alquilen(C₁-C₄)-
fenilo, halógeno, alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-N[alquilo(C₁-C₄)]₂ o arilo (C₆-
C₁₀), en donde el arilo (C₆-C₁₀) puede estar sustituido adicionalmente con halógeno, alquilo (C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄),
alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₆), O-alquil(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), o puede estar sustituido vecinalmente con un grupo O-
alquilen(C₁-C₄)-O con lo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están
35 ligados los átomos de oxígeno. Más preferiblemente, los sustituyentes para grupos heterociclilo (C₅-C₁₀) son alquilo
(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), halógeno o fenilo, en donde el fenilo puede estar sustituido adicionalmente de una a tres
veces, preferiblemente una vez, con halógeno, alquilo (C₁-C₄) u O-alquilo(C₁-C₄).

Los sustituyentes generales y preferidos de los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) se pueden combinar con
40 las definiciones generales y preferidas de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₆', R₇, R₈, n, m y L que se describen anteriormente.

La presente invención también se refiere por lo tanto a los compuestos de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales
farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos para el uso como productos farmacéuticos (o medicamentos), al
45 uso de los compuestos de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos para
la producción de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con
Rho-cinasa y/o la fosforilación mediada por Rho-cinasa de fosfatasa de la cadena ligera de miosina, es decir, para el
tratamiento y/o la prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, un
trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), cardiopatía coronaria, angina de
50 pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño
al órgano afectado), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatías
inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y diabética, insuficiencia renal, fibrosis renal,
glomeruloesclerosis renal, hipertrofia orgánica, asma, neumopatía obstructiva crónica (COPD), síndrome de fatiga
respiratoria del adulto, trastornos trombóticos, apoplejía, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, p. ej. dolor
55 neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro,
disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la
diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de los vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades
autoinmunitarias, sida, osteopatía tal como osteoporosis, infección de tractos digestivos con bacterias, septicemia,
desarrollo y progresión del cáncer, p. ej. cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón y sus
60 metástasis.

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

65

Los productos farmacéuticos se pueden administrar oralmente, por ejemplo en la forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. Sin embargo, la administración también se puede llevar a cabo rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, 5 intramuscularmente o subcutáneamente, en la forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, microcápsulas, implantes o varillas, o percutáneamente o tópicamente, por ejemplo en la forma de pomadas, soluciones o tinturas, o de otros modos, por ejemplo en la forma de aerosoles o pulverizaciones nasales.

Las preparaciones farmacéuticas según la invención se preparan de un modo conocidos de por sí y familiar para los 10 expertos en la técnica, usándose sustancias portadoras inorgánicas y/u orgánicas inertes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables además del compuesto o los compuestos de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales y/o sus profármacos farmacéuticamente aceptables. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos y cápsulas de gelatina duras es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteárico o sus sales, etc. Sustancias portadoras para cápsulas de gelatina blandas y supositorios son, por 15 adecuadas para la producción de soluciones, por ejemplo soluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Sustancias portadoras adecuadas para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácidos glicólico y ácido láctico. Las preparaciones farmacéuticas contienen normalmente de 20 aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos. La cantidad del ingrediente activo de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales y/o profármacos farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas es normalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg.

Además de los ingredientes activos de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y las 25 sustancias portadoras, las preparaciones farmacéuticas pueden contener uno o más aditivos tales como, por ejemplo, cargas, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponadoras, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de la 30 fórmula (I) o (I') y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En el caso de que una preparación farmacéutica contenga uno o más compuestos de la fórmula (I), la selección de los compuestos individuales se puede dirigir a un perfil farmacológico global específico de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una duración de acción más corta se puede combinar con un compuesto de acción prolongada de menor potencia. 35 La flexibilidad permitida con respecto a la elección de sustituyentes en los compuestos de la fórmula (I) o (I') permite mucho control sobre las propiedades biológicas y fisicoquímicas de los compuestos y así permite la selección de estos compuestos deseados. Por otra parte, además de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más de otros 40 ingredientes terapéuticamente o profilácticamente activos.

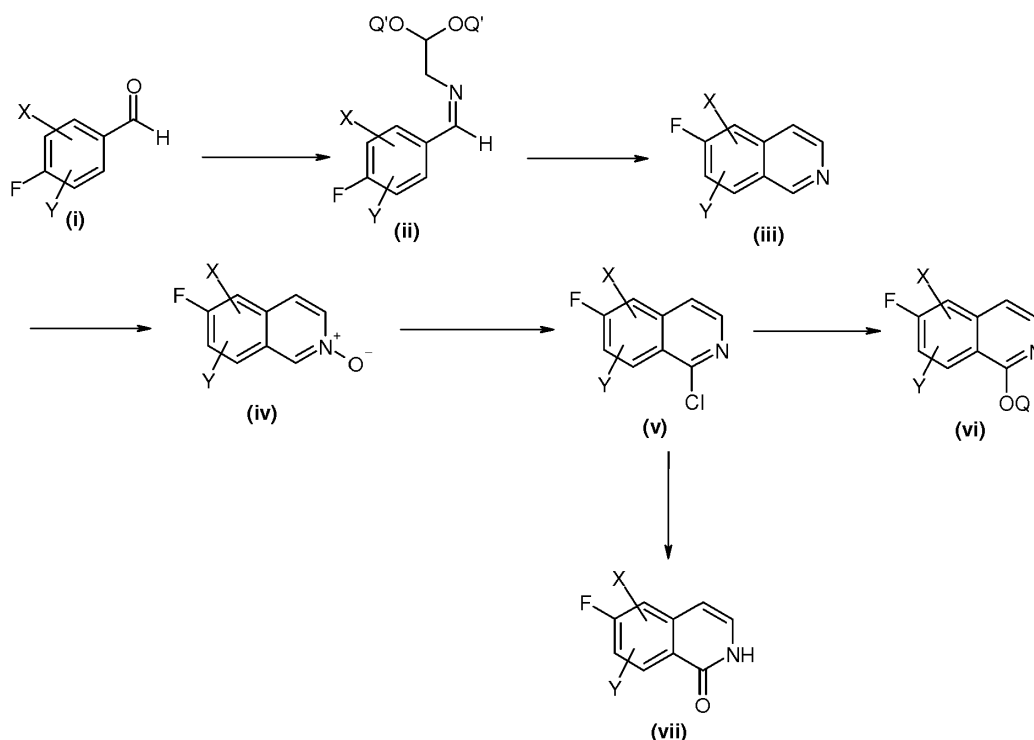
Cuando se usan los compuestos de la fórmula (I) o (I') la dosis puede variar dentro de amplios límites y, como es 45 habitual y es conocido por los médicos, ha de ser adecuada para las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, del modo y el esquema de administración, o de si se trata una afección aguda o crónica o de si se lleva a cabo profilaxis. Una dosificación apropiada se puede establecer usando enfoques clínicos muy conocidos en la técnica farmacéutica. En general, la dosis diaria para alcanzar los resultados deseados en un 50 adulto que pese aproximadamente 75 kg es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias, por ejemplo 2, 3 o 4, administraciones parciales. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse al alza o a la baja de la dosis diaria indicada.

Por otra parte, los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar como productos intermedios de síntesis para la 55 preparación de otros compuestos, en particular de otros ingredientes activos farmacéuticos, que se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mediante la introducción de sustituyentes o la modificación de grupos funcionales.

En general, grupos protectores que todavía pueden estar presentes en los productos obtenidos en la reacción de 60 acoplamiento se retiran a continuación mediante procedimientos estándar. Por ejemplo, los grupos protectores terciario, en particular un grupo terc-butoxicarbonilo que es una forma de protección de un grupo amino, se pueden desproteger, es decir convertir en el grupo amino, mediante tratamiento con ácido trifluoroacético. Como ya se explicó, después de la reacción de acoplamiento también se pueden generar grupos funcionales a partir de grupos 65 precursores adecuados. Además, una conversión en una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de un compuesto de las fórmulas (I) o (I') se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos.

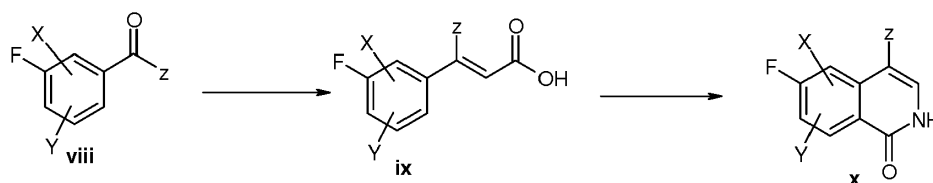
En general, se elabora una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de la fórmula (I) o (I') o un producto intermedio y, si se desea, el producto se purifica a continuación mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto sintetizado se puede purificar usando métodos muy conocidos tales como cristalización, cromatografía o cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC) u otros métodos de separación basados, por ejemplo, en el tamaño, la carga o hidrofobia del compuesto. DE forma similar, se pueden usar métodos muy conocidos tales como análisis de la secuencia de aminoácidos, NMR, IR y espectrometría de masas (MS) para caracterizar un compuesto de la invención.

Las isoquinolinonas se pueden sintetizar a través de una variedad de métodos. Los siguientes esquemas generales ilustran algunos de los posibles modos de acceder a las isoquinolinonas, pero no limitan la presente invención.



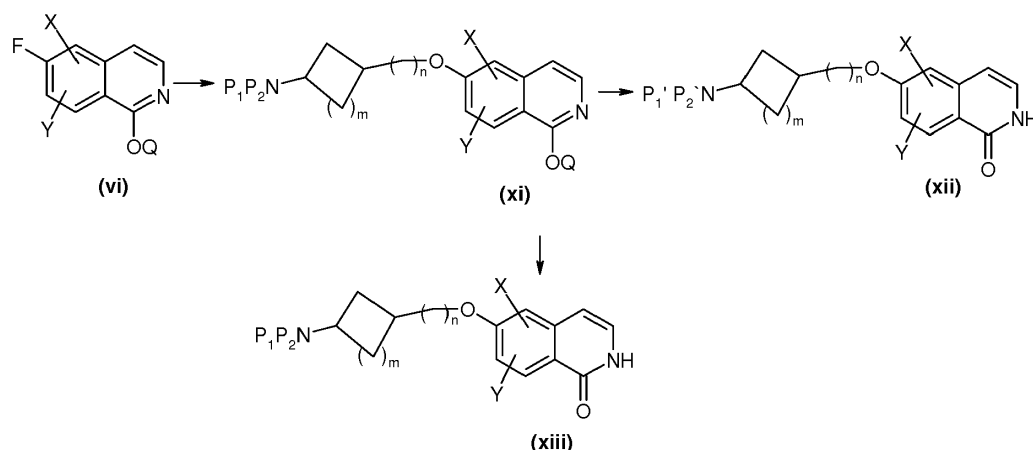
Esquema 1:

Un aldehído adecuadamente sustituido, por ejemplo sustituido con X o Y, siendo independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxi o haluro ligado en una posición adecuada, se puede hacer reaccionar con un compuesto adecuado tal como, por ejemplo, un acetal de aminoacetaldehído, por ejemplo en un disolvente como THF, cloroformo o tolueno bajo catálisis ácida mediante ácido toluenosulfónico u otro ácido apropiado para dar la imina (ii) en la que Q' puede ser, a modo de ejemplo, metilo o etilo, que a su vez se puede ciclar mediante diferentes métodos hasta la isoquinolina (iii). Por ejemplo, esto se puede hacer mediante catálisis con ácidos de Lewis mediante ácidos de Lewis adecuados como tetracloruro de titanio, haluros ferrosos, haluros de aluminio, etc., a temperaturas que varían de ambiente hasta 100°C o al reducir la imina hasta la amina correspondiente mediante la acción de un agente reductor adecuado como borohidruro sódico, convirtiendo la amina en una amida o sulfonamida mediante la reacción con un cloruro de ácido adecuado y la posterior ciclación hasta la isoquinolina mediante la acción de un ácido de Lewis apropiado. La propia isoquinolina (iii) se puede convertir a continuación en el N-óxido (iv) correspondiente mediante la acción de un agente oxidante adecuado como peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico u otros a temperatura ambiente o temperatura elevada. El N-óxido (iv) se pueden convertir a continuación en el derivado de 1-cloro-isoquinolina (v) al hacerlo reaccionar con un reactivo como oxiclorigenato de fósforo en o sin presencia de pentacloruro de fósforo. El derivado (v) se puede convertir a continuación en 1-alcóxiderivados adecuados al hacerlo reaccionar con diversos alcoholes Q-OH como metanol, etanol o alcohol bencílico en presencia de una base adecuada como hidruro sódico y en un disolvente adecuado como dimetilformamida, dimetilacetamida u otros. Alternativamente, (v) se puede convertir directamente en el derivado de isoquinolinona (vii) al hacerlo reaccionar con un reactivo como acetato amónico.



Esquema 2:

Alternativamente, las isoquinolinonas se pueden obtener al hacer reaccionar fluorobencenos formilados o acilados en 3 (viii), en donde z es, por ejemplo, H o alquilo como metilo o etilo, con un reactivo como fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base adecuada como hidruro sódico para dar el éster de ácido cinámico correspondiente, que posteriormente se escinde mediante la acción de una base adecuada como hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio en un disolvente adecuado para aportar el ácido (ix). (ix) se puede convertir a continuación en el cloruro de ácido correspondiente mediante métodos muy conocidos, que se puede transferir en la azida de ácido mediante la reacción con azida sódica en un disolvente adecuado como éter, cloroformo o acetona en o sin la presencia de agua. La azida correspondiente se puede convertir a continuación en la isoquinolinona (x) al hacerla reaccionar en un disolvente adecuado como difenilmetano o éter difenílico a temperatura adecuada.



Esquema 3

Las 6-fluoro-isoquinolonas obtenidas anteriores, por ejemplo (vi), se pueden hacer reaccionar con aminoalcoholes sustituidos con P₁ / P₂ adecuados en los que P₁ / P₂ son independientemente entre sí, por ejemplo, hidrógeno, alquilo o un grupo protector como por ejemplo Boc o ftaloilo en presencia de una base tal como DBU, carbonato de cesio o hidruro sódico para dar los derivados sustituidos con alcoxi (xi) correspondientes. Finalmente, esta conversión ya se puede haber realizado en etapas previas de la síntesis (p. ej. al hacer reaccionar un producto intermedio adecuado). Se entiende que esto puede requerir en el caso de las isoquinolonas desprotegidas la protección en el nitrógeno o el oxígeno del resto de isoquinolona mediante métodos adecuados, como la reacción con haluros de alquilo o bencilo adecuadamente sustituidos en presencia de base.

Los productos como (xi) obtenidos a través de este método bien se pueden liberar o bien, si está presente una funcionalidad amino adecuada, hacer reaccionar con aldehídos o cetonas adecuados en presencia de un agente reductor como triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado y en presencia de un agente de retirada de agua como tamices moleculares o un ortoéster adecuado. Este grupo amino se puede tener que liberar en una fase inicial como, por ejemplo, la retirada ácida de grupos Boc. Por otra parte, un grupo amino se puede acilar al hacerlo reaccionar con un cloruro de ácido adecuado en presencia de una base como trietilamina o base de Hünig o al hacerlo reaccionar con un ácido carboxílico adecuado en presencia de una base como trietilamina o base de Hünig y un reactivo de acoplamiento como EDC, PyBOP o TOTU.

En el caso del uso de isoquinolonas protegidas, se requiere la escisión de los grupos de protección usados para liberar la isoquinolona (xii) deseada. Sin embargo, esta liberación se puede realizar antes o después de la etapa de aminación reductiva, dependiendo de la naturaleza del aldehído / la cetona usados y del grupo de protección usado.

Derivados de isoquinolona como (xii) se pueden obtener como bases libres o como diversas sales como, por ejemplo, hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, trifluoroacetatos, sulfatos o fumaratos. Las sales obtenidas se pueden convertir en la base libre correspondiente bien al someterlas a cromatografía de intercambio iónico o bien, por ejemplo, mediante tratamiento acuoso alcalino y posterior extracción con disolventes orgánicos adecuados

como, por ejemplo, metil-terc-butil-éter, cloroformo, acetato de etilo o mezclas de isopropanol / diclorometano y posterior evaporación hasta sequedad.

- 5 Los métodos generales para la preparación de derivados de isoquinolinona que se describen anteriormente se pueden adaptar fácilmente para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) o (I'). En los siguientes ejemplos, se esboza con más detalle la preparación de los compuestos de la presente invención.

Según esto, los siguientes ejemplos son parte de y pretenden ilustrar pero no limitar la presente invención.

- 10 Se entiende que las modificaciones que no afectan sustancialmente a la actividad de las diversas realizaciones de esta invención se incluyen dentro de la invención divulgada en la presente.

Ejemplos

- 15 Métodos de LC/MS:

Método A:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2
 Gradiente: ACN+TFA al 0,05% : H₂O+TFA al 0,05%
 5:95(0 min) a 95:5(3,4 min) a 95:5(4,4 min)
 Flujo 1 ml/min

Método B:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2
 Gradiente: ACN+TFA al 0,05% : H₂O+TFA al 0,05%
 5:95(0 min) a 95:5(2,5 min) a 95:5(3,0 min)
 Flujo 1 ml/min

Método C:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2
 Gradiente: ACN : H₂O+TFA al 0,05%
 4:96(0 min) a 95:5(2,0 min) a 95:5(2,4 min)
 Flujo 1 ml/min

Método D:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2,1
 Gradiente: ACN+FA al 0,08%: H₂O+FA (ácido fórmico) al 0,1%
 5:95(0min) a 95:5(2,5min) a 95:5(3min)
 Flujo 1,3 ml/min

Método E:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2
 Gradiente: ACN+TFA al 0,05% : H₂O+TFA al 0,05%
 5:95(0 min) a 95:5(2,5 min) a 95:5(3,2 min)
 Flujo 1,3 ml/min

Método F:

Fase estacionaria: Col YMC-Pack Pro C18 RS 33 x 2,1
 Gradiente: ACN+FA al 0,1%: H₂O+FA (ácido fórmico) al 0,1%
 5:95(0min) a 95:5(2,5min) a 95:5(3min)
 Flujo 1,3 ml/min

Método G:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2,1
 Gradiente: ACN+TFA al 0,05% : H₂O+TFA al 0,05%
 2:98(0min) a 2:98(1 min) a 95:5(5min) a 95:5(6,25min)
 Flujo 1 ml/min

Método H:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2
 Gradiente: ACN : H₂O+TFA al 0,05%
 7:93(0 min) a 95:5(1,2 min) a 95:5(1,4 min)
 Flujo 1,1 ml/min

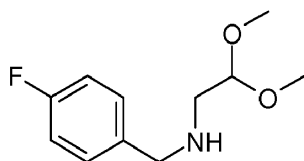
Método I:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18 4
 Gradiente: ACN+TFA al 0,05% : H₂O+TFA al 0,05%
 5:95(0 min) a 5:95(0,3 min) a 95:5(3,5 min) a 95:5 (4 min)
 Flujo 1,3 ml/min

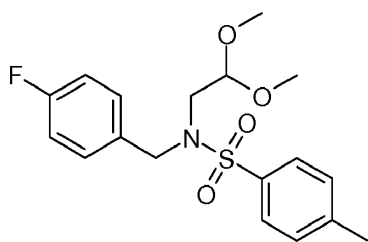
Método J:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2
 Gradiente: ACN+TFA al 0,05% : H₂O+TFA al 0,05%
 5:95(0 min) a 5:95(0,5 min) a 95:5(3,5 min) a 95:5 (4 min)
 Flujo 1,3 ml/min

Ejemplo preparativo; (2,2-Dimetoxi-etil)-(4-fluoro-bencil)-amina (1)

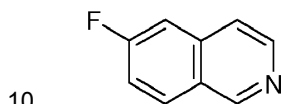


- 5 Se disolvieron 12,4 g de 4-fluorobenzaldehído en 100 ml de tolueno y se hizo reaccionar con 10,5 g de dimetilacetal de 2-aminoacetaldehído y 1,90 g de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico durante dos horas en un aparato de Dean Stark. La solución se dejó enfriar, se extrajo con solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se disolvió en 100 ml de etanol. Se añadieron gota a gota 1,89 g de borohidruro sódico. La agitación se continuó durante la noche. Para el
- 10 tratamiento, se añadió ácido acético hasta que no se podía observar desprendimiento de gas. A continuación, la solución se evaporó hasta sequedad, se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se extrajo con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto obtenido (20 g) se usó para reacciones adicionales sin purificación. $R_t = 0,86$ min (Método B). Masa detectada: 182,1 (M-OMe⁻), 214,2 (M+H⁺).
- 15 Ejemplo preparativo; N-(2,2-Dimetoxi-etil)-N-(4-fluoro-bencil)-4-metil-bencenosulfonamida (2)



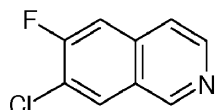
- 5 Se disolvieron 20 g de (2,2-dimetoxi-etil)-(4-fluoro-bencil)-amina (1) en 120 ml de diclorometano. Se añadieron 20 ml de piridina. A 0°C, se añadió gota a gota una solución de 23,8 g de p-toluenosulfónico en diclorometano. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación se continuó hasta que la conversión se completara. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2 M, dos veces con solución de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se evaporó hasta sequedad y el producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 22,95 g del compuesto 2 como un aceite naranja. $R_t = 1,71$ min (Método C). Masa detectada: 336,1 (M-OMe⁻).

Ejemplo preparativo; 6-Fluoro-isoquinolina (3)



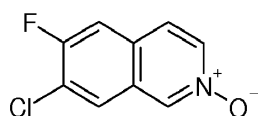
- 15 Se suspendieron 41,6 g de $AlCl_3$ en 400 ml de diclorometano. A temperatura ambiente, se añadió una solución de 22,95 g de N-(2,2-dimetoxi-etil)-N-(4-fluoro-bencil)-4-metil-bencenosulfonamida (2) en 150 ml de diclorometano. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche, la solución se vertió sobre hielo, las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se extrajeron a continuación dos veces con solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se evaporó hasta sequedad y el producto en bruto obtenido (8,75 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2,74 g del compuesto 3. $R_t = 0,30$ min (Método C). Masa detectada: 148,1 (M+H⁺).

Ejemplo preparativo; 7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina (4)



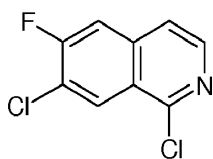
- Partiendo de 3-cloro-4-fluorobenzaldehído, se preparó el compuesto del epígrafe mediante la misma secuencia de reacción que se usó para la síntesis de 6-fluoro-isoquinolina (3). $R_t = 0,77$ min (Método A). Masa detectada: 182,1/184,1 (M+H⁺).

Ejemplo preparativo; 2-Óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5)



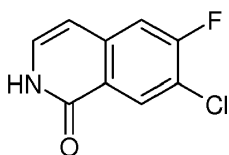
- 30 Se disolvieron 25 g (137,7 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (4) en 500 ml de diclorometano. A temperatura ambiente, se añadieron 50,9 g (206,5 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (70%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se alcanzaba la conversión completa. Para el tratamiento, el precipitado se separó por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó dos veces con solución de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron con sulfato magnésico y se evaporaron. El material sólido así obtenido (18,4 g) se usó sin purificación adicional. $R_t = 0,87$ min (Método C). Masa detectada: 198,1/200,1 (M+H⁺).

Ejemplo preparativo; 1,7-Dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6)



- 5 Se calentaron 2,6 g (12,0 mmol) de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5) en 40 ml de POCl_3 a reflujo durante 4 h. Después de que la mezcla se hubiera enfriado hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo. La solución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico y se evaporaron para dar 2,91 g del compuesto del epígrafe, que se usó sin purificación adicional. $R_t = 2,34$ min (Método A). Masa detectada: 216,0/218,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

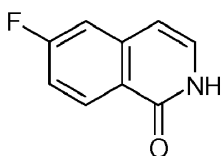
Ejemplo preparativo; 7-Cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (7)



- 10 Se disolvieron 41,13 g (190,4 mmol) de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6) en 670 ml de ácido acético. Después de la adición de 148,8 g (1,90 mol) de acetato amónico, la solución se agitó a 100°C . Después de 3 h, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, la capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad.
- 15 El producto en bruto se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar 14,85 g del producto deseado. Se podían obtener otros 4,5 g con la evaporación y la cromatografía en gel de sílice de las aguas madres.

El precipitado se filtró y se secó para dar 9,91 g del compuesto del epígrafe. $R_t = 1,33$ min (Método B). Masa detectada: 198,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 20 Ejemplo preparativo; 6-Fluoro-isoquinolinona (8)



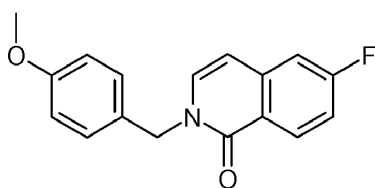
- 25 Se añadieron en porciones 4,8 ml (90,3 mmol, 1,5 eq.) de cloruro de tionilo a una solución de 10 g (60,2 mmol) de ácido 3-fluorocinámico en 44 ml de cloroformo y 1 ml de DMF. La reacción se calentó hasta reflujo durante 2,5 h. A continuación, los disolventes se destilaron para dar 11,4 g del cloruro de ácido en crudo, que se usó sin purificación adicional.

- 30 El cloruro de ácido se disolvió en 45 ml de acetona. A 0°C , se añadieron en porciones 8,03 g (123,5 mmol, 2 eq.) de NaN_3 . A continuación, se añadieron 41 ml de agua mientras la temperatura se mantenía por debajo de 5°C . La reacción se agitó durante otras 1,5 h. A continuación, se añadieron 55 ml de cloroformo. La mezcla se lavó con 80 ml de agua seguido por 40 ml de salmuera. Después del secado sobre Na_2SO_4 y la filtración, se añadieron 14 ml de éter difenílico y la mayoría del cloroformo se retiró a vacío (sin calentamiento). Se debe evitar una retirada total del cloroformo.

- 35 La solución que contenía la azida, éter difenílico y el cloroformo restante se añadió gota a gota a 260°C en 15 minutos a una solución de 10 ml de tributilamina en 97 ml de éter difenílico. Se puede observar una reacción vigorosa durante la adición. La reacción se agitó durante otros 20 minutos a 260°C . Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 270 ml de n-heptano. El producto precipitado se separó por filtración y se lavó con éter para dar 5,65 g del compuesto del epígrafe. MS (DCI) Masa detectada: 164,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

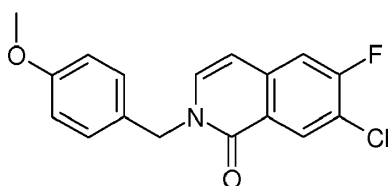
Ejemplo preparativo; 6-Fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (9)

- 40



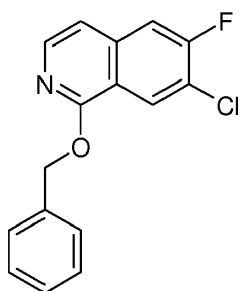
5 Se añadieron 169 μ l (1,24 mmol, 1,1 eq) de cloruro de p-metoxibencilo a una suspensión de 200 mg (1,13 mmol) de 6-fluoro-isoquinolinona (8) y 368 mg (1,36 mmol, 1,2 eq) de Cs_2CO_3 en 3 ml de DMF. La mezcla se agitó durante 2 h y a continuación se vertió sobre hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 300 mg del compuesto del epígrafe. $R_t = 1,76$ min (Método B). Masa detectada: 284,14 ($M+H^+$).

Ejemplo preparativo; 7-Cloro-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (10)



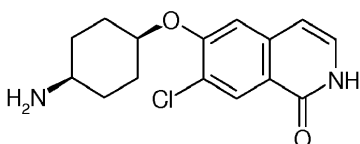
10 Partiendo de 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (7), se preparó el compuesto del epígrafe siguiendo el protocolo descrito para la 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (9). $R_t = 1,66$ min (Método C). Masa detectada: 318,3 ($M+H^+$).

Ejemplo preparativo; 1-Benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (11)



15 Se disolvieron 14,74 g (74,6 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (7) en 150 ml de tolueno. Después de la adición de 30,86 g (111,9 mmol) de carbonato de plata y 15,31 g (89,5 mmol) de bromuro de bencilo, la mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, se secó con sulfato magnésico y se evaporó. La purificación final mediante HPLC preparativa daba 11,63 g del compuesto del epígrafe. $R_t = 2,51$ min (Método B). Masa detectada: 288,1/290,1 ($M+H^+$).

Ejemplo preparativo; 6-(*cis*-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (12)

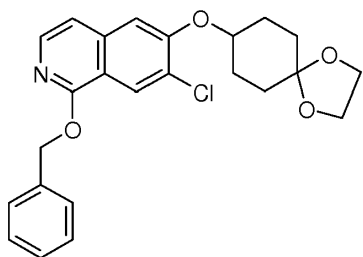


20 Se disolvieron 2,19 g (10,2 mmol) de éster terc-butílico de ácido *cis*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico en 20 ml de dimetilacetamida. Bajo atmósfera de argón, se añadieron 814 mg (20,4 mmol) de hidruro sódico (60%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió una solución de 2,0 g (9,26 mmol) de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6) en 5 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadieron 2,0 g (18,5 mmol) de alcohol bencilico y 740 mg (18,5 mmol) de hidruro sódico (60%). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y 30 minutos a 80°C para alcanzar una conversión completa. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con. Después de secar sobre sulfato magnésico, la capa orgánica se evaporó, para proporcionar 4,44 g del producto intermedio éster terc-

25

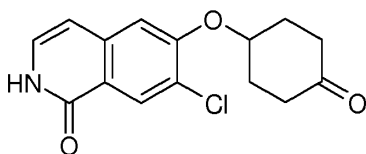
5 butílico de ácido *cis*-[4-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-ilo)-ciclohexil]-carbámico en bruto. El producto intermedio se disolvió en metanol y se trató con HCl 2 N a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 d, la mezcla de reacción se ajustó hasta pH alcalino mediante la adición de hidróxido sódico. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se agitó en etanol. La filtración y la evaporación del filtrado daban un material sólido, que se purificó mediante HPLC preparativa. El trifluoroacetato obtenido se disolvió en HCl 2 N. La liofilización final daba 433 mg del compuesto del epígrafe como hidrocloreuro. $R_t = 0,89$ min (Método B). Masa detectada: 293,2/295,2 (M+H⁺).

Ejemplo preparativo; 1-Benciloxi-7-cloro-6-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilo)-isoquinolina (13)



10 Se disolvieron 1,26 g (8,34 mmol) de dioxaspiro[4,5]decan-8-ol en 50 ml de dimetilacetamida y se añadieron 695,2 mg (17,4 mmol) de hidruro sódico (60%). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de 2,0 g (6,95 mmol) de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (11) en 50 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó a temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato magnésico y se evaporó, lo que daba 3,30 g del producto en bruto, que se usó sin purificación adicional. $R_t = 2,05$ min (Método C).
15 Masa detectada: 426,5 (M+H⁺).

Ejemplo preparativo; 7-Cloro-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (14)



20 Se agitaron 3,30 g de 1-benciloxi-7-cloro-6-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilo)-isoquinolina (13, producto en bruto) en 30 ml de HCl 6 N/acetona (1:2) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió sobre solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato magnésico y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa. $R_t = 1,34$ min (Método B). Masa detectada: 292,0 (M+H⁺).

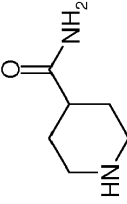
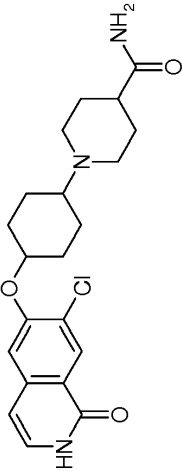
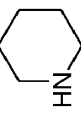
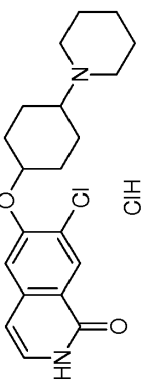
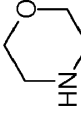
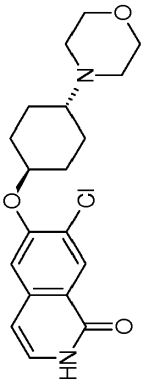
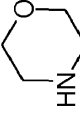
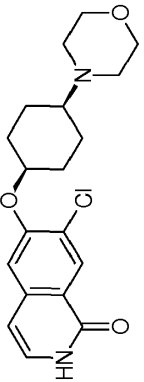

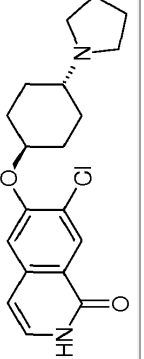

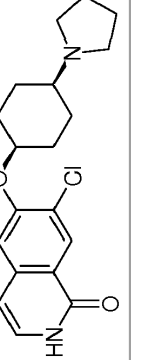
25 Partiendo de 7-cloro-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (14), se sintetizaron los siguientes compuestos como hidrocloreuros análogamente al procedimiento general descrito posteriormente:

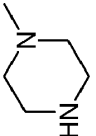
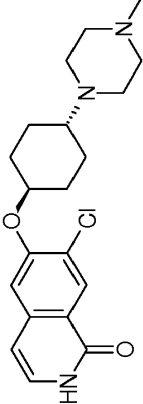
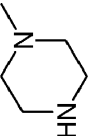
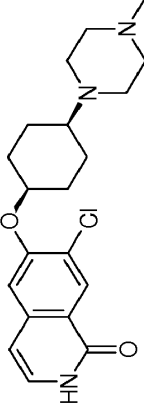
Procedimiento general para la reacción de aminación reductiva:

30 Se disolvieron 0,46 mmol de una amina adecuada en 10 ml de metanol. Después de la adición de tamices moleculares de 4 Å, 92,3 mg (0,57 mmol) de trietilamina, 273,8 mg (4,56 mmol) de ácido acético y 0,57 mmol de la cetona (14), se añadió gota a gota una solución de 86,0 mg (1,37 mmol) de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se alcanzaba la conversión completa. En algunos casos, era necesario calentar la mezcla hasta 70°C para alcanzar la conversión completa. Para el aislamiento de los productos, la solución se filtró y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaOH 1 N y solución saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato magnésico y se evaporó. Los productos mono- o bisalquilados, si se obtenían, se purificaron mediante HPLC preparativa o se precipitaron en HCl metanólico.

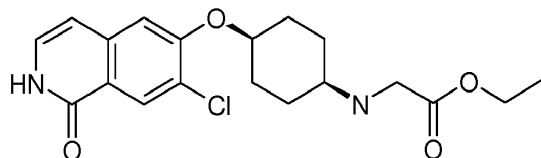
35 Los trifluoroacetatos obtenidos se agitaron en HCl 2 N/metanol, se evaporaron, se disolvieron en agua y se criodesecaron para dar los productos deseados como hidrocloreuros. Los productos protegidos con Boc se desprotegeron durante la evaporación de las fracciones de producto de HPLC, que contenían 0,1% de TFA, o durante la posterior agitación en HCl 2 N/metanol. Véase la Tabla 1

Tabla 1

Ejemplo	Amina	Producto	Nota	Nombre químico	[M+H ⁺] [g/mol]	R _f / [min]	Método
15 preparativo			mezcla <i>cis/trans</i>	Amida de ácido 1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-piperidino-4-carboxílico	404,1	0,92	B
16			mezcla <i>cis/trans</i>	7-Cloro-6-(4-piperidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	361,1	1,08	B
17			isómero <i>trans</i> aislado al agitar el producto en bruto de la aminac. red. con HCl 2 N. La filtración del precipitado daba isómero <i>trans</i> puro.	7-Cloro-6-(4-morfolin-4-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	1,07	B
18			Las aguas madres procedentes del ejemplo 17 se purificaron mediante HPLC prep., con lo que se obtenía una relación 2:1 (<i>cis:trans</i>).	7-Cloro-6-(4-morfolin-4-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	363,1	0,95	B
19			isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> separados mediante HPLC prep.; isómero <i>trans</i> obtenido con aprox. 80% de pureza.	7-Cloro-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	347,1	1,02	B
20			isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> separados mediante HPLC prep.; isómero <i>cis</i> obtenido con >95% de pureza.	7-Cloro-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	347,1	0,97	B

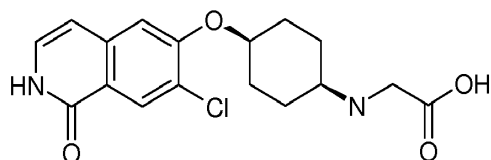
Ejemplo preparativos	Amina	Producto	Nota	Nombre químico	[M+H ⁺]/ [g/mol]	R _t / [min]	Método
21			isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> separados mediante HPLC prep.; isómero <i>trans</i> obtenido con aprox. 80% de pureza.	7-Cloro-6-[4-(4-metilpiperacín-1-il)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	376,2	0,81	B
22			isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> separados mediante HPLC prep.; isómero <i>cis</i> obtenido con aprox. 75% de pureza.	7-Cloro-6-[4-(4-metilpiperacín-1-il)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	376,1	0,82	B

Éster etílico de ácido [4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-*cis*-ciclohexilamino]-acético (23)



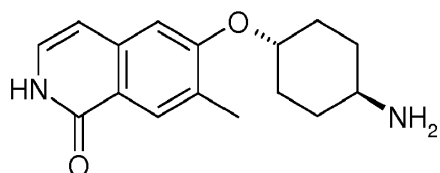
5 Se disolvieron 300 mg (0,91 mmol) de 6-*cis*-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (12) en 20 ml de metanol y se trataron con 258 mg (1,14 mmol) de éster etílico de ácido glioxílico siguiendo el método general para reacciones de aminación reductiva. Para alcanzar una conversión completa, se añadieron en porciones 5,0 equivalentes de éster de ácido glioxílico y 0,5 equivalentes de cianoborohidruro sódico a lo largo de 34 h y la temperatura se incrementó hasta 60°C después de 5 h de tiempo de reacción hasta que la reacción llegaba a la finalización. Después de la filtración, la solución de reacción se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaOH 1 N y solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto en bruto así
10 obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. R_t = 0,81 min (Método C). Masa detectada: 365,4 (M+H⁺, éster metílico, debido a que se usaba metanol como disolvente), 0,87 min. (Método C). Masa detectada: 379,4 (M+H⁺, éster etílico, compuesto del epígrafe).

Ejemplo preparativo: Ácido [4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-*cis*-ciclohexilamino]-acético (24)



15 Se disolvieron 185 mg de éster etílico de ácido [4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-*cis*-ciclohexilamino]-acético (23, producto en bruto) en 2 ml de metanol. Después de 2 ml de solución de NaCO₃ 2 N, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, lo que aporta el compuesto del epígrafe como trifluoroacetato. R_t = 0,91 min (Método B). Masa detectada: 351,3 (M+H⁺).

20 Ejemplo preparativo: 6-(*trans*-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (25)



a) 6-Fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

25 Posteriormente, se añadieron a 0°C a una solución de 10,0 g (55,5 mmol) de ácido 3-fluoro-4-metil-cinámico en 80 ml de acetona 6,74 g (66,6 mmol) de trietilamina en 10 ml de acetona seguido por 7,83 g (72,2 mmol) de cloroformiato de etilo. Después de agitar durante 2 h a de 0 a 5°C, se añadió una solución de 4,0 g (61,1 mmol) de azida sódica en 9,5 ml de agua. Después de agitar durante 1 h adicional, la mezcla de reacción se vertió sobre 200 ml de agua de hielo y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se añadieron 40 ml de éter difenílico y el cloroformo se retiró cuidadosamente a vacío. A continuación, el residuo se añadió gota a gota a 50 ml de éter difenílico, que se había precalentado hasta 245°C. Después de la adición
30 completa, se agitó durante otra 1 h a 230 - 250°C. Después de enfriar hasta 150°C, la mezcla de reacción se vertió en 270 ml de heptano y después de enfriar adicionalmente en un baño de hielo el producto precipitado se filtró mediante succión y se obtuvieron 4,1 g de 6-fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

b) 6-Fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

35 Se añadieron 20,2 g (62,1 mmol) de carbonato de cesio y a continuación 8,92 g (56,9 mmol) de cloruro de 4-metoxibencilo a una solución de 9,17 g (51,8 mmol) de 6-fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona en 80 ml de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos la mezcla de reacción se vertió en 600 ml de agua, se agitó durante 1 h y a continuación el producto precipitado se aisló mediante succión. A partir de las aguas

madres, se aisló producto adicional mediante cromatografía con heptano/acetato de etilo (80:20). Los productos combinados se recrystalizaron en acetato de etilo y se obtuvieron 8,39 g de 6-fluoro-2-(4-metoxibencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

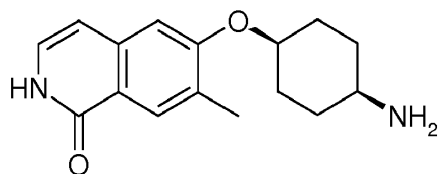
c) 6-(*trans*-4-Amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

- 5 Se añadieron 1,95 g (48,77 mmol) de hidruro sódico (60%) a una solución de 1,48 g (9,75 mmol) de hidrocloreto de *trans*-4-aminociclohexanol en 20 ml de dimetilacetamida y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Posteriormente, se añadieron 2,90 g (9,75 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona en 30 ml de dimetilacetamida y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla se vertió en 300 ml de agua de hielo y el producto en bruto precipitado se purificó mediante cromatografía. En primer lugar, la materia prima restante se eluyó con acetato de etilo/heptano (2:1) y finalmente el producto deseado se eluyó mediante metanol puro dando 1,98 g de 6-(*trans*-4-amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

d) 6-(*trans*-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (25)

- 15 Se calentaron durante 2 h en un horno de microondas a 150°C 2,64 g (6,7 mmol) de 6-(*trans*-4-amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona y 15,3 g (134,5 mmol) de ácido trifluoroacético. A continuación, el ácido trifluoroacético en exceso se separó por destilación a vacío y el residuo se diluyó con 130 ml de ácido clorhídrico 1 M. La fase acuosa se lavó con diclorometano 3 veces y a continuación se criodesecó para dar el hidrocloreto, que se recrystalizó en isopropanol. Esto proporcionaba 1,1 g de 6-(*trans*-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (25) como hidrocloreto. $R_t = 0,92$ min (Método B). Masa detectada: 273,22 (M+H⁺).

20 Ejemplo preparativo: 6-(*cis*-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (26)



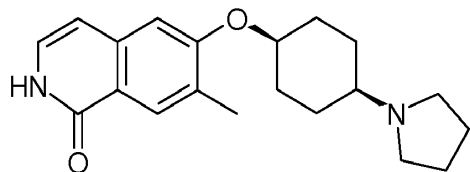
a) *cis*-4-Aminociclohexanol

- 25 Se añadieron lentamente a 0°C 34,5 g (0,318 mol) de hipoclorito de terc.-butilo a una solución de 30,0 g (0,265 mol) de oxima de ciclohexanona en 300 ml de diclorometano y 38 ml de etanol. La solución azul oscuro resultante se enfrió hasta -20°C y a continuación se añadieron 31,9 g (0,398 mol) de 1,3-ciclohexadieno y la mezcla se almacenó en un congelador a 5°C durante 2 días hasta que hubo desaparecido el color azul. La mezcla de reacción se concentró hasta 50% de su volumen y a continuación se añadieron lentamente 600 ml de éter dietílico. Después de agitar durante la noche, el precipitado resultante se aisló mediante succión para dar 29,0 g de 2-oxa-3-aza-biciclo[2,2.2]oct-5-eno como hidrocloreto. 5,0 g (0,045 mol) de este material se hidrogenaron con 3,0 g (0,013 mol) de óxido de platino a una presión de hidrógeno de 2 bar. Después de 7 h, el catalizador se separó por filtración y se añadió una solución de 20 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Después de la evaporación, el residuo se recrystalizó en 30 ml de isopropanol dando 3,1 g de *cis*-4-aminociclohexanol como hidrocloreto.

b) 6-(*cis*-4-Aminociclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (26)

- 35 A partir de 2,55 g (16,8 mmol) de hidrocloreto de *cis*-4-aminociclohexanol y 5,0 g (16,8 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (25, etapa b) se prepararon 0,98 g de hidrocloreto de 6-(*cis*-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona como se describe en el ejemplo 25 (etapas c y d). $R_t = 0,99$ min (Método B). Masa detectada: 273,18 (M+H⁺).

7-Metil-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (27)



a) 2-(4-Metoxi-bencil)-7-metil-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

5 Se añadieron gota a gota 0,24 g (1,1 mmol) de 1,4-dibromobutano a una solución de 0,4 g (1 mmol) de 6-(*cis*-4-amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (26, etapa b), 0,31 g (2 mmol) de yoduro sódico y 0,35 g (2,5 mmol) de carbonato potásico en 40 ml de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después del secado y la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 182 mg de 2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

10 b) 7-Metil-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (27)

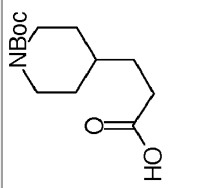
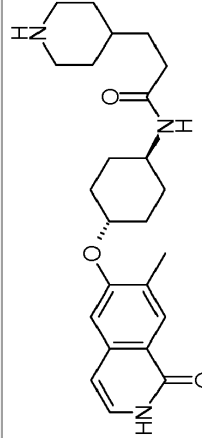
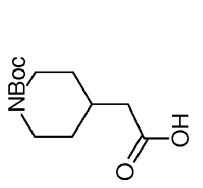
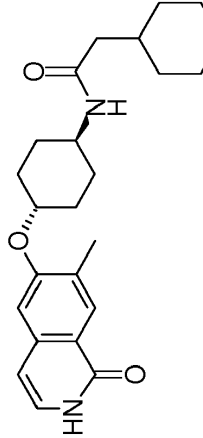
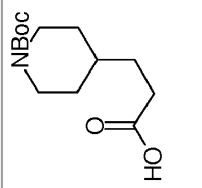
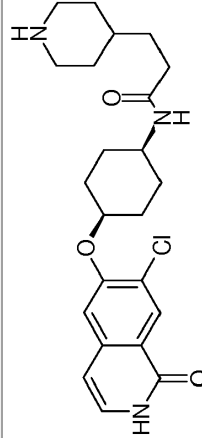
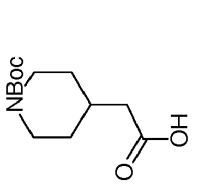
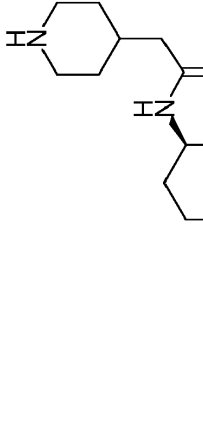
Se calentaron 180 mg (0,4 mmol) de 2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona con 0,9 g de ácido trifluoroacético en un horno de microondas a 150°C. Después del tratamiento acuoso, se obtuvieron 58 mg de 7-metil-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona como hidrocloreto. $R_t = 1,07$ min (Método B). Masa detectada: 327,2 ($M+H^+$).

15 Procedimiento general para la formación de amidas:

20 Se suspendieron 0,6 mmol de una amina adecuada (como hidrocloreto) en 7,5 ml de DMF seca. Después de enfriar hasta 0°C, se añadieron 0,6 mmol de trietilamina y 0,6 mmol de O-(tetrafluoroborato de (etoxicarbonil)cianometilnamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio). Esta solución se añadió a una solución del ácido carboxílico correspondiente (0,6 mmol) y 1 eq. de trietilamina en 7,5 ml de DMF. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El avance de la reacción se comprobó mediante HPLC y, si fuera necesario, se añadió un equivalente adicional de TOTU y trietilamina. La mezcla se evaporó, el producto en bruto se recogió en acetato de etilo y se filtró sobre celita, y el disolvente se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

25 El producto resultante se disolvió en 10 ml de diclorometano y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se evaporó, se recogió en HCl 1 M y se liofilizó. La disolución doble final del producto en bruto en agua, seguida por liofilización, daba el producto deseado como el hidrocloreto.

Tabla 2

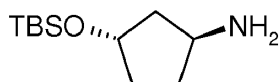
Ejemplo	Amina	Aldehído	Producto	[M+H] ⁺	R _t [min]	Método	Nombre Químico
28	25			412,4	1,07	B	N-[4-(7-Metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)- <i>trans</i> -ciclohexil]-3-piperidin-4-il-propionamida
29	25			397,2	1,01	B	N-[4-(7-Metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)- <i>trans</i> -ciclohexil]-2-piperidin-4-il-acetamida
30	12			432,2	1,06	B	N-[4-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)- <i>cis</i> -ciclohexil]-3-piperidin-4-il-propionamida
31	12			418,3	1,02	B	N-[4-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)- <i>cis</i> -ciclohexil]-2-piperidin-4-il-acetamida

Ejemplo preparativo; (1R,3S)-3-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-ciclopentanol (32)



5 Una solución de 2,0 g (9,33 mmol) de (1S,4R)-4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopent-2-enol (Curran, y cols. Tetrahedron 1997, 53, 1983-2004) en 10 ml de acetato de etilo se trató con 66 mg de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono activado y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó a vacío para dar 2,0 g del compuesto del epígrafe (32). $R_t = 1,72$ min (Método C). Masa detectada: 217,2 ($M+H^+$).

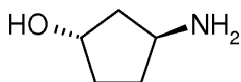
Ejemplo preparativo; (1S,3S)-3-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-ciclopentilamina (33)



10 Se disolvieron 720 mg (3,33 mmol) de (1R,3S)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentanol (32) y 2,18 g (8,32 mmol) de trifenilfosfina en 15 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron hasta -20°C . A continuación, se añadieron gota a gota 1,05 ml (6,65 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y, después de 3 min, 717 μl (3,33 mmol) de difenilfosforilazida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron éter dietílico y solución saturada de cloruro sódico y la fase acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron.

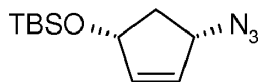
15 El producto en bruto se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 1,47 g (1,80 mmol) de trifenilfosfina sobre poliestireno (1,2 mmol/g). Después de la adición de 2 ml de agua, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción fuera completa. La resina se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El producto obtenido, 256 mg del compuesto del epígrafe (33), era suficientemente puro para una conversión adicional. $R_t = 1,11$ min (Método C). Masa detectada: 216,2 ($M+H^+$).

Ejemplo preparativo; (1S,3S)-3-Amino-ciclopentanol (34)



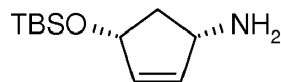
25 Se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 2 N a una solución de 95 mg (0,44 mmol) de (1S,3S)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentilamina (33) en 1 ml de 2-propanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se alcanzaba la conversión completa. La mezcla de reacción se lavó tres veces con éter dietílico, la fase acuosa se concentró a vacío y se liofilizó. El residuo se recogió en agua y se liofilizó de nuevo, para dar 68 mg de (1S,3S)-3-amino-ciclopentanol (34) como hidrocloreuro. $R_t = 0,13$ min (Método C). Masa detectada: 102,3 ($M+H^+$).

Ejemplo preparativo; ((1R,4S)-4-Azido-ciclopent-2-enilo)-*tert*-butil-dimetil-silano (35)



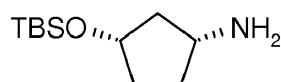
30 El compuesto del epígrafe se preparó al combinar una solución de 630 mg (2,46 mmol) de éster (1S,4R)-4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopent-2-enílico de ácido acético [sintetizado mediante la silylación de éster (1S,4R)-4-hidroxi-ciclopent-2-enílico de ácido acético disponible comercialmente (Curran, y cols. Tetrahedron 1997, 53, 1983-2004)] en 6 ml de tetrahidrofurano con una solución de 320 mg (4,91 mmol) de azida sódica en 1,3 ml de agua. Se añadió a esta mezcla bifásica una solución de 112 mg (0,12 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 258 mg (0,98 mmol) de trifenilfosfina en 2 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 6 h, cuando la reacción era completa. Se añadió solución saturada de cloruro sódico y la fase acuosa se extrajo repetidamente con éter. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 475 mg del compuesto del epígrafe (35). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta = 0,09$ (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 1,49 (dt, $J = 3,9, 14,0$ Hz, 1 H), 2,69 (dt, $J = 7,4, 14,1$ Hz, 1 H), 4,22-4,26 (m, 1 H), 4,75-4,79 (m, 1 H), 5,92-5,95 (m, 1 H), 6,05 (dt, $J = 1,8, 5,4$ Hz, 1 H)

Ejemplo preparativo; (1S,4R)-4-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-ciclopent-2-enilamina (36)



- 5 Se disolvieron 934 mg (3,90 mmol) de ((1R,4S)-4-azido-ciclopent-2-enilo)-*tert*-butil-dimetil-silano (35) en 16 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 1,13 g (4,29 mmol) de trifenilfosfina. Después de la adición de 2 ml de agua, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, hasta que la reacción fuera completa. Se añadió solución saturada de cloruro sódico, las capas se separaron y la capa orgánica se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 890 mg del compuesto del epígrafe (36). $R_t = 1,02$ min (Método C). Masa detectada: 214,3 ($M+H^+$).

10 Ejemplo preparativo; (1R,3S)-3-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-ciclopentilamina (37)



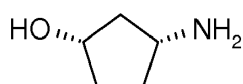
Método A

- 15 Se añadieron 60 mg de paladio al 5% sobre carbono activado a una solución de 135 mg (0,56 mmol) de ((1R,4S)-4-azido-ciclopent-2-enilo)-*tert*-butil-dimetil-silano (35) en 2 ml de metanol y la suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 98 mg del compuesto del epígrafe (37). $R_t = 1,15$ min (Método C). Masa detectada: 216,3 ($M+H^+$).

Método B

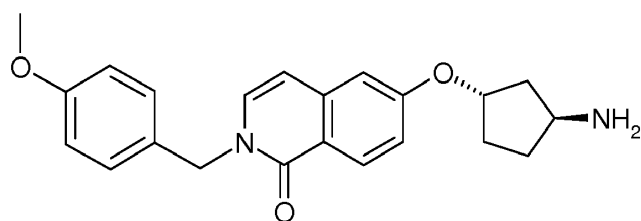
- 20 Una solución de 330 mg (1,55 mmol) de (1S,4R)-4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopent-2-enilamina (36) en 4 ml de etanol se trató con 164 mg de paladio al 5% sobre carbono activado y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 5 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó para dar 227 mg del compuesto del epígrafe (37) con pureza suficiente para una conversión adicional.

Ejemplo preparativo; (1S,3R)-3-Amino-ciclopentanol (38)



- 25 Partiendo de 486 mg (2,26 mmol) de (1R,3S)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-ciclopentilamina (37), se sintetizaron 229 mg del compuesto del epígrafe como hidrocloreto siguiendo el protocolo descrito para el (1S,3S)-3-amino-ciclopentanol (34). $R_t = 0,14$ min (Método C). Masa detectada: 102,3 ($M+H^+$).

Ejemplo preparativo: 2-(4-Metoxi-bencil)-6-((1S,3S)-3-amino-ciclopentilo)-2H-isoquinolin-1-ona (39)



- 30 Se suspendieron 106 mg (4,20 mmol) de hidruro sódico (95%) en 3 ml de dimetilacetamida y se añadieron gota a gota 193 mg (1,40 mmol) de (1S,3S)-3-amino-ciclopentanol (34), disueltos en 1 ml de dimetilacetamida. Después de 1 h, se añadieron 402 mg (1,42 mmol) de 2-(4-metoxi-bencil)-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (9), disueltos en otros 3 ml de dimetilacetamida. La mezcla de reacción se agitó a 80°C hasta que la reacción fuera completa. La mezcla se vertió en agua, se extrajo tres veces con una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron. Se añadió agua y el producto en bruto se sometió a liofilización para retirar los restos de
- 35

ES 2 625 266 T3

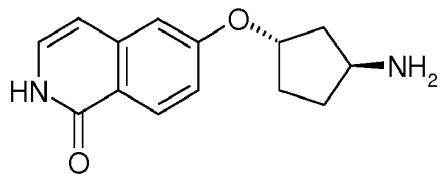
dimetilacetamida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 250 mg del compuesto del epígrafe (39). $R_t = 1,20$ min (Método E). Masa detectada: 365,2 (M+H⁺).

5 Los tres productos siguientes se obtuvieron mediante el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 39 usando las 2-(4-metoxi-bencil)-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-onas y los 3-amino-ciclopentanoles correspondientes. (Tabla 3)

Tabla 3

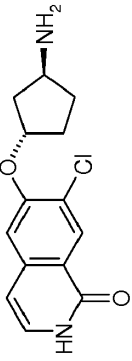
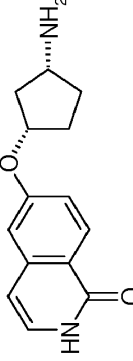
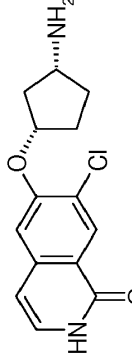
Ejemplo preparativo	Isoquinolinona	Amina	Producto	Nombre Químico	[M+H] ⁺	R _f [min]	Método
40	10	34		2-(4-Metoxi-bencil)-6-((1S,3S)-3-amino-ciclopentiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	399,1	1,32	E
41	9	38		2-(4-Metoxi-bencil)-6-((1S,3R)-3-amino-ciclopentiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	365,2	1,23	E
42	10	38		2-(4-Metoxi-bencil)-6-((1S,3R)-3-amino-ciclopentiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	399,1	1,25	E

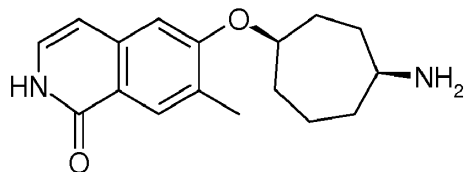
Ejemplo preparativo; 6-((1S,3S)-3-Amino-ciclopentiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (43)



- 5 Se disolvieron 125 mg (0,34 mmol) de 2-(4-metoxi-bencil)-6-((1S,3S)-3-amino-ciclopentiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (39) en 1 ml de TFA y se calentaron en un horno de microondas a 150°C durante 3 h. Se añadió metanol y la mezcla de reacción se evaporó. La solución se recogió en HCl 1 N y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se extrajeron con HCl 1 N dos veces y las capas de HCl combinadas se liofilizaron. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó de nuevo para dar 42 mg de 6-((1S,3S)-3-amino-ciclopentiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (43) como hidrocloreuro. $R_t = 0,86$ min (Método E). Masa detectada: 245,1 ($M+H^+$).
- 10 Los tres productos siguientes se obtuvieron como hidrocloreuros mediante el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 43 partiendo de las 2-(4-metoxi-bencil)- 2H-isoquinolin-1-onas correspondientes (Tabla 4)

Tabla 4

Ejemplos preparativos	Comp. partida.	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _f [min]	Método
44	40		6-((1S,3S)-3-Amino-ciclo-pentiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	279,1	1,00	F
45	41		6-((1S,3R)-3-Amino-ciclo-pentiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	245,2	0,64	C
46	42		6-((1S,3R)-3-Amino-ciclo-pentiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	279,1	0,90	E

6-(*cis*-4-Amino-cicloheptiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (47)a) *cis*-4-Amino-cicloheptanol

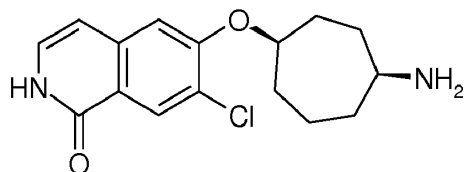
5 Se añadieron lentamente a 0°C 19,4 g (0,178 mol) de hipoclorito de terc-butilo a una solución de 16,8 g (0,149 mol) de oxima de ciclohexanona en 240 ml de cloruro de metileno. La solución azul oscuro resultante se enfrió hasta -20°C y a continuación se añadieron 30 ml de etanol y 20,0 g (0,212 mol) de 1,3-cicloheptadieno y la mezcla se almacenó en un congelador a 5°C durante 2 días hasta que el color azul hubo desaparecido. La mezcla de reacción se añadió a 30 ml de isopropanol y a continuación 300 ml de éter dietílico y, después de agitar durante 3 h, el precipitado resultante se aisló mediante succión para dar 18,6 g de hidrocloreto de 6-oxa-7-aza-biciclo[3,2.2]non-8-eno. Se hidrogenaron 9,0 g (0,072 mol) de este material con paladio sobre carbono activado a 5 bar de hidrógeno. Después de la conversión completa, el catalizador se separó por filtración y se añadió una solución de 30 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Después de la evaporación, el residuo se cristalizó en 20 ml de isopropanol y 500 ml de éter dietílico dando 7,5 g de *cis*-4-amino-cicloheptanol como hidrocloreto.

b) 6-(*cis*-4-Amino-cicloheptiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

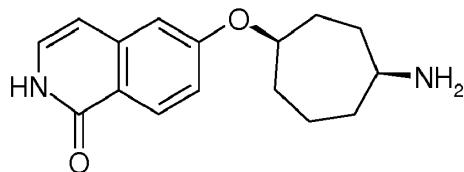
15 Una solución de 223 mg (1,35 mmol) de *cis*-4-amino-cicloheptanol en 5 ml de dimetilacetamida se agitó con 242 mg (8,1 mmol) de hidruro sódico al 80% durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de 0,4 g (1,35 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (25, etapa b) en 10 ml de dimetilacetamida. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 8 h, tiempo después del cual se añadieron 30% adicional de las cantidades originales de *cis*-4-amino-cicloheptanol e hidruro sódico. Después de 8 h más a 80°C, la mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con diclorometano. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía con diclorometano/metanol (100:0 - 97:3) aportaba 134 mg de 6-(*cis*-4-amino-cicloheptiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

c) 6-(*cis*-4-Amino-cicloheptiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (47)

25 Se disolvieron 130 mg (0,32 mmol) de 6-(*cis*-4-amino-cicloheptiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona en 730 mg (6,4 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se calentó durante 2 h en un horno de microondas a 150°C. A continuación, el ácido trifluoroacético en exceso se destiló a vacío y el residuo se diluyó con agua y la solución se alcalinizó. Después de la extracción con diclorometano, el secado sobre sulfato magnésico y la evaporación, se obtuvieron 24 mg de 6-(*cis*-4-amino-cicloheptiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (47). $R_t = 0,96$ min (Método B). Masa detectada: 287,3 ($M+H^+$).

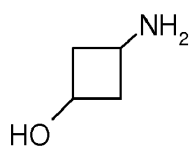
30 7-Cloro-6-(*cis*-4-Amino-cicloheptiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (48)

35 El producto del epígrafe se obtuvo como hidrocloreto de un modo similar al descrito para la síntesis de 6-(*cis*-4-amino-cicloheptiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (47), usando hidrocloreto de *cis*-4-amino-cicloheptanol (47, etapa a) y 7-cloro-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (10). $R_t = 1,05$ min (Método B). Masa detectada: 307,12 ($M+H^+$).

6-(*cis*-4-Amino-cicloheptiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (49)

El producto del epígrafe se obtuvo como hidrocloreuro de un modo similar al descrito para la síntesis de 6-(*cis*-4-amino-cicloheptiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (47), usando hidrocloreuro de *cis*-4-amino-cicloheptanol (47, etapa 5 a) y 6-fluoro-2-(4-metoxibencil)-2H-isoquinolin-1-ona (9). $R_t = 0,81$ min (Método C). Masa detectada: 273,2 (M+H⁺).

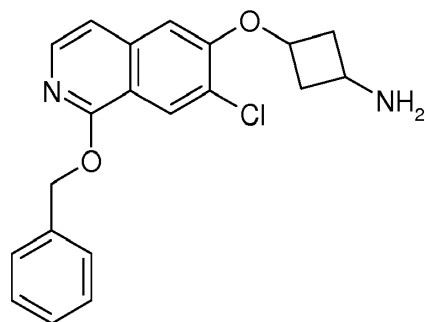
Ejemplo preparativo; 3-Amino-ciclobutanol (50)



Se añadieron en porciones 204 mg (5,40 mmol) de borohidruro sódico a una solución enfriada a 0°C de 2,00 g (10,8 mmol) de éster *tert*-butílico de ácido (3-oxo-ciclobutil)-carbámico en 20 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se alcanzaba la conversión completa. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se recogió en diclorometano y se trató con solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar éster *tert*-butílico de ácido (3-hidroxi-ciclobutil)-carbámico en bruto. $R_t = 0,76$ min (Método C). Masa detectada: 132,2 (M-*t*Bu+H⁺).

El alcohol en bruto se disolvió en 90 ml de diclorometano y se añadieron 11 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico 2 N, las fases se separaron y la fase acuosa se concentró a vacío. Después de disolver dos veces el residuo en agua y la posterior liofilización, se aislaron 980 mg del compuesto del epígrafe 50 como hidrocloreuro como una mezcla de diastereoisómeros. $R_t = 0,19$ min (Método C). Masa detectada: 88,35 (M+H⁺).

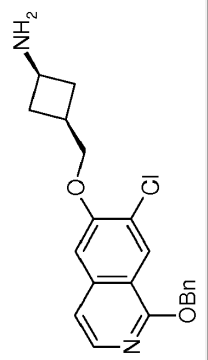
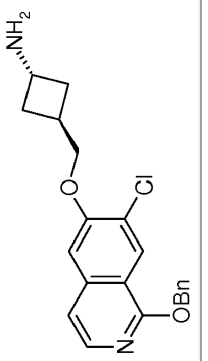
Ejemplo preparativo: 3-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclobutilamina (51)



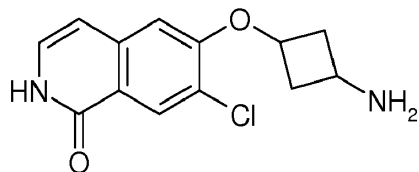
Se añadió una solución de 333 mg (3,82 mmol) de 3-amino-ciclobutanol (50) en 8 ml de dimetilacetamida a una suspensión de 459 mg (11,5 mmol) de hidruro sódico (60%) en 16 ml de dimetilacetamida. Después de agitar durante 60 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de 1,00 g (3,48 mmol) de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (11) en 16 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó en primer lugar a temperatura ambiente, a continuación durante 2 h a 50°C hasta que la reacción llegara a la finalización. La reacción se desactivó mediante la adición de agua y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron, se añadió agua y el producto en bruto se sometió a liofilización para retirar los restos de dimetilacetamida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 377 mg del compuesto del epígrafe (51) como una mezcla de diastereoisómeros. $R_t = 0,85$ min (Método H). Masa detectada: 355,1 (M+H⁺).

Los dos productos siguientes se obtuvieron mediante el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 51 usando 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (11) y los (3-amino-ciclobutil)-metanoles correspondientes.

Tabla 5

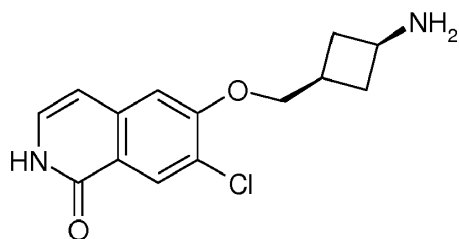
Ejemplo preparativo	Comp. partida	Producto	Nombre Químico	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
52	<i>cis</i> -(3-amino-ciclobutil)-metanol		<i>cis</i> -3-(1-Benciloxi-7-cloro-iso-quinolin-6-iloximetil)-ciclobutilamina	369,2	1,26	C
53	<i>trans</i> -(3-amino-ciclobutil)-metanol		<i>trans</i> -3-(1-Benciloxi-7-cloro-iso-quinolin-6-iloximetil)-ciclobutilamina	369,2	1,22	C

6-(3-Amino-ciclobutoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (54)

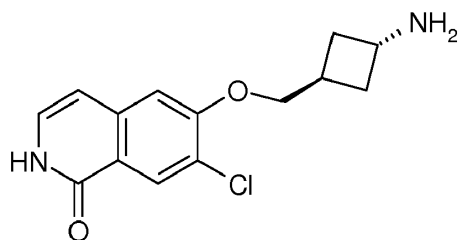


5 Una solución de 377 mg (1,06 mmol) de 3-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclobutilamina (51) en 8 ml de 2-propanol se trató con 8 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N y se agitó hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se evaporó, se liofilizó dos veces del agua y se recristalizó en 2-propanol. Se podían aislar 195 mg del compuesto del epígrafe como hidrocloreuro como una mezcla inseparable de diastereoisómeros. $R_t = 1,92$ min (Método G). Masa detectada: 265,1 ($M+H^+$).

10 Se puede acceder a los isómeros *cis* y *trans* puros como hidrocloreuros mediante el mismo procedimiento que se describe para la síntesis de 6-(3-amino-ciclobutoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (54) usando el correspondiente isómero *cis* o *trans* de 3-amino-ciclobutanol (50), respectivamente. Isómero *cis* (54a): $R_t = 1,85$ min (Método I). Masa detectada: 265,1 ($M+H^+$); isómero *trans* (54b): $R_t = 1,90$ min (Método I). Masa detectada: 265,1 ($M+H^+$).

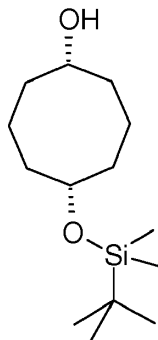
cis-6-(3-Amino-ciclobutilmetoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (55)

15 Partiendo de 756 mg (2,05 mmol) de *cis*-6-(3-amino-ciclobutilmetoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (52), se podían obtener 460 mg de *cis*-6-(3-amino-ciclobutilmetoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (55) como el hidrocloreuro según se describe para el compuesto 54. $R_t = 1,91$ min (Método I). Masa detectada: 279,1 ($M+H^+$).

trans-6-(3-Amino-ciclobutilmetoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (56)

20 Partiendo de 778 mg (2,11 mmol) de *trans*-6-(3-amino-ciclobutilmetoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (53), se podían obtener 353 mg de *trans*-6-(3-amino-ciclobutilmetoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (56) como el hidrocloreuro como se describe para el compuesto 54. $R_t = 1,87$ min (Método I). Masa detectada: 279,2 ($M+H^+$).

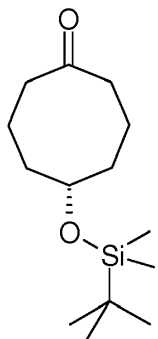
Ejemplo preparativo; *cis*-5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctanol (57)



5

Se añadieron a una solución de *cis*-1,5-ciclooctanodiol en 500 ml de THF 21,4 g (312 mmol) de imidazol, 34,5 g (229 mmol) de cloruro de t-butildimetilsililo y 10 mg de DMAP. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h antes de desactivar con agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico. La filtración y la evaporación bajo presión reducida daban el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo, 4:1) para dar 26,0 g del producto deseado como un aceite incoloro. $R_t = 3,00$ min (Método J). Masa detectada: 259,2 (M+H⁺).

Ejemplo preparativo; 5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctanona (58)



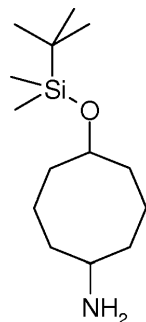
10

15

20

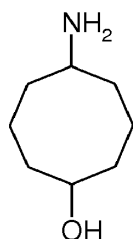
Una solución de 4,5 g (58 mmol) de dimetilsulfóxido en 25 ml de diclorometano se añadió gota a gota a una solución agitada de 3,7 g (29 mmol) de cloruro de oxalilo en 50 ml de diclorometano a -78°C. La solución se agitó durante 30 minutos a -78°C y a continuación se añadieron gota a gota 5,0 g (19,3 mmol) de *cis*-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctanol (57) en 30 ml de diclorometano manteniendo la temperatura a -78°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron gota a gota 9,8 g (97 mmol) de trietilamina y la temperatura se dejó calentar hasta -30°C. Se añadieron 50 ml adicionales de diclorometano y la solución se agitó durante 1 h a -30°C. Con agitación, se añadieron en porciones 300 ml de una solución saturada de cloruro amónico y a continuación la capa orgánica se separó. Después de lavar con solución de cloruro amónico adicional, la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó para dar 5,0 g del producto deseado como un aceite amarillo que se usó sin purificación. $R_t = 1,96$ min (Método C). Masa detectada: 257,3 (M+H⁺).

Ejemplo preparativo; 5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctilamina (59)



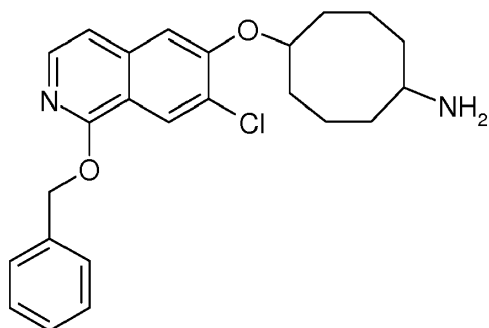
5 Se añadieron 11,0 g (38,6 mmol) de isopropóxido de titanio a una solución de 5,0 g (19,3 mmol) de 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctanona (58) en 48,3 ml (96,5 mmol) de una solución 2 M de amoníaco en etanol y se agitó durante 6 horas. Después de la adición de 1,1 g (29 mmol) de borohidruro sódico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se desactivó mediante la adición de 50 ml de una solución acuosa de amoníaco 2 M. Un precipitado blanco se retiró mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron para dar 4,5 g de 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctilamina (59) como una mezcla de diastereoisómeros como un aceite amarillo que se usó sin purificación. $R_t = 2,14$ min (Método J). Masa detectada: 258,2 ($M+H^+$).

Ejemplo preparativo; 5-Amino-ciclooctanol (60)



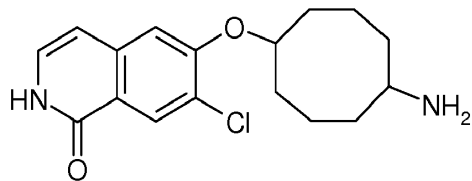
15 Se añadieron 35 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N a una solución de 3,5 g (13,6 mmol) de 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctilamina (59) en 35 ml de 2-propanol y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El isopropanol se retiró bajo presión reducida y la solución acuosa resultante se lavó con t-butil-metil-éter. Se obtuvieron 2,7 g de 5-amino-ciclooctanol (60) en bruto al criodesecar la capa acuosa como una mezcla diastereoisómera como hidrocloreuro que se usó sin purificación adicional. $R_t = 0,18$ min (Método C). Masa detectada: 144,2 ($M+H^+$).

20 Ejemplo preparativo: 5-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclooctilamina (61)



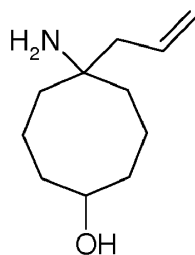
25 Se sintetizaron 1,3 g del compuesto del epígrafe partiendo de 0,8 g (2,78 mmol) de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (11), 417 mg (14,4 mmol) de hidruro sódico (60%) y 0,63 g (3,5 mmol) de 5-amino-ciclooctanol (60), siguiendo el protocolo descrito para la 3-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclobutilamina (51). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso-100:7:0,75) daba 0,35 g del producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros. $R_t = 1,41$ min (Método C). Masa detectada: 413,1 ($M+H^+$).

6-(5-Amino-ciclooctiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (62)



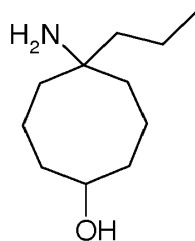
5 Partiendo de 0,22 g (0,54 mmol) de 5-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclooctilamina (61), se podían obtener 124 mg de 6-(5-amino-ciclooctiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (62) como el hidrocioruro usando el método descrito para la preparación del compuesto 54. $R_t = 1,85$ min (Método I). Masa detectada: 321,1 ($M+H^+$).

Ejemplo preparativo; 1-Alil-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctilamina (63)



10 Se añadieron gota a gota 1,7 ml (9,36 mmol) de 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolano a una solución de 1,5 g (5,85 mmol) de 5-(terc-butildimetilsililoxi)ciclooctanona en 8,4 ml (58,5 mmol) de amoníaco 7 N en metanol, previamente agitada durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Las materias volátiles se retiraron a vacío y el residuo se redisolvió en 100 ml de éter dietílico. A continuación, se añadieron gota a gota 100 ml de HCl acuoso 1 N y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 30 min. Las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con éter dietílico y el pH se ajustó hasta pH 9 mediante la adición de hidróxido sódico. A continuación, la suspensión se extrajo con una mezcla 3:1 de diclorometano y 2-propanol y los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío para proporcionar 0,89 g del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereoisómeros. $R_t = 0,44$ min, 0,49 min (Método C). Masa detectada: 184,3 ($M+H^+$).

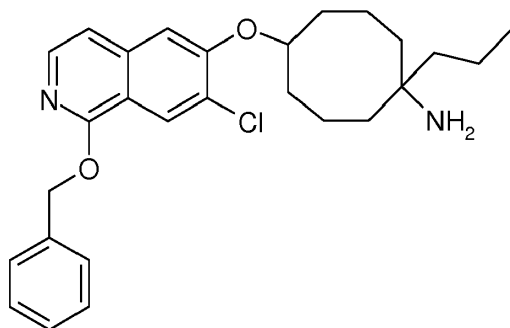
Ejemplo preparativo; 5-Amino-5-propil-ciclooctanol (64)



20 Una solución de 895 mg (4,88 mmol) de 1-alil-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctilamina (63) en 15 ml de metanol se trató con 52 mg de paladio al 10% sobre carbono activado y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó a vacío para dar 0,794 g del compuesto del epígrafe (64). $R_t = 0,56$ min, 0,62 min (Método C). Masa detectada: 186,3 ($M+H^+$).

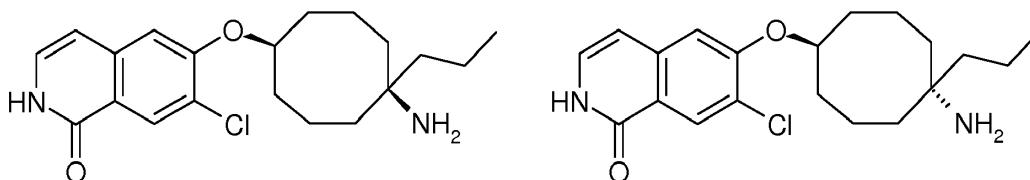
25

Ejemplo preparativo 5-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-propil-ciclooctilamina (65)



5 Se sintetizaron 572 mg del compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereoisómeros partiendo de 1,11 g (3,86 mmol) de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (11), 514 mg (12,9 mmol) de hidruro sódico (60%) y 794 mg (4,29 mmol) de 5-amino-5-propil-ciclooctanol (64), siguiendo el protocolo descrito para la 3-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclobutilamina (51). $R_t = 1,52$ min, 1,56 min (Método C). Masa detectada: 453,3 ($M+H^+$).

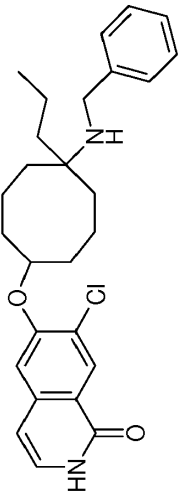
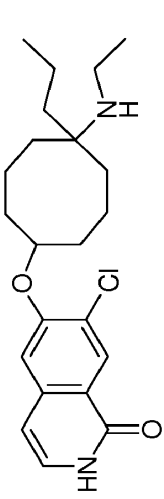
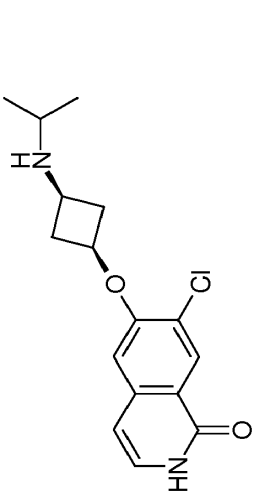
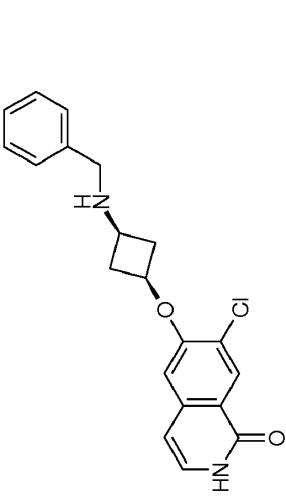
6-(*cis*-5-Amino-5-propil-ciclooctiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona y 6-(*trans*-5-amino-5-propil-ciclooctiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (66/67)

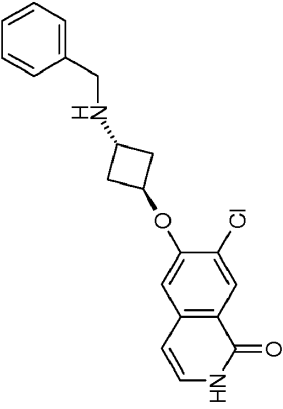


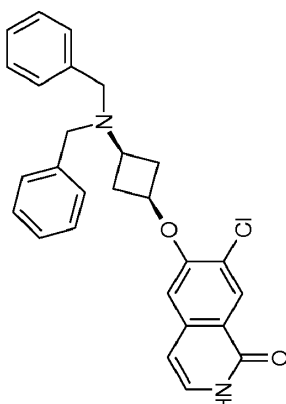
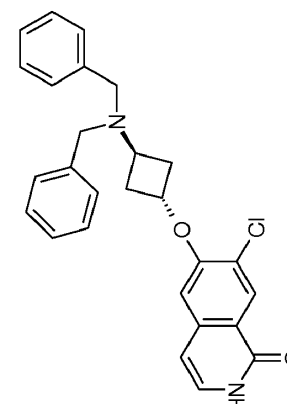
10 Partiendo de 396 mg (0,87 mmol) de 5-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-propil-ciclooctilamina (65), se podía obtener 6-(5-amino-5-propil-ciclooctiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona como el hidrocloreto usando el método descrito para la preparación del compuesto 54. Se obtuvieron 182 mg y 86 mg de los diastereoisómeros 66 y 67 puros, respectivamente, mediante la separación de la mezcla a través de HPLC preparativa y liofilización de los residuos en HCl 2 N y agua. Estereoisómero 1 (66): $R_t = 2,31$ min (Método I). Masa detectada: 363,2 ($M+H^+$), 346,2 ($M-NH_3+H^+$). Estereoisómero 2 (67): $R_t = 2,52$ min (Método G). Masa detectada: 363,2 ($M+H^+$), 346,2 ($M-NH_3+H^+$). La estereoquímica relativa de los dos derivados se asignó arbitrariamente.

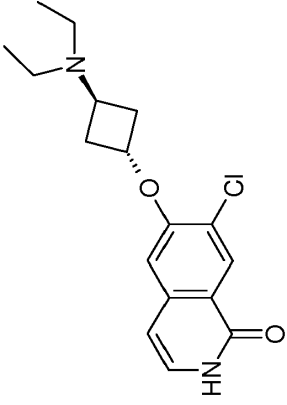
20 Los siguientes productos se obtuvieron como sus hidrocloreto mediante el procedimiento general para la reacción de aminación reductiva descrita para la síntesis de los compuestos 15-22 usando las isoquinolinonas y los aldehídos o cetonas correspondientes. (Tabla 6)

Tabla 6

Ejemplo	Compuesto de partida	Aldehído / cetona	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
68	66	benzaldehído		6-(5-Bencil-amino-5-propil-ciclooctiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	453,3	2,62	I
69	66	acetaldehído		7-Cloro-6-(5-etilamino-5-propil-ciclooctiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	391,3	1,06	C
70	54a	acetona		7-Cloro-6-(3-isopropilamino-ciclobutoxi)-2H-isoquinolin-1-ona	307,1	2,06	I
71	54a	benzaldehído		6-(3-cis-Bencilamino-ciclobutoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	355,1	2,40	I

Ejemplo	Compuesto de partida	Aldehído cetona	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
72	54b	benzaldehído		6-(3- <i>trans</i> -Bencilamino-ciclobutoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	355,1	2,43	I

Ejemplo preparativos	Compuesto de partida	Aldehído cefona	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
73	54a	Benzaldehído		7-Cloro-6-(3- <i>cis</i> -dibencilamino-ciclobutoxi)-2H-isoquinolin-1-ona	445,1	2,72	I
74	54b	Benzaldehído		7-Cloro-6-(3- <i>trans</i> -dibencilamino-ciclobutoxi)-2H-isoquinolin-1-ona	445,1	2,88	I

Ejemplo	Compuesto de partida	de Aldehído cetona	/ Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _t / [min]	Método
75	54b	Acetaldehído		7-Cloro-6-(3- <i>trans</i> -dietilamino-ciclobutoxi)-2H-isoquinolin-1-ona	321,1	2,14	I

Determinación de la inhibición de Rho cinasa

Para medir la inhibición de Rho-cinasa, se determinaron los valores de IC₅₀ según el siguiente protocolo:

- 5 Se adquirió ROCK II recombinante humana activa (residuos 11-552 de ROCK-II humana recombinante etiquetada con His6 N-terminal) de Upstate Ltd., Dundee, RU. El sustrato peptídico, fluoresceína-AKRRRLSSLRA-COOH, se obtuvo de JPT Peptide Technologies, Berlín, Alemania. El 5'-trifosfato de adenosina (ATP), la albúmina sérica bovina (BSA), el dimetilsulfóxido (DMSO), el ácido 4-(2-hidroxietil)piperacino-1-etanosulfónico (Hepes), el Brij-35 y el ditioneitol (DTT) se adquirieron de Sigma-Aldrich, Múnich, Alemania. El tris(hidroximetil)-aminometano (Tris), el cloruro magnésico, el NaOH, el HCl 1 M y el EDTA se obtuvieron de Merck Biosciences, Darmstadt, Alemania. El inhibidor de proteasa "completo" era de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.
- 10 Los compuestos de prueba se diluyeron hasta las concentraciones apropiadas en tampón 1 (25 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 5 mM de MgCl₂, 2 mM de DTT, 0,02% (p/v) de BSA y 3% de DMSO). La enzima ROCK II se diluyó hasta una concentración de 100 ng/ml en tampón 2 (25 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 5 mM de MgCl₂, 2 mM de DTT y 0,02% (p/v) de BSA). El sustrato peptídico y el ATP se diluyeron hasta concentraciones de 3 μM y 120 μM, respectivamente, en el tampón 2. 2 μl de la solución de compuesto se mezclaron con 2 μl de la enzima diluida en una placa de microvaloración de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Bio-ona, Frickenhausen, Alemania), y la reacción de la cinasa se inició mediante la adición de 2 μl de la solución que contenía sustrato peptídico y ATP. Después de 60 min de incubación a 32°C, la reacción se detuvo mediante la adición de 20 μl de una solución que contenía 100 mM de Hepes-NaOH, pH 7,4, 0,015% (v/v) de Brij-35, 45 mM de EDTA y 0,227% de reactivo de revestimiento del chip 1 (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). La fosforilación del péptido de sustrato se detectó a continuación en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como se describe por Pommereau y cols. (J. Biomol. Screening 2004, 9(5), 409-416). Las condiciones de separación eran como sigue: Presión -0,090 bar (-1,3 psi), voltaje aguas arriba -1562 V, voltaje aguas abajo -500 V, tiempo de toma de muestra 200 ms. Se efectuaron controles positivos (tampón 1 en lugar de compuesto) y controles negativos (tampón 1 en lugar del compuesto y tampón 2 en lugar de ROCK II) en paralelo en cada placa.
- 25 Los siguientes productos/compuestos se probaron en dicho ensayo al usar la respectiva forma (sal o base libre) obtenida en los ejemplos descritos anteriormente y se midieron las siguientes actividades .

Compuesto N°	pIC50
15*	+++++
16	+++++
17	+++++
18	+++++
19	+++++
20	+++++
21*	+++++
22*	+++++
24*	+++++
28	++++
29	++++
30	+++++
31	+++++
44*	+++++
45*	+++++
47	+++++
48	+++++
54	+++++
56	+++++

ES 2 625 266 T3

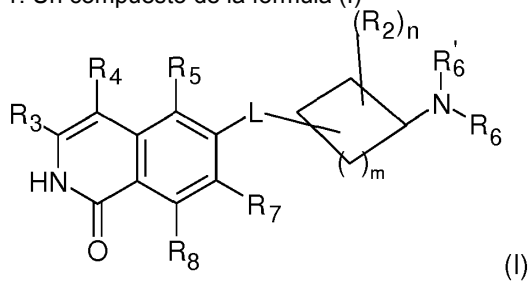
Compuesto N°	pIC ₅₀
66	+++++
67	+++++
*: compuestos que no son según la invención.	

La actividad dada se indica como un logaritmo decimal negativo de la IC₅₀ (pIC₅₀) como sigue:

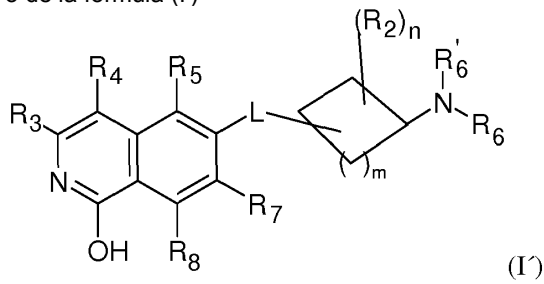
+	$pIC_{50} \leq 3,0$
++	$3,0 \leq pIC_{50} < 4,0$
+++	$4,0 < pIC_{50} < 5,0$
++++	$5,0 \leq pIC_{50} < 6,0$
+++++	$6,0 \leq pIC_{50}$

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



o de la fórmula (I')



5 en el que

R₂ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

R₃ es

H,

10 halógeno o

alquilo (C₁-C₆);

R₄ es

H,

halógeno o

15 alquilo (C₁-C₆);

R₅ es

H,

halógeno o

alquilo (C₁-C₆);

20 R₆ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

R₆' es H,

alquilo (C₁-C₆),

cicloalquilo (C₃-C₈),

heterociclilo (C₅-C₁₀),

arilo (C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

5 alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),

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

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

alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

10 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

C(O)alquilo(C₁-C₆),

C(O)cicloalquilo(C₃-C₈),

C(O)NH-(C₁-C₆)alquilo,

C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

15 C(O)alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈),

C(O)alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

C(O)alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), o

R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀);

R₇ es

20 H,

halógeno,

alquilo (C₁-C₆) u

O-alquilo(C₁-C₆);

R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

25 n es 1, 2, 3 o 4;

m es 1, 3, 4 o 5; y

L es O u O-alquilen(C₁-C₆);

en donde en el residuo R₆' el arilo (C₆-C₁₀) y el heterociclilo (C₅-C₁₀) están si sustituir o sustituidos una o más veces por grupos adecuados seleccionados independientemente de CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₆), CON-[alquilo(C₁-C₆)]₂ y

en donde, si m es 3, R₆ no es H; y

en donde, si m es 3 y R₆ es un residuo seleccionado de

alquilo (C₁-C₆),

cicloalquilo (C₃-C₆) o

5 alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

el alquilo, el alquilen o el cicloalquilo en dicho residuo está sustituido una o más veces con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;

o sus formas estereoisómeras y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ es H o halógeno.

3. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R₈ es H, Cl, F, metilo o etilo.

15 4. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄).

5. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₅ es H, halógeno, metilo o etilo.

20 6. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₇ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₄) u O-alquilo(C₁-C₄).

7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₇ es H, fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi.

8. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que m es 3 o 4.

25 9. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R₂ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄).

10. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que n es 1, 2 o 3.

30 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que

R₆ es H, (C₁-C₆)alquilo y

R₆' es H,

35 alquilo (C₁-C₆),

cicloalquilo (C₃-C₈),

arilo (C₆-C₁₀),

40 heterociclilo (C₅-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),

45 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

50 alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄),

alquilen(C₁-C₄)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂,

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

55 C(O)-alquilo(C₁-C₆),

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀) o

R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que

5 R₆ es H, alquilo (C₁-C₆) y

R₆' es H;

alquilo (C₁-C₆);

10 cicloalquilo(C₃-C₈);

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈);

15 alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄);

C(O)-alquilo(C₁-C₄);

alquilen(C₁-C₄)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂;

20 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀) en donde el heterociclilo está sin sustituir

alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀) en donde el arilo está sin sustituir

25 C(O)-alquilo(C₁-C₆);

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀);

o R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₆).

30 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R₆ es H, alquilo (C₁-C₆) y R₆' es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈).

35 14. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que m es 3 y L está ligado a la posición 3 o a la posición 4 del anillo de aminociclohexano.

15. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que L es O-metileno, O-etileno u O.

16. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

40 R₂ es hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

R₃ es H o halógeno;

45 R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

R₅ es H, alquilo (C₁-C₆) o halógeno;

R₆ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆)

50 R₆' es H, R', alquilo (C₁-C₆), alquilen(C₁-C₄)-R', alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), C(O)-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

55 o R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están ligados, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₆);

donde R' es

60 cicloalquilo (C₃-C₈),

heterociclilo (C₅-C₁₀) o

arilo (C₆-C₁₀); y

65 R₇ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo(C₁-C₆);

R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

m es 3 o 4

5 n es 1, 2 o 3, y

L es O, O-metileno u O-etileno.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

10

R₂ es H o alquilo (C₁-C₄);

R₃ es H o halógeno;

15 R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

R₅ es H, alquilo (C₁-C₆) o halógeno;

20 R₆ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆)

R₆' es H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₃)-R', C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₆) o C(O)-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀);

25 donde R' es

cicloalquilo (C₃-C₈),

heterociclilo (C₅-C₁₀) o

30

arilo (C₆-C₁₀); y

R₇ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo(C₁-C₆);

35 R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

m es 3 o 4

n es 1, 2 o 3; y

40

L es O.

18. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

45 R₂ es H o alquilo (C₁-C₄);

R₃ es H;

R₄ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

50

R₅ es H, alquilo (C₁-C₄) o halógeno;

R₆ es H, cicloalquilo (C₃-C₆) o alquilo (C₁-C₄);

55 R₆' es H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen(C₁-C₃)-R'; C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo(C₃-C₆), C(O)-alquilen(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆), C(O)-alquilen(C₁-C₃)-heterociclilo(C₅-C₆) o C(O)-alquilen(C₁-C₃)-fenilo;

donde R' es

60

cicloalquilo (C₃-C₈),

heterociclilo (C₅-C₁₀), o

65 arilo (C₆-C₁₀); y

R₇ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₄) u O-alquilo(C₁-C₄);

R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₄);

5 m es 3

n es 1; y

L es O.

10

19. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado independientemente del grupo de amida de ácido 1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-piperidino-4-carboxílico,

15

7-cloro-6-(4-piperidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

7-cloro-6-(4-morfolin-4-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

20

7-cloro-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

7-cloro-6-[4-(4-metil-piperacin-1-il)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,

ácido [4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-*cis*-ciclohexilamino]-acético,

25

7-metil-6-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

N-[4-(7-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-3-piperidin-4-il-propionamida,

30

N-[4-(7-metil-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-2-piperidin-4-il-acetamida,

N-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-*cis*-ciclohexil]-3-piperidin-4-il-propionamida,

N-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-*cis*-ciclohexil]-2-piperidin-4-il-acetamida,

35

6-((*cis*-4-Amino-cicloheptiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona o

7-cloro-6-(*cis*-4-Amino-cicloheptiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

o sus formas estereoisómeras y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

40

20. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado independientemente del grupo de

6-(*cis*-4-amino-cicloheptiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

45

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

cis-6-(3-amino-ciclobutilmetoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

50

trans-6-(3-amino-ciclobutilmetoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

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

5-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-propil-ciclooctilamina,

55

6-(5-amino-5-propil-ciclooctiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(5-bencil-amino-5-propil-ciclo-octiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

60

7-cloro-6-(5-etilamino-5-propil-ciclooctiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

7-cloro-6-(*cis*-3-isopropilamino-ciclobutoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

6-(3-*cis*-bencilamino-ciclobutoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

65

6-(3-*trans*-bencilamino-ciclobutoxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona o

7-cloro-6-(3-*trans*-dietilamino-ciclobutoxi)-2H-isoquinolin-1-ona,

o sus formas estereoisómeras y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 21. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente según una de las reivindicaciones 1 a 20.

10 22. Un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según in una de las reivindicaciones 1 a 20, para el uso en el tratamiento y/o la prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), cardiopatía coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica, (daño al órgano afectado), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia orgánica, asma, neumopatía obstructiva crónica (COPD), síndrome de fatiga respiratoria del adulto, trastornos trombóticos, apoplejía, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, disfunción endocrina, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de los vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunitarias, sida, osteopatía, infección de tractos digestivos con bacterias, septicemia o desarrollo y progresión del cáncer.

20 23. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, excipientes y portadores farmacéuticamente tolerados y, cuando sea apropiado, aditivos adicionales y/u otros ingredientes activos.