

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 655**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2013 PCT/US2013/050538**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14014834**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2013 E 13740184 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2872487**

54 Título: **Procedimiento para fabricar compuestos de isoquinolina**

30 Prioridad:

**16.07.2012 US 201261672191 P**

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

**01.09.2017**

73 Titular/es:

**FIBROGEN, INC. (100.0%)  
409 Illinois Street  
San Francisco, CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**THOMPSON, MICHAEL D.;  
PARK, JUNG MIN y  
AREND, MICHAEL P.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 631 655 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).

**Procedimiento para fabricar compuestos de isoquinolina****DESCRIPCIÓN****5 Referencia cruzada a solicitudes de patente relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio a tenor de 35 U.S.C. §119 (e) sobre la solicitud de Estados Unidos de número 61/672,191, presentada el 16 de julio de 2012.

**10 Antecedentes****Campo**

15 La presente invención se refiere a procedimientos para fabricar compuestos de isoquinolina y a los compuestos intermedios obtenidos mediante los mismos.

**Estado de la técnica**

20 Se sabe que los compuestos de isoquinolina son eficaces en el tratamiento y prevención de afecciones y trastornos asociados con HIF, incluyendo la anemia y el daño tisular causado por isquemia y/o hipoxia (véase, por ejemplo, Robinson et al. (2008) *Gastroenterology* 134(1): 145-155; Rosenberger et al. (2008) *Nephrol Dial Transplant* 23(11):3472-3478). Específicamente, los compuestos y procedimientos divulgados en el presente documento pueden usarse como, o en la preparación de, compuestos de isoquinolina para inhibir la actividad de HIF hidroxilasa, aumentando de este modo la estabilidad y/o la actividad del factor inducible de hipoxia (HIF), que puede usarse para  
25 tratar y prevenir las afecciones y trastornos asociados al HIF.

Hasta la fecha, se han publicado varias vías sintéticas para la preparación de compuestos de isoquinolina sustituidos. En 1966, Caswell et al. (*Heterocycl Chem* **1966**, (3), 328-332) publicaron la síntesis de 4-hidroxi-3-carbometoxi-1(2H)-isoquinolina y los derivados sustituidos 6-metoxi y 8-metoxi, a través del reordenamiento de Gabriel-Coleman de ftalimidoacetato con sodio en metanol, preferentemente a temperaturas altas (105 °C) en un  
30 recipiente de reacción sellado. Mientras que tales procedimientos proporcionaban un exceso de un regioisómero, la sustitución estaba dictada por la naturaleza electrónica del sustituyente, no por el deseo del químico.

35 En 1978, Suzuki et al. (*Synthesis* **1978** (6), 461-462) publicaron la síntesis de 4-hidroxi-3-carbometoxi-1(2H)-isoquinolina a través de la apertura del anillo catalizada con ácido y la posterior ciclación intramolecular de 4-metoxicarbonil-1,3-oxazol, que se preparó a partir de anhídrido ftálico e isocianoacetato de metilo. Suzuki et al. también publicaron la síntesis de la 4-hidroxi-3-carbometoxi-1(2H)-isoquinolina sustituida con nitro, sin embargo, los procedimientos divulgados en ella proporcionaron una mezcla de los compuestos de 6-y 7-nitro-isoquinolina.

40 Weidmann et al. (patente de Estados Unidos n.º 6.093.730) publicaron la síntesis de varias isoquinolina-3-carboxamidas sustituidas mediante separación cromatográfica de los isómeros de 4-hidroxi-3-carbometoxi-1 (2H)-isoquinolina proporcionados por la síntesis de Caswell et al, seguido de hidrólisis del éster metílico, activación del ácido correspondiente en haluro de ácido y condensación con éster metílico de glicina.

45 Otros procedimientos para la preparación de compuestos de isoquinolina sustituidos se han publicado en la patente de Estados Unidos 7.629.357 y la patente de Estados Unidos 7.928.120. La patente de Estados Unidos enseña la preparación de compuestos de cianoisoquinolina sustituidos a partir de un éster de ácido 2-metilbenzoico opcionalmente sustituido mediante la reacción con un reactivo de halogenación para proporcionar el correspondiente éster de ácido 2-(halometil) benzoico, seguido de la reacción con un éster de glicina N-protégido y, finalmente,  
50 ciclación/aromatización usando una base y, opcionalmente, un agente oxidante. Tales procedimientos tienen una ventaja sobre los documentos descritos anteriormente en el presente documento en que el procedimiento divulgado proporciona solo un único isómero de los compuestos de isoquinolina 5, 6, 7 o 8-sustituidos. Sin embargo, solo se proporcionan sustituyentes halo y ciano en la posición 1 de la isoquinolina. La patente de Estados Unidos 7.629.357 divulga procedimientos para la síntesis de diversos sustituyentes en la posición 1 de diversos compuestos de  
55 isoquinolina sustituidos, incluyendo compuestos de 1-metilisoquinolina. Los compuestos de 1-metilisoquinolina de la patente de Estados Unidos 7.629.357 se preparan, en primer lugar, haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de 1,4-dihidroxiisoquinolina con oxocloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo, para dar el compuesto de 1-cloro o 1-bromoisoquinolina, seguido de metilación utilizando trimetilboroxina con tetraquis(trifenilfosfina)paladio o un exceso de n-butil-litio, seguido por yoduro de metilo.

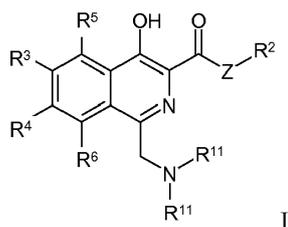
**60 Sumario**

La presente invención se refiere a procedimientos para sintetizar compuestos de isoquinolina diversamente sustituidos y a los compuestos intermedios obtenidos de este modo, de manera segura y eficiente a gran escala.  
65 Específicamente, los procedimientos divulgados en el presente documento proporcionan el compuesto de isoquinolina 5, 6, 7 u 8 sustituidos deseado como un regioisómero individual sin necesidad de separación

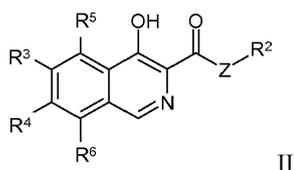
cromatográfica y no utilizan reactivos, tales como oxiclورو de fósforo, oxibromuro de fósforo, n-butillitio o trimetilboroxina, que pueden no ser seguros y/o ser costosos cuando se utilizan a gran escala.

También se proporcionan nuevos compuestos intermedios obtenidos mediante los procedimientos. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse como, o en la preparación de, compuestos de isoquinolina para inhibir la actividad de la HIF hidroxilasa, aumentando con ello la estabilidad y/o la actividad del factor inducible de hipoxia (HIF). Tales compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos asociados con isquemia e hipoxia, y para el tratamiento de trastornos asociados a eritropoyetina, incluyendo, entre otros, anemia (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 7.629.357).

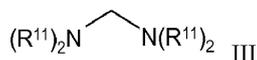
En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de fórmula II:



con un compuesto de fórmula III:



en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula I; en la que

Z

es O, NR<sup>1</sup> o S;

R<sup>1</sup>

se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>2</sup>

se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;

en la que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

5 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>

se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>;

10

en la que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

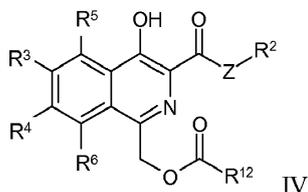
15 R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido; y

20 R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>-, R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido; y

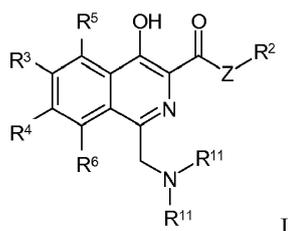
cada R<sup>11</sup>

25 se selecciona independientemente de alquilo, bencilo o arilo, o dos R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IV o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de fórmula I:

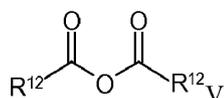


con uno de los siguientes:

(a) un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>-C(=O)-X<sup>3</sup> seguido de un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>-C(=O)-OH;

40 (a) un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>-X<sup>3</sup> seguido de un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>-C(=O)-OH; o

(c) Compuestos de fórmula V:



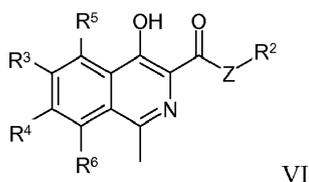
en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IV; en la que

$X^3$  es halo;

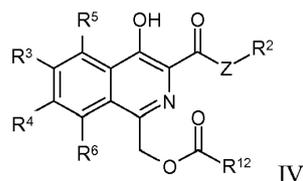
5  $R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o cuando dos  $R^{12}$  están presentes, dos  $R^{12}$  Junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros; y

10 Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ , n,  $X^1$  and  $X^2$  son como se han definido para la fórmula I anterior.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VI o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



comprendiendo el procedimiento convertir un compuesto de fórmula IV:



20 en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula VI; en la que

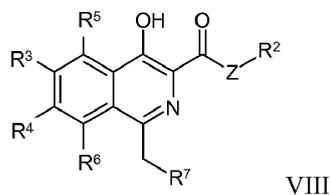
Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ , n,  $X^1$  y  $X^2$

25 son como se ha definido para la fórmula I anterior; y

$R^{12}$

30 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula VIII:



en la que:

Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ , n,  $X^1$  y  $X^2$

40 son como se ha definido para la fórmula I anterior;

$R^7$

es  $-N(R^{11})(R^{11})$  o  $-OC(O)R^{12}$ ; y

45  $R^{12}$

se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

o una sal, éster, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos;

con la condición de que el compuesto no sea éster butílico del ácido 1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolina-3-carboxílico.

5 A continuación se describen realizaciones adicionales de la invención.

### Descripción detallada

10 Antes de describir los compuestos y procedimientos, debe entenderse que la invención no está limitada a los compuestos, composiciones, metodologías, protocolos, líneas celulares, ensayos y reactivos concretos descritos, ya que pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento está destinada a describir realizaciones particulares de la presente invención y no se pretende en modo alguno limitar el alcance de la presente invención como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

### 15 Definiciones

Cabe destacar que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/uno", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

20 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que un experto en la técnica a la que esta invención pertenece entiende habitualmente. Aunque en la práctica o análisis de la presente invención se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se describen los procedimientos, dispositivos y materiales preferidos. Todas las publicaciones citadas en el presente documento se incorporan en el mismo por referencia en su totalidad con el fin de describir y divulgar las metodologías, reactivos y herramientas notificadas en las publicaciones que podrían usarse en relación con la invención. En el presente documento nada se tiene que interpretar como admisión de que la presente invención no tiene el derecho de antedatar dicha divulgación en virtud de la invención previa.

30 La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, procedimientos convencionales de química, biología molecular, biología celular, genética inmunología y farmacología, dentro de la experiencia en la técnica. Dichas técnicas se explican por completo en la literatura. Véase, por ejemplo, Gennaro, A.R., ed. (1990) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Co.; Colowick, S. et al., eds., Methods In Enzymology, Academic Press, Inc.; D.M. Weir, y C.C. Blackwell, eds. (1986) Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV, Blackwell Scientific Publications; Maniatis, T. et al., eds. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2<sup>a</sup> edición, Vols. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. et al., eds. (1999) Short Protocols in Molecular Biology, 4<sup>a</sup> edición, John Wiley & Sons; Ream et al., eds. (1998) Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, Academic Press; Newton & Graham eds. (1997) PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2<sup>a</sup> ed., Springer Verlag.

45 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes saturados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, más particularmente de 1 a 5 átomos de carbono e incluso más particularmente de 1 a 3 átomos de carbono. De este término son ejemplos grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo y similares.

50 El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, más particularmente de 1 a 5 átomos de carbono, y que tiene de 1 a 5 sustituyentes o de 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los sustituyentes se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariloxiarilo, ariloxiarilo sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, tioxo, carboxilo, ésteres de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, tio, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclictio, heterociclictio sustituido, sulfonilo, sulfonilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, oxicarbonilamino, oxitiocarbonilamino, -OS(O)<sub>2</sub>-alquilo, -OS(O)<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -OS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-heterocíclico, -OS(O)<sub>2</sub>-heterocíclico sustituido y -OSO<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>R<sup>40</sup>, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-alquilo, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-alquilo sustituido, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-arilo, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-arilo sustituido, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-heteroarilo, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-heteroarilo sustituido, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-heterocíclico y -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-heterocíclico sustituido, en los que R<sup>40</sup> se selecciona, independientemente, de hidrógeno o alquilo. Este grupo se ilustra mediante grupos tales como trifluorometilo, bencilo, pirazol-1-ilmetilo, etc.

65 El término "alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-", que incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, *iso*-propoxi, n-butoxi, *t*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentoxi y similares.

El término "alcoxi sustituido" se refiere al grupo "-O-(alquilo sustituido)".

5 El término "acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo-C(O)- sustituido, alqueno-C(O)-, alqueno-C(O)- sustituido, alquino-C(O)-, alquino-C(O)- sustituido, cicloalquilo-C(O)-, cicloalquilo-C(O)- sustituido, arilo-C(O)-, arilo-C(O)- sustituido, heteroarilo-C(O)-, heteroarilo-C(O)- sustituido, heterocíclico-C(O)- y heterocíclico-C(O)- sustituido, siempre que un átomo de nitrógeno del heterocíclico o heterocíclico sustituido no esté unido al grupo -C(O)-, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

10 El término "aminoacilo" o "amida" o el prefijo "carbamoilo", "carboxamida", "carbamoilo sustituido" o "carboxamida sustituida" se refiere al grupo -C(O)NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, en el que cada R<sup>42</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido; o en el que cada R<sup>42</sup> se une para formar junto con el átomo de nitrógeno un heterocíclico o heterocíclico sustituido en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

20 El término "aciloxi" se refiere a los grupos alquilo-C(O)O-, alquilo-C(O)O- sustituido, alqueno-C(O)O-, alqueno-C(O)O- sustituido, alquino-C(O)O-, alquino-C(O)O- sustituido, arilo-C(O)O-, arilo-C(O)O- sustituido, cicloalquilo-C(O)O-, cicloalquilo-C(O)O- sustituido, heteroarilo-C(O)O-, heteroarilo-C(O)O- sustituido, heterocíclico-C(O)O- y heterocíclico-C(O)O- sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

25 El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbilo monovalente insaturado de vinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos 1, o de 1 a 2 sitios de insaturación (>C=C<) de vinilo. Tales grupos se ilustran con vinil(eten-1-ilo), alilo, but-3-enilo y similares. Este término incluye los isómeros E (trans) y Z (cis) según sea apropiado. También incluye mezclas de los componentes E y Z.

30 El término "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno que tienen de 1 a 3 sustituyentes o 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, Arilo, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido. Este término incluye los isómeros E (trans) y Z (cis) según sea apropiado. También incluye mezclas de los componentes E y Z.

40 El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes insaturados acetilénicos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o de 1 a 2 sitios de insaturación (-C≡C-) de vinilo. Este grupo se ilustra con etin-1-ilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares.

45 El término "alquino sustituido" se refiere a grupos alquino que tienen de 1 a 3 sustituyentes o 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, Arilo, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido. Este grupo se ilustra con grupos tales como feniletinilo, etc.

El término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

50 El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup>, en el que cada R<sup>41</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, sulfonilo y sulfonilo sustituido, o los grupos R<sup>41</sup> pueden unirse conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido; siempre que ambos R<sup>41</sup> no sean hidrógeno. Este grupo se ilustra con fenilamino, metilfenilamino y similares. Este grupo se ilustra adicionalmente con grupos tales como (ácido etanico-2-il)amino, etc.

60 El término "acilamino" se refiere a los grupos -NR<sup>45</sup>C(O)alquilo, -NR<sup>45</sup>C(O)alquilo sustituido, -NR<sup>45</sup>C(O)cicloalquilo, -NR<sup>45</sup>C(O)cicloalquilo sustituido, -NR<sup>45</sup>C(O)alqueno, -NR<sup>45</sup>C(O)alqueno sustituido, -NR<sup>45</sup>C(O)alquino, -NR<sup>45</sup>C(O)alquino sustituido, -NR<sup>45</sup>C(O)arilo, -NR<sup>45</sup>C(O)arilo sustituido, -NR<sup>45</sup>C(O)heteroarilo, -NR<sup>45</sup>C(O)heteroarilo sustituido, -NR<sup>45</sup>C(O)heterocíclico y -NR<sup>45</sup>C(O)heterocíclico sustituido, en los que R<sup>45</sup> es hidrógeno o alquilo, y en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido se definen en el presente documento.

65 El término "oxicarbonilamino" se refiere a los grupos -NR<sup>46</sup>C(O)O-alquilo, -NR<sup>46</sup>C(O)O-alquilo sustituido, -

NR<sup>46</sup>C(O)O-alqueno, -NR<sup>46</sup>C(O)O-alqueno sustituido, -NR<sup>46</sup>C(O)O-alquino, -NR<sup>46</sup>C(O)O-alquino sustituido, -NR<sup>46</sup>C(O)O-cicloalquilo, -NR<sup>46</sup>C(O)O-cicloalquilo sustituido, -NR<sup>46</sup>C(O)O-arilo, -NR<sup>46</sup>C(O)O-arilo sustituido, -NR<sup>46</sup>C(O)O-heteroarilo, -NR<sup>46</sup>C(O)O-heteroarilo sustituido, -NR<sup>46</sup>C(O)O-heterocíclico y -NR<sup>46</sup>C(O)O-heterocíclico sustituido, en los que R<sup>46</sup> es hidrógeno o alquilo y en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "oxitiocarbonilamino" se refiere a los grupos -NR<sup>46</sup>C(S)O-alquilo, -NR<sup>46</sup>C(S)O-alquilo sustituido, -NR<sup>46</sup>C(S)O-alqueno, -NR<sup>46</sup>C(S)O-alqueno sustituido, -NR<sup>46</sup>C(S)O-alquino, -NR<sup>46</sup>C(S)O-alquino sustituido, -NR<sup>46</sup>C(S)O-cicloalquilo, -NR<sup>46</sup>C(S)O-cicloalquilo sustituido, -NR<sup>46</sup>C(S)O-arilo, -NR<sup>46</sup>C(S)O-arilo sustituido, -NR<sup>46</sup>C(S)O-heteroarilo, -NR<sup>46</sup>C(S)O-heteroarilo sustituido, -NR<sup>46</sup>C(S)O-heterocíclico y -NR<sup>46</sup>C(S)O-heterocíclico sustituido, en los que R<sup>46</sup> es hidrógeno o alquilo y en los que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "aminocarboniloxi" o el prefijo "carbamoiloxi", "carbamoiloxi sustituido" se refiere a los grupos OC(O)NR<sup>47</sup>R<sup>47</sup>, en los que cada R<sup>47</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido; o en el que cada R<sup>47</sup> se une para formar, junto con el átomo de nitrógeno, un heterocíclico o heterocíclico sustituido y en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR<sup>49</sup>C(O)N(R<sup>49</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada R<sup>49</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

El término "aminotiocarbonilamino" se refiere al grupo -NR<sup>49</sup>C(S)N(R<sup>49</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada R<sup>49</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

El término "arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden ser o no aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona-7-ilo y similares) siempre que el punto de unión sea el grupo arilo. Los arilos preferentes incluyen fenilo y naftilo.

El término "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo, como se definen en el presente documento, que están sustituidos con de 1 a 4, particularmente de 1 a 3, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, acil, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, amidino (-C(=NH)-amino o amino sustituido), amino, amino sustituido, aminoacilo, aminocarboniloxi, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, carboxilo, ésteres de carboxilo, ciano, tio, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, guanidino (-NH-C(=NH)-amino o amino sustituido), halo, nitro, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, oxicarbonilamino, oxitiocarbonilamino, sulfonilo, sulfonilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-alquilo, -OS(O)<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -OS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo sustituido, -OS(O)<sub>2</sub>-heterocíclico, -OS(O)<sub>2</sub>-heterocíclico sustituido y -OSO<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>R<sup>51</sup>, -NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>-alquilo, -NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>-alquilo sustituido, -NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>-arilo, -NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>-arilo sustituido, -NR<sup>51</sup>S(O)-NR<sup>51</sup>-heteroarilo, -NR<sup>51</sup>S(O)-NR<sup>51</sup>-heteroarilo sustituido, -NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>-heterocíclico, -NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>-heterocíclico sustituido, en el que cada R<sup>51</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo, en el que cada uno de los términos es como se define en el presente documento. Este grupo se ilustra con grupos tales como 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-t-butilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-fenoxifenilo, 4-metanesulfonilfenilo, bifenil-4-ilo, etc.

El término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O- que incluye, a modo de ejemplo, fenoxi, naftoxi, y similares.

El término "ariloxi sustituido" se refiere a grupos aril-O- sustituidos.

El término "ariloxiarilo" se refiere al grupo -aril-O-arilo.

El término "ariloxiarilo sustituido" se refiere a grupos ariloxiarilo sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes en uno o ambos anillos arilo como se ha definido anteriormente para arilo sustituido.

El término "carboxilo" se refiere a -COOH o sales de los mismos.

El término "éster de carboxilo" se refiere a los grupos alquilo-C(O)O-, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alqueno, -C(O)O-alqueno sustituido, -C(O)O-alquino, -C(O)O-alquino sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterocíclico y -C(O)O-heterocíclico sustituido.

5 El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, pero no aromático, de 3 a 10, de 3 a 8 o de 3 a 6 átomos de carbono que tiene uno o varios anillos cíclicos, incluyendo, a modo de ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, ciclohexenilo y similares.

10 El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo, que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo (=O), tioxo (=S), alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido.

El término "cicloalcoxi" se refiere a grupos -O-cicloalquilo.

El término "cicloalcoxi sustituido" se refiere a grupos -O-cicloalquilo sustituido.

20 El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 1 a 15 átomos de carbono o de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos dentro del anillo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Tales grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridinilo, furilo o tienilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínico o benzotienilo), siempre que el punto de unión sea a través de un anillo que contenga el heteroátomo y que ese anillo sea aromático. Los átomos del anillo de nitrógeno y/o azufre se pueden oxidar, opcionalmente, para proporcionar el N-óxido o el sulfóxido y los derivados de sulfona. Entre los ejemplos de heteroarilos se incluyen, pero no se limitan a los mismos, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, tiofenilo, tienilo y furilo.

35 El término "heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del mismo grupo de sustituyentes definidos para arilo sustituido. Este grupo se ilustra con grupos, tales como 5-fluoro-piridin-3-ilo, 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-ilo, 5-bromo-furan-2-ilo, trifluorometil-2H-pirazol-3-ilo, etc.

El término "heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo y "heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-heteroarilo sustituido.

40 Los términos "heterocíclico" y "heterocíclico" se usan en el presente documento de forma intercambiable. Como se usa en el presente documento, los términos se refieren a un grupo saturado o insaturado (pero no aromático) que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en el que, en los sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos pueden ser arilo o heteroarilo siempre que el punto de unión esté en el heterociclo. Los átomos del anillo de nitrógeno y/o azufre se pueden oxidar, opcionalmente, para proporcionar el N-óxido o el sulfóxido y los derivados de sulfona.

50 El término "heterocíclico sustituido" o "heterocíclico sustituido" se refiere a grupos heterociclo que están sustituidos con de 1 a 3 de los mismos sustituyentes definidos para cicloalquilo sustituido.

Ejemplos de heterociclos y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azetidínico, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínico, isoindolilo, indolilo, dihidroindolilo, indazolilo, purínico, quinolizínico, isoquinolinilo, quinolinilo, ftalazinilo, naftilpiridinilo, quinoxalínico, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolínico, fenantridínico, acridínico, fenantrolínico, isotiazolilo, fenazínico, isoxazolilo, fenoxazinilo, fenotiazínico, imidazolidínico, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, ftalimidilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofenilo, tiazolilo, tiazolidínico, tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y similares.

60 El término "nitro" se refiere al grupo -NO<sub>2</sub>.

El término "oxo" se refiere al átomo (= O) o al átomo (-O).

65 El término "sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)<sub>2</sub>H. El término "sulfonilo sustituido" se refiere al grupo -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-alqueno, -SO<sub>2</sub>-alqueno sustituido, -SO<sub>2</sub>-alquino, -SO<sub>2</sub>-alquino sustituido, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-cicloalqueno, -SO<sub>2</sub>-cicloalqueno sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-arilo

- 5 sustituido, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-heterocíclico, -SO<sub>2</sub>-heterocíclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definen en el presente documento. Sulfonilo sustituido incluye grupos tales como metil-SO<sub>2</sub>-, fenil-SO<sub>2</sub>- y 4-metilfenil-SO<sub>2</sub>-.
- El término "heterociclioxi" se refiere al grupo -O-heterocíclico y "heterociclioxi sustituido" se refiere al grupo -O-heterocíclico sustituido.
- 10 El término "tio" o "mercapto" se refiere al grupo -SH.
- El término "alquilsulfanilo", "alquiltio" o "tioéter" se refiere a los grupos -S-alquilo, en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.
- 15 El término "alquiltio sustituido", "alquilsulfanilo sustituido" o "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido, en el que el alquilo sustituido es como se ha definido anteriormente.
- El término "cicloalquiltio" o "cicloalquilsulfanilo" se refiere a los grupos -S-cicloalquilo, en los que cicloalquilo es como se ha definido anteriormente.
- 20 El término "cicloalquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-cicloalquilo sustituido, en el que cicloalquilo sustituido es como se ha definido anteriormente.
- El término "ariltio" o "arilsulfanilo" se refiere al grupo -S-arilo y "ariltio sustituido" se refiere al grupo -S-arilo sustituido en el que arilo y arilo sustituido son como se han definido anteriormente.
- 25 El término "heteroariltio" o "heteroarilsulfanilo" se refiere al grupo -S-heteroarilo y "heteroariltio sustituido" se refiere al grupo -S-heteroarilo sustituido, en el que heteroarilo y heteroarilo sustituido son como se han definido anteriormente.
- 30 El término "heterocicliiltio" o "heterocicliilsulfanilo" se refiere al grupo -S-heterocíclico y "heterocicliiltio sustituido" se refiere al grupo -S-heterocíclico sustituido, en el que heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se han definido anteriormente.
- El término "éster" se refiere a compuestos como se divulgan en el presente documento que incluyen el grupo -COOR<sup>54</sup>, en el que R<sup>54</sup> es alquilo o alquilo sustituido.
- 35 El término "amina" se refiere a un compuesto orgánico que contiene un átomo de nitrógeno básico con un par de electrones solitarios. Las aminas son derivados de amoniaco, en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un sustituyente tal como un grupo alquilo o arilo. El átomo de nitrógeno básico también puede formar parte de un anillo heterocíclico o heteroarilo.
- 40 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llega por definición de sustituyentes con otros sustituyentes de sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está en sí mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados para su inclusión en el presente documento. Tampoco están incluidos los números infinitos de sustituyentes, independientemente de que los sustituyentes sean iguales o diferentes. En tales casos, el número máximo de tales sustituyentes es de tres. Cada una de las definiciones anteriores está limitada por una limitación que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos se limitan a arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.
- 45 De forma similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no admisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro o un grupo hidroxilo alfa con una insaturación etenólica o acetilénica). Tales patrones de sustitución no admisibles son bien conocidos por los expertos en la técnica.
- Los términos compuesto y molécula se usan indistintamente. Otras formas contempladas por la invención cuando se emplea la palabra "molécula" o "compuesto" son sales, profármacos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros. En algunas realizaciones, las sales son sales farmacéuticamente aceptables.
- 55 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a las propiedades y/o sustancias que son aceptables para un paciente (por ejemplo, un paciente humano) desde un punto de vista toxicológico y/o de seguridad.
- 60 El término "sal" significa sales de los compuestos de la presente divulgación, que pueden prepararse con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente ácidas (por ejemplo, grupo -COOH), se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto el compuesto (por ejemplo, la forma neutra de dicho compuesto) con una cantidad suficiente de la base deseada, bien sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases
- 65

farmacéuticamente aceptables incluyen sales de litio, sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, magnesio y aluminio y similares. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente básicas (por ejemplo, aminas), se pueden obtener sales de adición de ácidos, por ejemplo poniendo en contacto el compuesto (por ejemplo, la forma neutra de dicho compuesto) con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, difosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, hidróxido y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como los ácidos fórmico, acético, propiónico, isobutírico, málico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, 2-hidroxiethylsulfónico, salicílico, esteárico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galactunóricos y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente divulgación contienen funciones tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido. Además, el contraion se puede intercambiar usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse, por ejemplo, poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto puede diferir de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente divulgación.

Cuando un compuesto incluye un átomo de oxígeno cargado negativamente "O<sup>-</sup>", por ejemplo, en " -COO<sup>-</sup>", se pretende que la fórmula incluya opcionalmente un protón o un contraion catiónico orgánico o inorgánico (por ejemplo, Na<sup>+</sup>). En un ejemplo, la forma de sal resultante del compuesto es farmacéuticamente aceptable. Además, cuando un compuesto de la presente divulgación incluye un grupo ácido, tal como un grupo ácido carboxílico, por ejemplo, escrito como el sustituyente "-COOH", "-CO<sub>2</sub>H" o "-C(O)<sub>2</sub>H", se pretende que la fórmula incluya opcionalmente la forma "desprotonada" correspondiente de ese grupo ácido, por ejemplo, "-COO<sup>-</sup>", "-CO<sub>2</sub><sup>-</sup>" o "-C(O)<sub>2</sub><sup>-</sup>", respectivamente.

Igualmente, cuando un compuesto incluye un átomo de nitrógeno cargado positivamente "N<sup>+</sup>", se pretende que la fórmula incluya opcionalmente un contraion aniónico orgánico o inorgánico (por ejemplo, Cl<sup>-</sup>). En un ejemplo, la forma de sal resultante del compuesto es farmacéuticamente aceptable. Además, cuando un compuesto de la presente divulgación incluye un grupo básico, tal como una amina, se pretende que la fórmula incluya opcionalmente la forma "protonada" correspondiente de ese grupo básico, por ejemplo, "NH<sup>+</sup>".

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en todas las formas tautoméricas y, por lo tanto, todas las formas tautoméricas y mezclas de tautómeros están incluidas en los compuestos divulgados en el presente documento.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir también en formas geométricas o estereoisoméricas concretas. La presente divulgación contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros cis y trans, enantiómeros (-) y (+), diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enriquecidas enantioméricamente o diastereoméricamente, que están dentro del alcance de la presente divulgación. En un sustituyente, tal como un grupo alquilo, puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales. Se pretende que todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, se incluyan en la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos *E*- y *Z*-.

Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos y los isómeros *d* y *l* se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales o se pueden resolver usando técnicas convencionales. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución; cromatografía, usando, por ejemplo, una columna quiral de HPLC o derivatizando la mezcla racémica con un reactivo de resolución para generar diastereoisómeros, separando los diastereómeros mediante cromatografía y retirando el agente de resolución para generar el compuesto original en forma enantioméricamente enriquecida. Cualquiera de los procedimientos anteriores puede repetirse para aumentar la pureza enantiomérica de un compuesto. Por ejemplo, si se desea, se puede preparar un enantiómero concreto de un compuesto de la presente divulgación mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, separándose la mezcla diastereomérica resultante y escindiéndose el grupo auxiliar para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como un grupo amino, o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, las sales diastereoméricas se pueden formar con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros formados de este modo mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros con frecuencia se lleva a cabo

utilizando cromatografía empleando fases quirales, estacionarias, opcionalmente en combinación con derivatización química (por ejemplo, la formación de carbamatos a partir de aminas).

La expresión "condiciones de reacción" pretende hacer referencia las condiciones físicas y/o ambientales bajo las cuales se produce una reacción química. Ejemplos de las condiciones de reacción incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: temperatura de reacción, disolvente, pH, presión, tiempo de reacción, relación molar de los reactivos, presencia de una base o ácido o catalizador, etc. Las condiciones de reacción pueden denominarse por la reacción química particular en la que se emplean las condiciones, tales como condiciones de acoplamiento, condiciones de hidrogenación, condiciones de acilación, condiciones de reducción, etc. Las condiciones de reacción para la mayoría de las reacciones son, generalmente, conocidas por los expertos en la técnica o pueden obtenerse fácilmente de la bibliografía. También se contempla que las condiciones de reacción pueden incluir reactivos además de los enumerados en la reacción específica.

El término "grupo protector de amino" se refiere a los grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno contra reacciones no deseadas durante procedimientos sintéticos e incluye, pero no se limita a los mismos, éteres de sililo, tales como éter de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) o éteres de alcoximetilo, tales como éter de metoximetilo (MOM), éter de *tert*-butoximetilo (BUM), éter benciloximetilo (BOM) o éter metoxietoximetilo (MEM). Los grupos protectores adicionales incluyen, *tert*-butilo, acetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (carbocenciloxi, CBZ), *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC), trifluoroacetilo y similares.

Ciertos grupos protectores pueden ser preferentes sobre otros debido a su comodidad o facilidad relativa de eliminación, o debido a sus efectos estereoespecíficos en etapas posteriores del proceso. Los grupos protectores de amino adecuados adicionales se enseñan en T. W. Greene y P.G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercer edición, Wiley, New York, 1999, y las referencias citadas en el mismo que se incorporan por referencia en su totalidad.

La expresión "condiciones de reacción anhidras" pretende hacer referencia a las condiciones de reacción en las que se excluye el agua. Tales condiciones son conocidas por los expertos en la técnica y típicamente comprenden uno o más de disolventes y reactivos secos o destilados, recipientes de reacción secos y/o la presencia de un agente de secado, tal como tamices moleculares activados, sulfato de magnesio, sulfato de sodio, etc.

La expresión "condiciones de hidrogenación" o "condiciones de reacción de hidrogenación" pretende hacer referencia a condiciones y catalizadores adecuados para formar uno o más enlaces C-H nuevos. Las condiciones de hidrogenación o condiciones de reacción de hidrogenación incluyen típicamente un catalizador, tales como los basados en metales del grupo del platino (platino, paladio, rodio y rutenio) (por ejemplo, Pd/C o PtO<sub>2</sub>).

La expresión "atmósfera inerte" pretende hacer referencia a una atmósfera que comprende un gas que no reacciona con los reactantes y reactivos durante el proceso de reacción deseado. Típicamente, una atmósfera inerte excluye oxígeno y/o humedad. Ejemplos de gases incluyen nitrógeno y argón.

La expresión "bajo presión" pretende hacer referencia a condiciones de reacción que se realizan bajo una presión de más de 1 atmósfera. Tales reacciones pueden llevarse a cabo en un hidrogenador par o en un recipiente de reacción sellado de otro modo (es decir, un matraz tapado con rosca), en el que la reacción se lleva a cabo con calor de tal manera que los vapores del disolvente aumentan la presión dentro del recipiente de reacción.

El término "ácido" pretende hacer referencia a una especie química que puede donar un protón o aceptar un par de electrones de otra especie. Ejemplos de ácidos incluyen ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido láctico, ácido acético, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido úrico, etc.) y ácidos sulfónicos (por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido *p* toluenosulfónico), ácidos minerales (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico), ácidos de Lewis, etc. La expresión "ácido de Lewis" se usa en el presente documento para hacer referencia a una molécula o ion que puede combinarse con otra molécula o ion formando un enlace covalente con dos electrones de la segunda molécula o ion. Para su uso en el procedimiento de la invención, un ácido de Lewis se considera como una especie deficiente en electrones que puede aceptar un par de electrones. Ejemplos de ácidos de Lewis que se pueden usar en la presente invención son cationes de metales y sus complejos, incluyendo magnesio, calcio, aluminio, cinc, titanio, cromo, cobre, boro, estaño, mercurio, hierro, manganeso, cadmio, galio y bario. Su complejo puede incluir hidróxidos, alquilos, alcóxidos, haluros y ligandos de ácidos orgánicos, tales como acetatos. Ejemplos preferentes de ácidos de Lewis útiles en el presente procedimiento son alcóxidos de titanio, particularmente Ti(OEt)<sub>4</sub>, que además posee propiedades deshidratantes.

El término "base" pretende hacer referencia a una especie química que son aceptores de protones. Las bases adecuadas para su uso en la presente invención incluyen bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de bario (Ba(OH)<sub>2</sub>), hidróxido de cesio (CsOH), hidróxido sódico (NaOH), hidróxido de estroncio (Sr(OH)<sub>2</sub>), hidróxido de calcio (Ca(OH)<sub>2</sub>), hidróxido de litio (LiOH), hidróxido de rubidio (RbOH) e hidróxido de magnesio (Mg(OH)<sub>2</sub>). Las bases orgánicas pueden ser compuestos neutros o cargados negativamente que típicamente contienen átomos de nitrógeno, tales como aminas

y compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno. Ejemplos de bases orgánicas que contienen nitrógeno neutro incluyen amoníaco, piridina, metilamina, imidazol, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 4-(dimetilamino) piridina y similares. Ejemplos de bases orgánicas cargadas negativamente incluyen reactivos de alquil-litio, dialquilamidas de litio, alquilóxidos de litio, haluros de alquilmagnesio y similares.

5

## Procedimientos

La presente invención proporciona procedimientos para sintetizar compuestos de isoquinolina diversamente sustituidos y los compuestos intermedios obtenidos mediante los mismos. Los procedimientos permiten preparar los compuestos de isoquinolina de forma segura y eficiente a gran escala, tal como sería deseable para la producción comercial de tales compuestos.

10

Una ventaja de los presentes procedimientos sobre los divulgados anteriormente es que los procedimientos divulgados en el presente documento no requieren la separación de regioisómeros. Por ejemplo, los procedimientos divulgados en Suzuki et al. (citado anteriormente), Weidmann et al. (citado anteriormente), y la patente de Estados Unidos n.º 7.629.357 proporcionan una mezcla regioisómera de los compuestos de isoquinolina sustituidos en 5 y 8 o los compuestos de isoquinolina sustituidos en 6 y 7, los cuales se separan después usando procedimientos cromatográficos estándar. Sin embargo, tales separaciones son indeseables, ya que el rendimiento teórico máximo para la etapa puede ser sólo del 50 %.

15

Otra ventaja de los presentes procedimientos sobre los divulgados anteriormente es que los procedimientos divulgados en el presente documento no utilizan reactivos peligrosos y/o costosos. Específicamente, los procedimientos divulgados en el presente documento evitan la etapa de halogenación y, por tanto, evitan reactivos, tales como oxiclورو de fósforo y oxibromuro de fósforo (véase, por ejemplo, la síntesis divulgada anteriormente en la patente de Estados Unidos n.º 7.323.475 descrito en el Esquema E del presente documento, **E-400** a **E-500**). Estos reactivos son extremadamente destructivos para los tejidos de las membranas mucosas, las vías respiratorias superiores, los ojos y la piel. Además, los procedimientos evitan reactivos tales como n-butillitio y trimetilboroxina, los cuales requieren procedimientos de manipulación especiales ya que son muy reactivos a la humedad. Por lo tanto, los procedimientos divulgados en el presente documento son ventajosos con respecto a tales procedimientos que utilizan reactivos no deseados.

20

25

30

Los procedimientos de la presente invención emplean compuestos de partida que se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles o de los compuestos tal como se divulgan en el presente documento usando, por ejemplo, los siguientes procedimientos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactantes o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones las puede determinar un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

35

40

Adicionalmente, tal como resultará evidente para los expertos en la materia, pueden resultar necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores T. W. Greene y G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, New York, y referencias citadas en el mismo.

45

Además, los procedimientos de la presente invención pueden emplear compuestos que contienen uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden separarse usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes quirales de resolución, y similares.

50

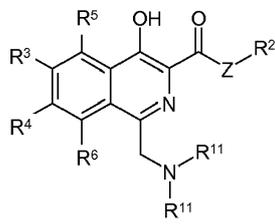
55

Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos, o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar, tales como *Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-15 de Fieser y Fieser (John Wiley, and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volúmenes 1-5, y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volúmenes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, and Sons, 5ª edición, 2001 y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

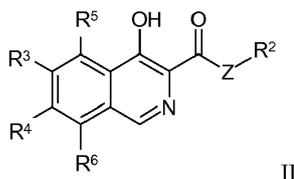
60

65

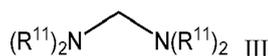
En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



5 comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de fórmula II:



10 con un compuesto de fórmula III:



15 en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula I; en la que  
Z

es O, NR<sup>1</sup> o S;

20 R<sup>1</sup>

se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>2</sup>

25 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

30 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;

35

en los que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

40

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

45

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>

50 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>;

en la que  $X^2$  es oxígeno,  $-S(O)_n-$ , o  $-NR^{13}-$ ;

$n$  es 0, 1 o 2;

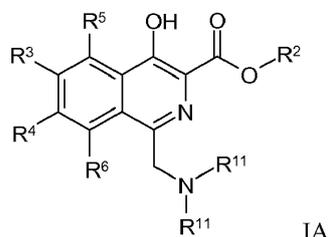
5  $R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido; y

10  $R^{13}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o cuando  $X^2$  es  $-NR^{13}-$ ,  $R^{10}$  y  $R^{13}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido; y

cada  $R^{11}$

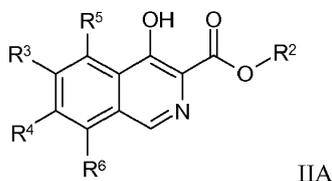
15 se selecciona independientemente de alquilo, bencilo y arilo, o dos  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo.

En realizaciones concretas, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IV o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



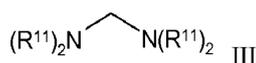
20

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IIA:



25

con un compuesto de fórmula III:



30

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IA; en la que

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ ,  $n$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son como se han definido para la fórmula I anterior.

35

La reacción se puede llevar a cabo en ácido acético glacial o un disolvente aprótico polar, tal como dioxano, tetrahydrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) o dimetilacetamida (DMAc), para producir compuestos de fórmula I o IA con o sin un catalizador ácido. En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un ácido. El ácido se puede seleccionar entre, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o una resina ácida de intercambio iónico. En diversas realizaciones, pueden usarse aproximadamente 0,1-14 equivalentes molares de ácido. En algunas realizaciones, el ácido es ácido acético glacial. En algunas realizaciones, se utilizan al menos aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido acético glacial. En realizaciones particulares, se utilizan de aproximadamente 7 a aproximadamente 8 equivalentes molares de ácido acético glacial.

40

En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de argón o nitrógeno. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

45

En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción son condiciones de reacción anhidras. Tales condiciones incluyen típicamente reactivos de secado (por ejemplo, tamices moleculares), de modo que realizan la reacción en atmósfera inerte, y similares. Tales procedimientos son bien conocidos en la técnica.

50

En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y 110 °C, y a una presión de 0 a 60 psi. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada, es decir, a una temperatura superior a aproximadamente 30 °C. Por ejemplo, la

temperatura puede oscilar entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 60 °C.

En ciertas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares del compuesto de fórmula III.

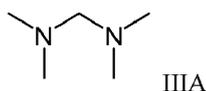
5 En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en ácido acético glacial y en un intervalo de temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C; y R<sup>11</sup> De un compuesto de fórmula III es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

10 En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en ácido acético glacial, en atmósfera de nitrógeno, y en un intervalo de temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C; y R<sup>11</sup> De un compuesto de fórmula III es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

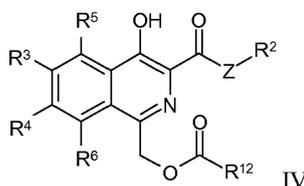
15 En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en aproximadamente 7 a aproximadamente 8 equivalentes molares de ácido acético glacial, en un intervalo de temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, y se usan de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de un compuesto de fórmula III cuando R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

20 En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en aproximadamente 7 a aproximadamente 8 equivalentes molares de ácido acético glacial, en atmósfera de nitrógeno, a un intervalo de temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, y se usan de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de un compuesto de fórmula III cuando R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

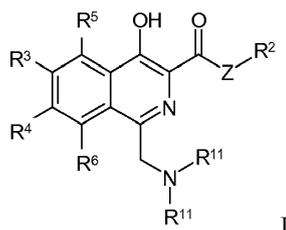
25 En ciertas realizaciones, R<sup>11</sup> de un compuesto de fórmula III es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula III comprende un compuesto de fórmula IIIA:



30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IV o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:

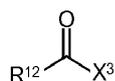


comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de fórmula I:

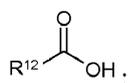


35 con uno de los siguientes:

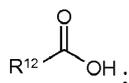
40 (a) un compuesto de fórmula



seguido de un compuesto de fórmula



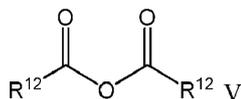
45 (a) un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>-X<sup>3</sup> seguido de un compuesto de fórmula



o

5

(c) Compuestos de fórmula V:



10

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IV; en la que

$X^3$

es halo;

15

$R^{12}$

se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o cuando dos  $R^{12}$  están presentes, dos  $R^{12}$  Junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros; y

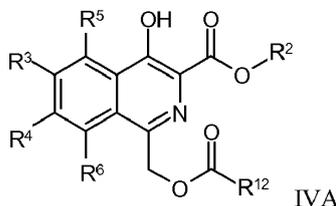
20

Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ , n,  $X^1$  y  $X^2$

son como se ha definido para la fórmula I anterior.

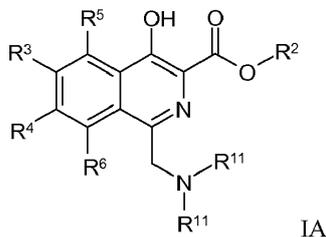
25

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IVA o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



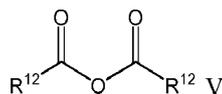
30

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IA:



35

con un compuesto de fórmula V:



40

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVA; en la que

$R^{12}$

se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o cuando dos  $R^{12}$  están presentes, dos  $R^{12}$  Junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros; y

45

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, n, X^1$  y  $X^2$

son como se ha definido para la fórmula I anterior.

5

La reacción puede llevarse a cabo en ácido acético glacial o en un disolvente aprótico polar, tal como dioxano, THF, DMF o DMAc, con o sin un catalizador ácido. En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un ácido. El ácido se puede seleccionar entre, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o una resina ácida de intercambio iónico. En diversas realizaciones, pueden usarse aproximadamente

10

0,1-14 equivalentes molares de ácido. En algunas realizaciones, el ácido es ácido acético glacial. En algunas realizaciones, se utilizan al menos aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido acético glacial. En realizaciones particulares, se utilizan de aproximadamente 7 a aproximadamente 8 equivalentes molares de ácido acético glacial.

15

En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de argón o nitrógeno. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción son condiciones de reacción anhidras. Tales condiciones incluyen típicamente reactivos de secado (por ejemplo, tamices moleculares), de modo que realizan la reacción en atmósfera inerte, y similares. Tales procedimientos son bien conocidos en la técnica.

20

En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada, es decir, a una temperatura superior a aproximadamente 30 °C. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 100 °C.

25

En varias realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes molares del compuesto de fórmula V. En realizaciones particulares, en las que el compuesto de fórmula I o IA se aísla antes de la reacción, se utiliza aproximadamente 1 equivalente molar del compuesto de fórmula V. En otras realizaciones, se utilizan de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares del compuesto de fórmula V. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula V comprende anhídrido acético.

30

En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un compuesto de fórmula V, en la que  $R^{12}$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada.

35

En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un compuesto de fórmula V, en la que  $R^{12}$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 100 °C.

En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un compuesto de fórmula V, en la que  $R^{12}$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ; y la reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte y a una temperatura elevada. En ciertas realizaciones, además un compuesto de fórmula V es anhídrido acético.

40

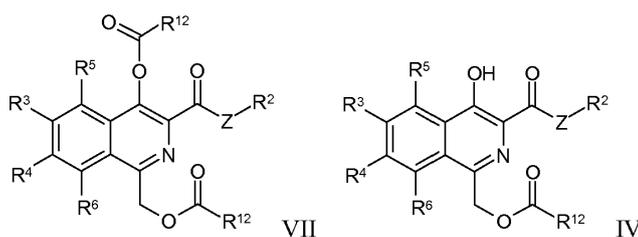
En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares de un compuesto de fórmula V, en la que  $R^{12}$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 100 °C. En ciertas realizaciones, además un compuesto de fórmula V es anhídrido acético.

45

En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares de un compuesto de fórmula V, en la que  $R^{12}$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ; y la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de nitrógeno, ya una temperatura de aproximadamente 100 °C. En ciertas realizaciones, además un compuesto de fórmula V es anhídrido acético.

50

En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden además convertir un compuesto de fórmula VII en un compuesto de fórmula IV:



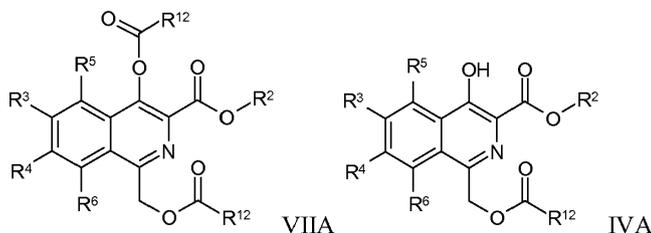
55

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IV;

en la que Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, n, X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> son como se han definido para la fórmula I anterior;  
y

R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

5 En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden además convertir un compuesto de fórmula VIIA en un compuesto de fórmula IVA:



10 en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVA;

en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, n, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se han definido para la fórmula I anterior; y

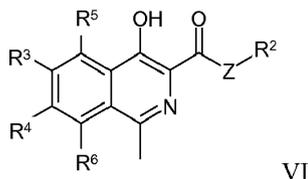
15 R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre diclorometano, acetato de etilo o THF. En realizaciones particulares, el disolvente es diclorometano.

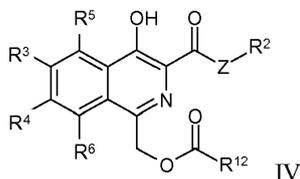
20 En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden una amina. En algunas realizaciones, la amina es morfolina. En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C.

25 En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden morfolina; y la reacción se lleva a cabo en diclorometano y a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VI o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



30 comprendiendo el procedimiento convertir un compuesto de fórmula IV:



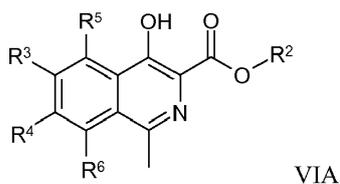
35 en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula VI;

en la que Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, n, X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> son como se han definido para la fórmula I anterior;  
y

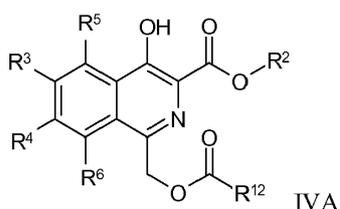
40 R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VIA o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:

45



que comprende convertir un compuesto de fórmula IVA:



5

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula VIA;

en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, n, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se han definido para la fórmula I anterior; y

10

R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción para producir VI o VIA son condiciones de reacción de hidrogenación. Tales condiciones típicamente comprenden hidrógeno. Tales condiciones también comprenden típicamente un catalizador, tal como un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd/C, también conocido como paladio (0) sobre carbono). Como alternativa, se puede usar Pd (OH)<sub>2</sub>/C o níquel Raney.

15

En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden un disolvente seleccionado entre diclorometano, acetato de etilo o metanol. En realizaciones particulares, las condiciones de reacción comprenden diclorometano. En realizaciones particulares, las condiciones de reacción comprenden acetato de etilo.

20

En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de hidrógeno y a presión, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 300 psi, o a aproximadamente 60 psi. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden una base, tal como carbonato de sodio o bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de hidrogenación comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 equivalentes molares de carbonato de sodio.

25

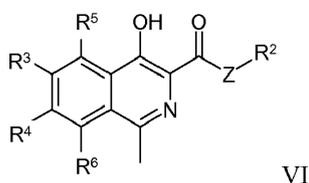
En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden hidrógeno, carbonato de sodio, acetato de etilo, Pd/C, y una condición a presión.

30

En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción comprenden hidrógeno, carbonato de sodio, acetato de etilo, Pd/C, y una condición a presión de aproximadamente 60 psi.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VI o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:

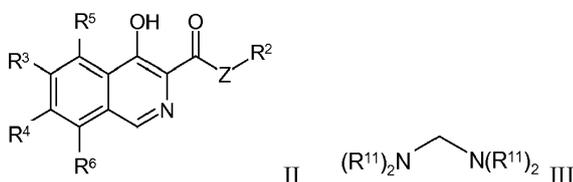
35



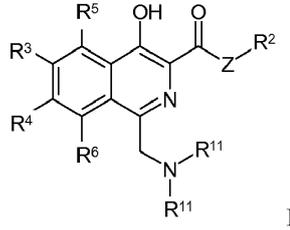
que comprende las etapas de:

40

a) poner en contacto un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III



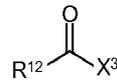
en condiciones de reacción suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula I:



5

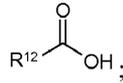
b) poner en contacto un compuesto de fórmula I con uno de los siguientes:

(i) un compuesto de fórmula



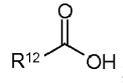
10

seguido de un compuesto de fórmula



15

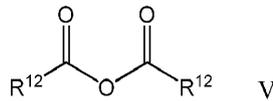
(ii) un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>-X<sup>3</sup> seguido de un compuesto de fórmula



20

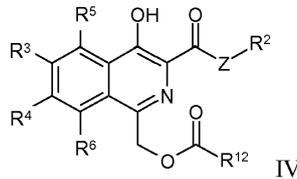
o

(iii) un compuesto de fórmula V:



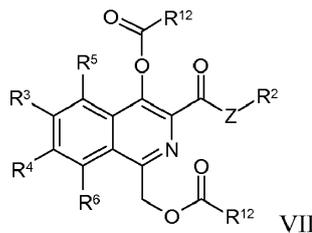
25

en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula IV:



30

c) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula VII:



35

en un compuesto de Fórmula IV; y

d) convertir un compuesto de fórmula IV en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula VI;

en la que

$X^3$

5 es halo;

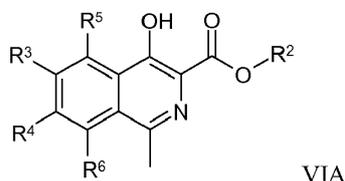
$R^{12}$

10 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o cuando dos  $R^{12}$  están presentes, dos  $R^{12}$  Junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros; y

$Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, n, X^1$  y  $X^2$

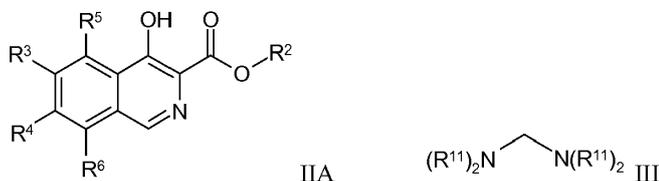
15 son como se ha definido para la fórmula I anterior.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VIA o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:

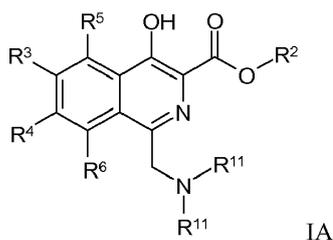


que comprende las etapas de:

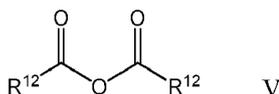
25 a) poner en contacto un compuesto de fórmula IIA con un compuesto de fórmula III



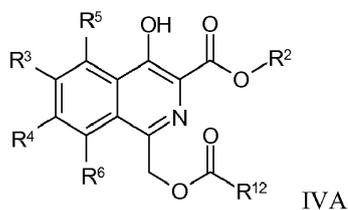
en condiciones de reacción para proporcionar un compuesto de fórmula IA:



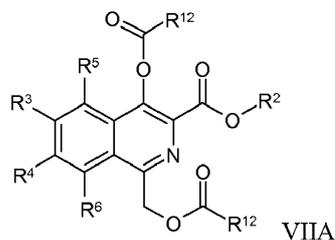
b) poner en contacto un compuesto de fórmula IA con un compuesto de fórmula V



en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVA:



c) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula VIIA



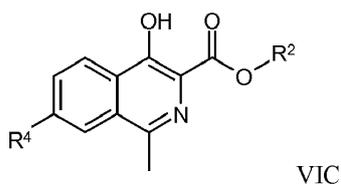
5 en un compuesto de Fórmula IVA; y

d) convertir un compuesto de fórmula IVA en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula VIA;

10 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, n, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se han definido para la fórmula I anterior; y

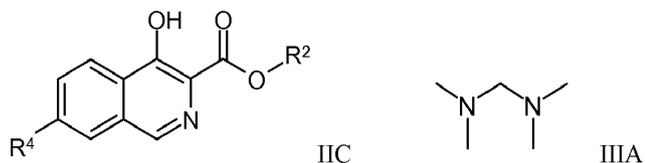
R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VIC o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



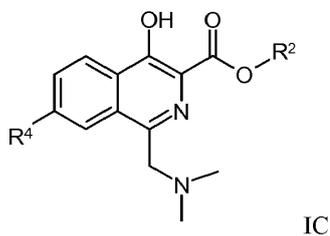
20 que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula IIC con un compuesto de fórmula IIIA

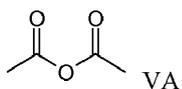


25

en condiciones de reacción suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula IC:

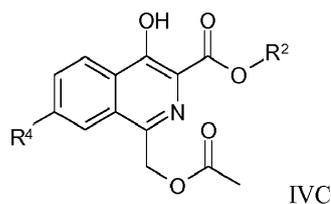


30 b) poner en contacto un compuesto de fórmula IC con un compuesto de fórmula VA

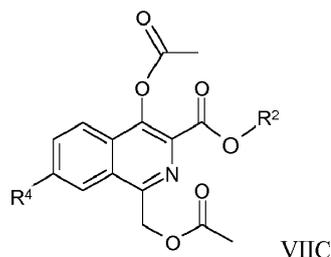


35

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVC:



c) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula VIIC



5

en un compuesto de Fórmula IVC; y

10

d) convertir un compuesto de fórmula IVC en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula VIC;

en la que

15

$R^2$

se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

20

$R^4$

se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano,  $-S(O)_n-N(R^8)-R^8$ ,  $-NR^8C(O)NR^8R^8$  y  $-X^1R^8$ ;

25

en los que  $X^1$  es oxígeno,  $-S(O)_n$  o  $-NR^9$ ;

n es 0, 1 o 2;

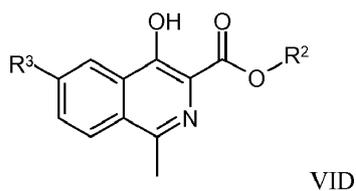
30

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando  $X^1$  es  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ,  $R^8$  no es hidrógeno; y

35

$R^9$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo.

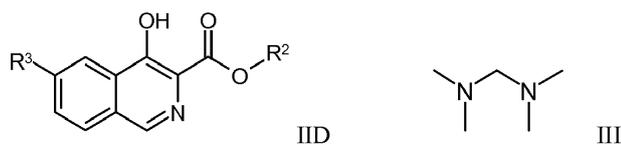
En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VID o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



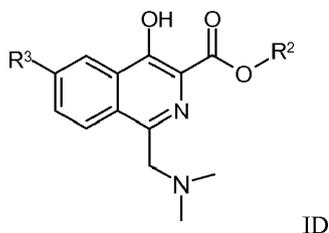
40

que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula IID con un compuesto de fórmula IIIA

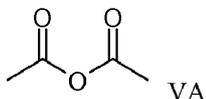


en condiciones de reacción para proporcionar un compuesto de fórmula ID:



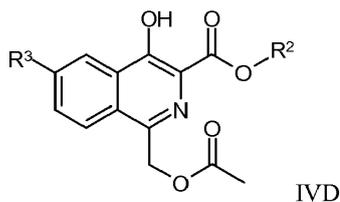
5

b) poner en contacto un compuesto de fórmula ID con un compuesto de fórmula VA



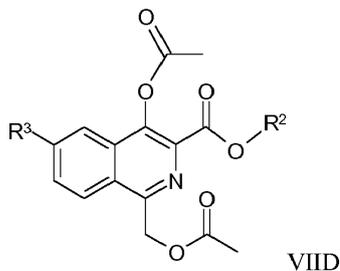
10

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVD:



15

c) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula VIID



20

en un compuesto de Fórmula IVD; y

d) convertir un compuesto de fórmula IVD en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula VID;

25

en la que

R<sup>2</sup>

30

se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y

R<sup>3</sup>

35

se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;

en los que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

5 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo.

10

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

15 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>3</sup> es fenoxi.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>3</sup> es 4-metoxifenoxi.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>3</sup> es 3,5-difluorofenoxi.

20

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>4</sup> es fenoxi.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>4</sup> es 4-metoxifenoxi.

25 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>4</sup> es 3,5-difluorofenoxi.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es fenoxi.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es 4-metoxifenoxi.

30

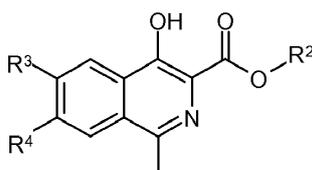
En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es 3,5-difluorofenoxi.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es fenoxi.

35 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es 4-metoxifenoxi.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es 3,5-difluorofenoxi.

40 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores descritos en el presente documento, el compuesto de fórmula VI se representa por la fórmula VIB:

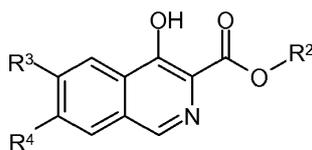


VIB

en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> Son como se definen para la fórmula I anterior.

45

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, el compuesto de fórmula II se representa por la fórmula IIB:



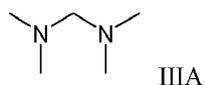
IIB

50

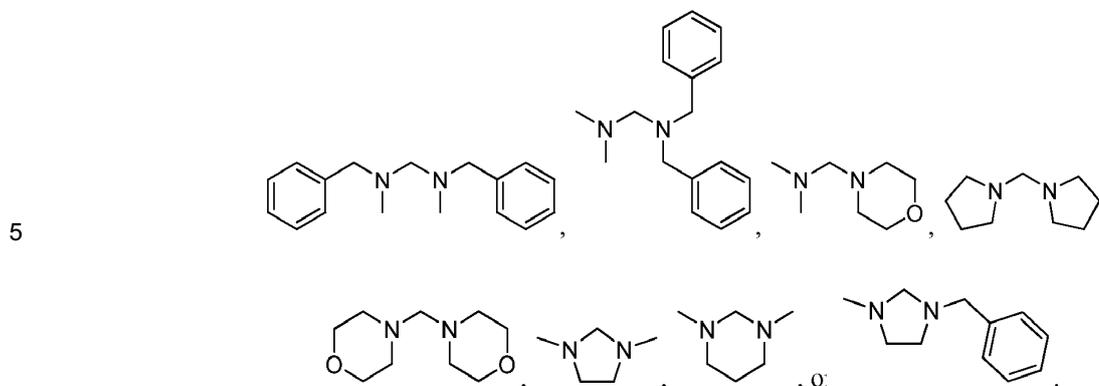
en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> Son como se definen para la fórmula I anterior.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, el compuesto de fórmula III se representa por la fórmula IIIA:

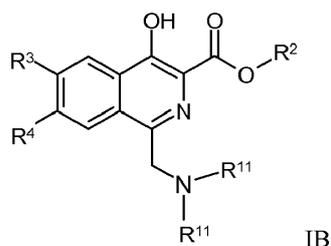
55



En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, el compuesto de fórmula III se representa mediante:

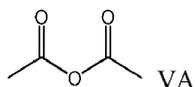


10 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, el compuesto de fórmula I se representa por la fórmula IB:

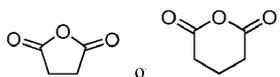


en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>11</sup> son como se definen para la fórmula I anterior.

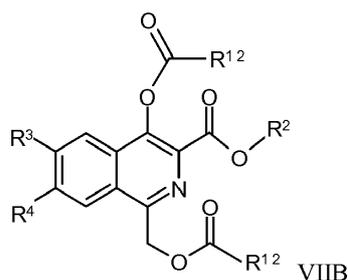
15 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, el compuesto de fórmula V se representa por la fórmula VA:



20 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, el compuesto de fórmula V se representa mediante:



25 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, el compuesto de fórmula VII se representa por la fórmula VIIB:

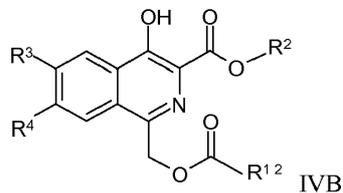


en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para la fórmula I anterior, y R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en

alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, el compuesto de fórmula IV se representa por la fórmula IVB:

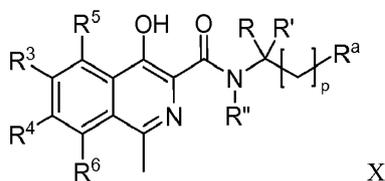
5



en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para la fórmula I anterior, y R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en

10

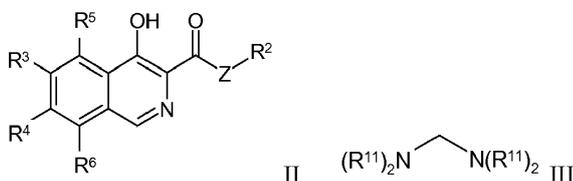
alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo. En una realización alternativa, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos representados por la fórmula X o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



15

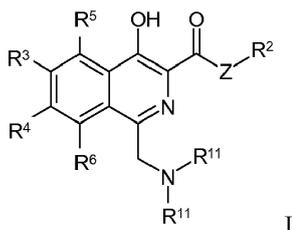
que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III



20

en condiciones de reacción suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula I:

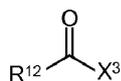


25

b) poner en contacto un compuesto de fórmula I con uno de los siguientes:

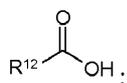
(iv) un compuesto de fórmula

30

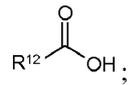


seguido de un compuesto de fórmula

35

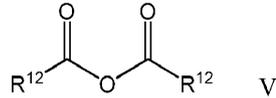


(v) un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>-X<sup>3</sup> seguido de un compuesto de fórmula

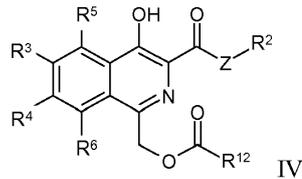


o

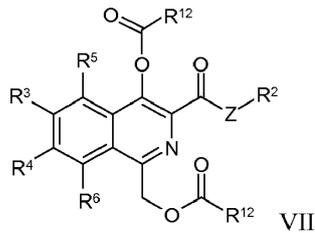
5 (vi) un compuesto de fórmula V:



10 en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula IV:



c) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula VII:

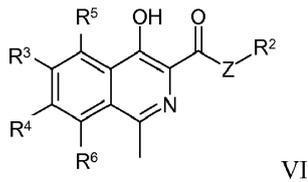


15

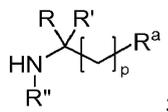
en un compuesto de Fórmula IV;

20 d) convertir un compuesto de fórmula IV en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula VI; y

20



e) poner en contacto un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula



25

en condiciones de reacción suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula X: en la que

30

Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, n, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>

son como se ha definido para la fórmula I anterior;

X<sup>3</sup>

35

es halo;

R<sup>12</sup>

40

se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o cuando dos R<sup>12</sup> están presentes, dos R<sup>12</sup> Junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8

miembros;

$p$

5 es 0 cuando  $R^a$  es  $-\text{COOH}$ ;  $p$  es 1 cuando  $R^a$  es  $-\text{WR}^{18}$ ;

$W$

10 se selecciona del grupo que consiste en oxígeno,  $-\text{S}(\text{O})_n-$  y  $-\text{NR}^{19}$ -, donde  $n$  es 0, 1 o 2,  $R^{19}$  Se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido y  $R^{18}$  Se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, o cuando  $W$  es  $-\text{NR}^{19}$ -,  $R^{18}$  y  $R^{19}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

15

$R$

se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio y metilo;

20

$R'$

se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo y alquilo sustituido; como alternativa,  $R$  y  $R'$  y el carbono pendiente del mismo pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido; y

25

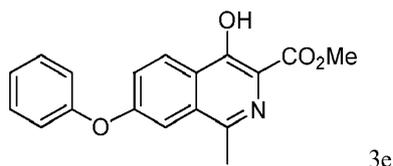
$R''$

Se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo o  $R''$  junto con  $R'$  y el nitrógeno pendiente del mismo pueden unirse para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

30

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, mezcla de estereoisómeros, y ésteres de los mismos.

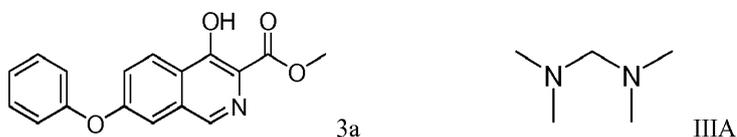
35 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para preparar 4-hidroxi-1-metil-7-fenoxiisoquinolin-3-carboxilato de metilo (3e):



que comprende las etapas de:

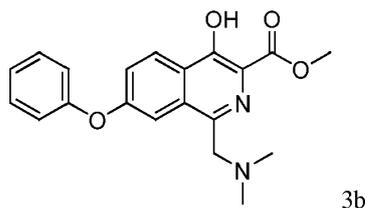
40

a) poner en contacto un compuesto de fórmula 3a con un compuesto de fórmula IIIA



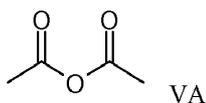
45

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula 3b:

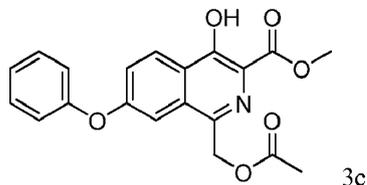


50

b) poner en contacto un compuesto de fórmula 3b con un compuesto de fórmula VA

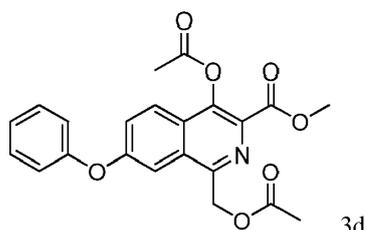


en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula 3c:



5

c) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula 3d:



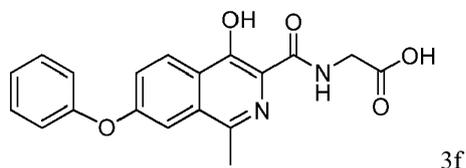
10

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula 3c; y

d) convertir un compuesto de fórmula 3c en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula 3e.

15

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para preparar ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxiisoquinolin-3-carboxamida)acético (3f)



20

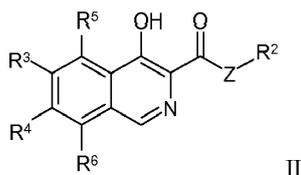
que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula 3e con glicina o glicinato sódico



25

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula 3f.

Compuestos de fórmula II:



30

para su uso en los procedimientos divulgados en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con procedimientos publicados (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 7.323.475).

En ciertas realizaciones de los procedimientos divulgados anteriormente en el presente documento, cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen a continuación:

35

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en los que

5 X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

10 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

15 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> Se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>; en los que

20 X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>13</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

25 R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

30 o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>-, R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo;

en el que cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo descrito anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 R<sup>100</sup>,

35 en el que cada R<sup>100</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, ariloxiarilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, tio, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, tio, alquiltio, ariltio, cicloalquiltio, heteroariltio, heterocicliceterociciltio, sulfonilo, heteroarilo, heterocicliceroterociciltio, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, oxicarbonilamino, oxitiocarbonilamino, -OS(O)<sub>2</sub>-alquilo, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo, -OS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -OS(O)<sub>2</sub>-heterociclicilo, -OSO<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>R<sup>40</sup>, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-alquilo, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-arilo, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-heteroarilo y -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-heterociclicilo, en el que cada R<sup>40</sup> se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

45 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

50 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;

55 en los que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

60 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

65 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,

heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores,

5 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en los que

10 X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

15 R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido; y

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo o arilo;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

20 junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores,

25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, y R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido.

30 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>

35 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>;

en la que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

40 R<sup>10</sup> es arilo o arilo sustituido; y

R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo.

45 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>

50 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>; en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, y R<sup>10</sup> es arilo o arilo sustituido.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores,

55 R<sup>2</sup>

es hidrógeno o alquilo;

60 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;

65 en los que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

5 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

10 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

15 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>

se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>;

20 en la que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

R<sup>10</sup> es arilo o arilo sustituido; y

25

R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores,

30 R<sup>2</sup>

es hidrógeno o alquilo;

35 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en los que

40 X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido; y

45 R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo o arilo;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

50 junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>

55 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>; en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, y R<sup>10</sup> es arilo o arilo sustituido.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores,

60 R<sup>2</sup>

es hidrógeno o alquilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

65 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, y R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>

son hidrógeno.

5

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>11</sup> es metilo.

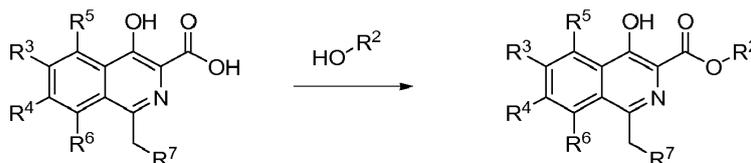
10 En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>12</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

En ciertas realizaciones de los procedimientos anteriores, R<sup>12</sup> es metilo.

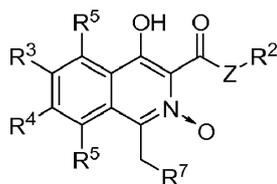
15 En ciertas realizaciones de los procedimientos divulgados anteriormente en el presente documento, los procedimientos comprenden además la etapa de formar una sal correspondiente del compuesto. Tales procedimientos son bien conocidos en la técnica.

20 Otras modificaciones para llegar a los compuestos de la presente invención están dentro de la experiencia en la materia. Por ejemplo, la modificación del grupo hidroxilo C-4 se puede hacer por medios convencionales a los correspondientes éteres, aciloxi, etc. para proporcionar compuestos de la invención. Específicamente, se pueden preparar ésteres en condiciones de acoplamiento estándar haciendo reaccionar un compuesto que contiene ácido carboxílico con un compuesto que comprende un alcohol en un disolvente adecuado, opcionalmente a temperaturas elevadas. Por consiguiente, los ésteres de los compuestos divulgados en el presente documento pueden formarse en cualquier ácido carboxílico o grupo funcional hidroxilo. Las reacciones típicas de formación de éster para proporcionar los compuestos de la invención se muestran a continuación, donde R<sup>2</sup> es como se define en el

25 presente documento.



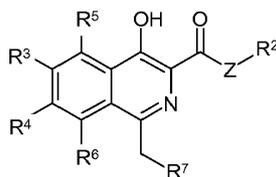
30 Los derivados de N-óxido de los compuestos descritos anteriormente también se pueden preparar usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por consiguiente, los compuestos de la invención incluyen derivados de N-óxido de la fórmula:



35

### Compuestos de la invención

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula VIII:



VIII

40

en la que:

Z

45

es O, NR<sup>1</sup> o S;

R<sup>1</sup>

50

se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>2</sup>

5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>

10 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;

15 en los que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>8</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

20 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

25 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>

30 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>;

en la que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

35 R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido; y

40 R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>-, R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido; y

R<sup>7</sup>

45 es -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>11</sup>) o -OC(O)R<sup>12</sup>;

cada R<sup>11</sup>

50 se selecciona independientemente de alquilo, bencilo y arilo, o dos R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo; y

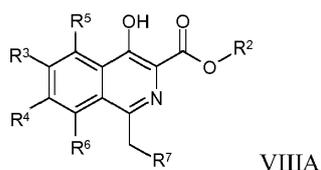
R<sup>12</sup>

se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

55 o una sal, éster, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos;

con la condición de que el compuesto no sea éster butílico del ácido 1-dimetilaminometil-4-hidroxil-7-fenilsulfanil-isoquinolina-3-carboxílico.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula VIIIA:



en la que:

- 5 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, n, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se han definido para la fórmula VIII anterior;  
o una sal, éster, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos;
- 10 con la condición de que el compuesto no sea éster butílico del ácido 1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolina-3-carboxílico.
- En ciertas realizaciones de los compuestos anteriores, R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.
- En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo.
- 15 En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en los que
- 20 X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;  
n es 0, 1 o 2;
- R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido, y
- 25 R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo o arilo;  
o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.
- 30 En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.
- En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> Es alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.
- 35 En ciertas realizaciones, R<sup>7</sup> es -OC(O)R<sup>12</sup>. En ciertas realizaciones, R<sup>7</sup> es -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>11</sup>). En ciertas realizaciones, R<sup>7</sup> es -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>11</sup>); y R<sup>1</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>7</sup> es -OC(O)R<sup>12</sup>; y R<sup>12</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.
- En ciertas realizaciones, Z es O.
- 40 En ciertas realizaciones de los compuestos divulgados anteriormente en el presente documento, cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen a continuación:
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en los que
- 45 X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;  
n es 0, 1 o 2;
- 50 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; y
- R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;
- 55 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> Se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>; en los que
- 60 X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>13</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>-, R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo;

en el que cada alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo descrito anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 R<sup>100</sup>,

en el que cada R<sup>100</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, ariloxi, ariloxiarilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, tioxo, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, tio, alquiltio, ariltio, cicloalquiltio, heteroariltio, heterocicliceterociciltio, sulfonilo, heteroarilo, heterocicliceroterocicilo, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterociclioxi, oxicarbonilamino, oxitiocarbonilamino, -OS(O)<sub>2</sub>-alquilo, -OS(O)<sub>2</sub>-arilo, -OS(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -OS(O)<sub>2</sub>-heterociclilo, -OSO<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>R<sup>40</sup>, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-alquilo, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-arilo, -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-heteroarilo y -NR<sup>40</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>40</sup>-heterociclilo, en el que cada R<sup>40</sup> se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo;

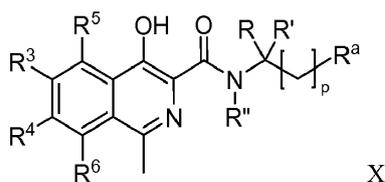
con la condición de que el compuesto no sea éster butílico del ácido 1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolina-3-carboxílico.

En otro aspecto, la invención se refiere al éster metílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxiisoquinolina-3-carboxílico (3a):



### Síntesis de isoquinolina

Los compuestos y procedimientos de la invención se pueden usar para la síntesis de diversos compuestos de isoquinolina. Se sabe que tales compuestos son útiles para inhibir la actividad HIF hidroxilasa, aumentando de este modo la estabilidad y/o la actividad del factor inducible de hipoxia (HIF), y pueden usarse para tratar y prevenir afecciones y trastornos asociados con HIF (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 7.323.475). Entre los ejemplos de compuestos de isoquinolina sustituidos que pueden prepararse utilizando los procedimientos divulgados en el presente documento se incluyen los representados por la fórmula X:



en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen para la fórmula I anterior y:

p es 0 cuando R<sup>a</sup> es -COOH; p es 1 cuando R<sup>a</sup> es -WR<sup>18</sup>;

W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- y -NR<sup>19</sup>-, donde n es 0, 1 o 2, R<sup>19</sup> Se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido y R<sup>18</sup> Se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, o cuando W es -NR<sup>19</sup>-, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden unirse para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

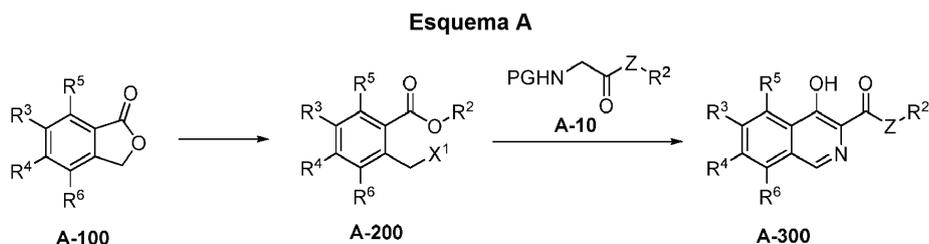
R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio y metilo;

R' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo y alquilo sustituido; como alternativa, R y R' y el carbono pendiente del mismo pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;

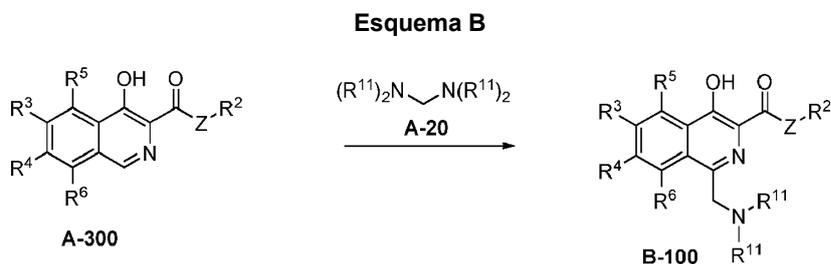
R" se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo o R" junto con R' y el nitrógeno pendiente del mismo pueden unirse para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, mezcla de estereoisómeros, y ésteres de los mismos.

- 5 Ejemplos de procedimientos para la preparación de compuestos descritos en el presente documento se muestran en los esquemas siguientes, en los que Z, X<sup>3</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, p, R<sup>a</sup>, R, R' y R" son como se han definido para la fórmula I y la fórmula X anterior, y PG es un grupo protector de amina estándar.

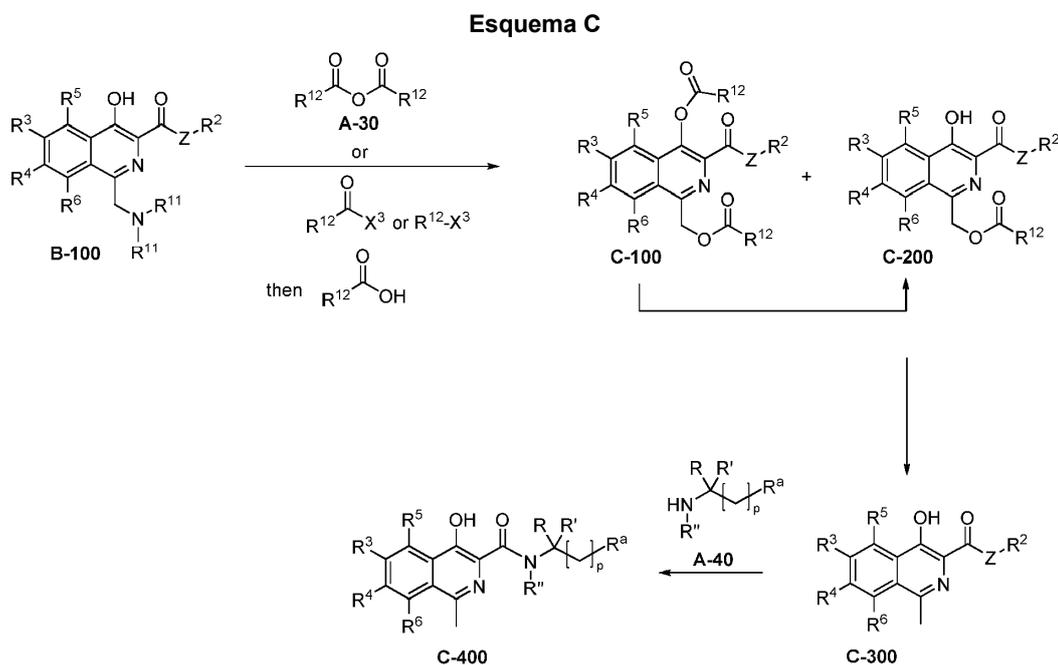


- 10 Los compuestos **A-200** para su uso en las reacciones representadas en el **Esquema A**, pueden prepararse poniendo en contacto los compuestos **A-100** con un ácido de Lewis adecuado, tal como borato de trimetilo, en presencia de un agente halogenante, tal como diclorotriphenilfosforano y cloruro de tionilo para generar el haluro de acilo, que, tras el contacto con un alcohol de la fórmula R<sup>2</sup>-OH, tal como metanol, da el correspondiente éster halogenado **A-200**. Al completarse la reacción, **A-200** puede recuperarse mediante técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración, y similares; o, como alternativa, se usa en la siguiente etapa sin purificación y/o aislamiento.
- 15
- 20 Los compuestos **A-200** pueden modificarse a **A-300** (fórmula II) poniendo en contacto **A-200** con aproximadamente una cantidad estequiométrica de un alfa-aminoácido adecuado de fórmula **A-10** (en la que PG se refiere a un grupo protector adecuado, tal como mesilo, tosilo, etc.) y una cantidad catalítica de yoduro sódico. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de acoplamiento convencionales bien conocidas en la técnica. A continuación se añade una base adecuada, tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio u otra base adecuada en metanol, DMF u otro disolvente adecuado. La reacción se continúa hasta que está sustancialmente completa, lo que típicamente se produce en aproximadamente 1 a 72 horas. Tras la terminación de la reacción, los compuestos **A-300** pueden recuperarse mediante técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.
- 25
- 30 Los compuestos **A-300** pueden modificarse a **B-100** (fórmula I) mediante los procedimientos de la presente invención, como se muestra en **Esquema B**.



- 35 Por ejemplo, poner en contacto **A-300** con aproximadamente una cantidad estequiométrica o un ligero exceso de un compuesto de fórmula **A-20** (fórmula III) en presencia de un ácido, tal como ácido acético, proporciona compuestos **B-100**. La reacción se continúa hasta que está sustancialmente completa, lo que típicamente se produce en aproximadamente 1 a 72 horas. Tras la terminación de la reacción, los compuestos **B-100** pueden recuperarse mediante técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares, o se utilizan en la siguiente etapa sin aislamiento y/o purificación.
- 40

- 45 Los compuestos **B-100** (fórmula I) se pueden modificar a compuestos **C-100** (fórmula VII) y **C-200** (fórmula IV) por los procedimientos de la presente invención como se muestra en **Esquema C**.



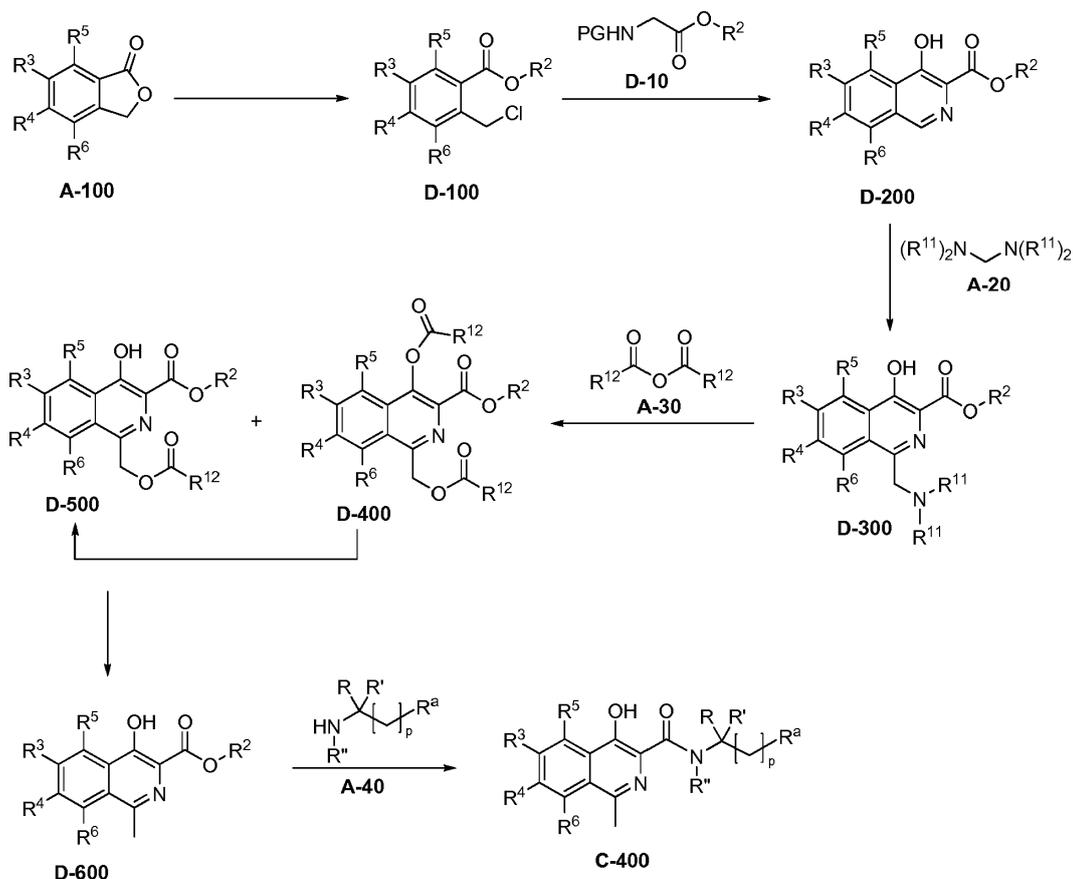
- 5 Por ejemplo, poner en contacto **B-100** con un exceso (por ejemplo 2-3 equivalentes) de compuesto **A-30** (fórmula V) en presencia de un ácido, tal como ácido acético, proporciona compuestos **C-100** y **C-200**. Como alternativa, poner en contacto **B-100** con un haluro de acilo de fórmula R<sup>12</sup>-C(O)X<sup>3</sup> o un haluro de alquilo de fórmula R<sup>12</sup>-X<sup>3</sup>, seguido de un ácido de fórmula R<sup>12</sup>-C(O)OH, tal como ácido acético, proporciona los compuestos **C-100** y **C-200**. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas de aproximadamente 100 °C y se continúa hasta que esté sustancialmente completa, lo que típicamente se produce a aproximadamente 1 a 72 horas. Los compuestos **C-200** pueden proporcionarse mediante los procedimientos de la presente invención, tales como la reacción de la mezcla de los compuestos **C-100** y **C-200** con una amina, tal como morfolina en un disolvente polar adecuado, tal como DMF. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente (es decir, de 0 a 10 °C). Tras la terminación de la reacción, los compuestos **C-200** pueden recuperarse mediante técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

Los compuestos **C-200** (fórmula IV) se puede modificar a **C-300** (fórmula VI) en condiciones de reacción de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción son condiciones de reacción de hidrogenación. Tales condiciones típicamente comprenden un catalizador, tal como un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio (0) sobre carbono), en atmósfera de hidrógeno. En algunas realizaciones, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo bajo presión. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de hidrogenación comprenden una base, tal como carbonato de sodio. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de hidrogenación comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 equivalentes molares de carbonato de sodio.

Los compuestos **C-400** (fórmula X) se pueden sintetizar poniendo en contacto los compuestos **C-300** (fórmula VI) con al menos una cantidad estequiométrica o un exceso de un aminoácido o derivado adecuado de la misma **A-40** (En particular, pero sin limitación, glicina o sus sales correspondientes). La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de acoplamiento convencionales bien conocidas en la técnica. En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de metóxido de sodio, etóxido de sodio u otra base adecuada en metanol, DMF u otro disolvente adecuado a temperaturas de reacción elevadas y, particularmente, a reflujo. La reacción se continúa hasta que está sustancialmente completa, lo que típicamente se produce en aproximadamente 1 a 72 horas. Como alternativa, la reacción puede realizarse a temperaturas elevadas en un horno de microondas. Tras la terminación de la reacción, los compuestos **C-400** pueden recuperarse mediante técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

Los procedimientos específicos para la preparación de dichos compuestos de isoquinolina sustituidos se muestran en el **Esquema D** más adelante, en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, p, R<sup>a</sup>, R, R' y R'' son como se han definido en el presente documento, y PG es un grupo protector de amina estándar.

## Esquema D



5 Los compuestos **D-100** para su uso en las reacciones representadas en el **Esquema D**, pueden prepararse poniendo en contacto los compuestos **A-100** con un ácido de Lewis adecuado, tal como borato de trimetilo, en presencia de dicloroteifenilfosforano y cloruro de tionilo para generar el cloruro de acilo, que, tras el contacto con un alcohol, tal como metanol, da el correspondiente éster **D-100**. Al completarse la reacción, **D-100** puede recuperarse mediante técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración, y similares; o, como alternativa, se usa en la siguiente etapa sin purificación y/o aislamiento.

10 Los compuestos **D-100** pueden modificarse a **D-200** (fórmula IIA) poniendo en contacto **D-100** con aproximadamente una cantidad estequiométrica de un alfa-aminoácido adecuado de fórmula **D-10** (en la que PG se refiere a un grupo protector adecuado, tal como mesilo, tosilo, etc.) y una cantidad catalítica de yoduro sódico. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de acoplamiento convencionales bien conocidas en la técnica. A continuación se añade una base adecuada, tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio u otra base adecuada en metanol, DMF u otro disolvente adecuado. La reacción se continúa hasta que está sustancialmente completa, lo que típicamente se produce en aproximadamente 1 a 72 horas. Tras la terminación de la reacción, los compuestos **D-200** pueden recuperarse mediante técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

15 Los compuestos **D-200** pueden modificarse a **D-300** (fórmula IA) mediante los procedimientos de la presente invención. Por ejemplo, poner en contacto **D-200** con aproximadamente una cantidad estequiométrica o un ligero exceso de un compuesto de fórmula **A-20** en presencia de un ácido, tal como ácido acético, proporciona compuestos **D-300**. La reacción se continúa hasta que está sustancialmente completa, lo que típicamente se produce en aproximadamente 1 a 72 horas. Tras la terminación de la reacción, los compuestos **D-300** pueden recuperarse mediante técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

20 Los compuestos **D-300** pueden modificarse a compuestos **D-400** (fórmula VIIA) y **D-500** (fórmula IVA) mediante los procedimientos de la presente invención. Por ejemplo, poner en contacto **D-300** con un exceso (por ejemplo, 2-3 equivalentes) del compuesto **A-30** en presencia de un ácido, tal como ácido acético, proporciona compuestos **D-400** y **D-500**. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas de aproximadamente 100 °C, y se continúa hasta que esté sustancialmente completa, lo que típicamente se produce en aproximadamente 1 a 72 horas. Los compuestos **D-500** pueden proporcionarse mediante los procedimientos de la presente invención, tales como la reacción de la mezcla de compuestos **D-400** y **D-500** con una amina, tal como morfina en un disolvente polar

adecuado, tal como DMF. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente (por ejemplo, de 0 a 10 °C). Tras la terminación de la reacción, los compuestos **D-500** pueden recuperarse mediante técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

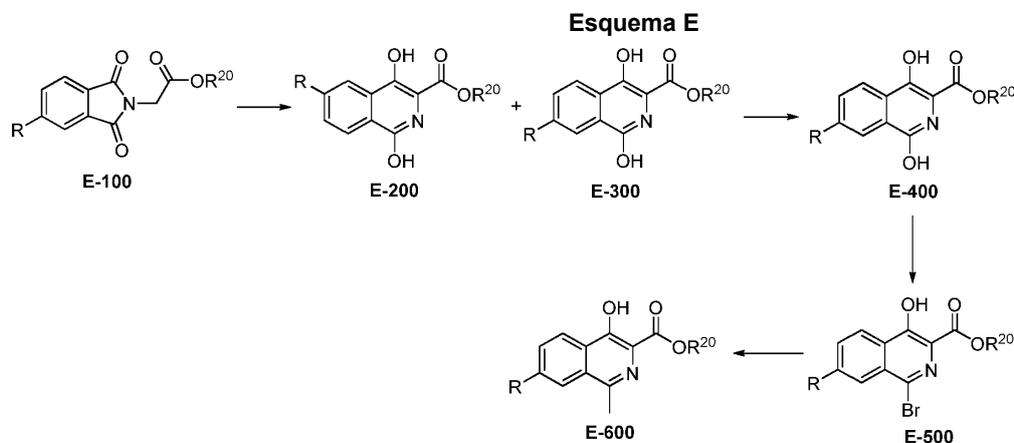
5 Los compuestos **D-500** se pueden modificar a **D-600** (fórmula VIA) en condiciones de reacción de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones, las condiciones de reacción son condiciones de reacción de hidrogenación. Tales condiciones típicamente comprenden un catalizador, tal como un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio (0) sobre carbono), en atmósfera de hidrógeno. En algunas realizaciones, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo bajo presión. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de hidrogenación comprenden una base, tal como carbonato de sodio. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de hidrogenación comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 equivalentes molares de carbonato de sodio.

15 Los compuestos **C-400** (fórmula X) se pueden sintetizar poniendo en contacto los compuestos **D-600** con al menos una cantidad estequiométrica o un exceso de un aminoácido o derivado adecuado de la misma **A-40** (En particular, pero sin limitación, glicina o sus sales correspondientes). La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de acoplamiento convencionales bien conocidas en la técnica. En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de metóxido de sodio, etóxido de sodio u otra base adecuada en metanol, DMF u otro disolvente adecuado a temperaturas de reacción elevadas y, particularmente, a reflujo. La reacción se continúa hasta que está sustancialmente completa, lo que típicamente se produce en aproximadamente 1 a 72 horas. Como alternativa, la reacción puede realizarse a temperaturas elevadas en un horno de microondas. Tras la terminación de la reacción, los compuestos **C-400** pueden recuperarse mediante técnicas convencionales, tales como neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

25 Los compuestos **A-100**, **A-10**, **A-20**, **A-30**, **A-40** y **D-10** para su uso en las reacciones representadas en los esquemas anteriores están disponibles a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse según procedimientos de la literatura conocida. Otras modificaciones a los compuestos proporcionados por la presente invención están dentro de la experiencia en la materia. Por ejemplo, la modificación del grupo hidroxilo C-4 se puede hacer por medios convencionales a los correspondientes éteres, aciloxi, y similares. Además, los compuestos **A-40** pueden utilizarse como en la patente de Estados Unidos n.º 7.323.475.

35 En la técnica, los compuestos de isoquinolina se han preparado según procedimientos que no son deseables para la producción a gran escala (esquema E, en el que R<sup>20</sup> es una abreviatura general que representa un grupo sustituyente como se describe en el presente documento (es decir, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, etc.)). Ejemplos de grupos sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, heteroalquilo, arilo, ariloxi, etc., cada uno como se define en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de isoquinolina preparados de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 7.323.475 implican la separación cromatográfica indeseable de los regioisómeros **E-200** y **E-300**. Se contempla que tal proceso sería ineficiente a gran escala. Además, la conversión de **E-400** en el bromuro correspondiente **E-500** con el fin de proporcionar la sustitución de alquilo en el anillo de isoquinolina de los compuestos **E-600** requiere el uso de oxibromuro de fósforo, que es tanto tóxico como potencialmente explosivo. Ventajosamente, en contraste con los procedimientos divulgados previamente, los procedimientos de la presente invención no requieren el uso de tales reactivos peligrosos para la síntesis de compuestos de isoquinolina.

45



50 La síntesis del éster butílico del ácido 1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolina-3-carboxílico se ha descrito en la patente de Estados Unidos n.º 7.323.475, utilizando una mezcla de éster butílico de ácido 4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolina-3-carboxílico, yoduro de N, N-dimetilmetilamonio y carbonato de potasio en diclorometano anhidro. Sin embargo, solo se obtuvo el 16 % del éster butílico del ácido 1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolina-3-carboxílico. Ventajosamente, en contraste con los procedimientos divulgados previamente, los

procedimientos de la presente invención proporcionan buenos rendimientos para la síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

### Ejemplos

5 La invención se entiende además con referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que sean puramente ilustrativos de la invención. La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones ilustradas, que se pretenden como ilustraciones de aspectos únicos de la invención solamente. Cualquier procedimiento que sea funcionalmente equivalente está dentro del alcance de la invención. Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, se pondrán de manifiesto para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Dichas modificaciones entran dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

15 A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados centígrados (°C). Además, en estos ejemplos y en otras partes, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

EtOH = Etanol

Et = Etilo

20

g = gramos

h = horas

25

HPLC = Cromatografía de líquidos de alto rendimiento

l = litro

MeOH = metanol

30

mg = miligramo

min = minuto

35

ml = mililitro

mM = milimolar

mmol = milimol

40

Ac = acetilo

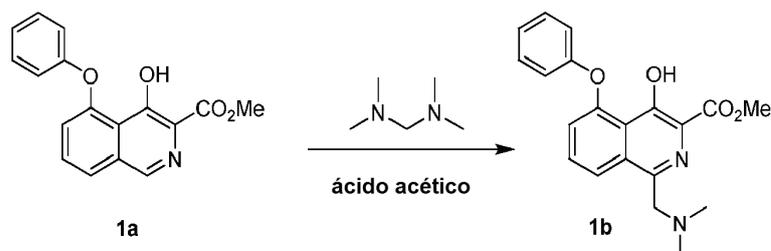
NaOMe = metóxido sódico

### 45 Ejemplo 1

**Preparación de ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-5-fenoxiisoquinolina-3-carboxamido) acético**

**a) Preparación de 1-((dimetilamino) metil)-4-hidroxi-5-fenoxiisoquinolina-3-carboxilato de metilo (1b)**

50

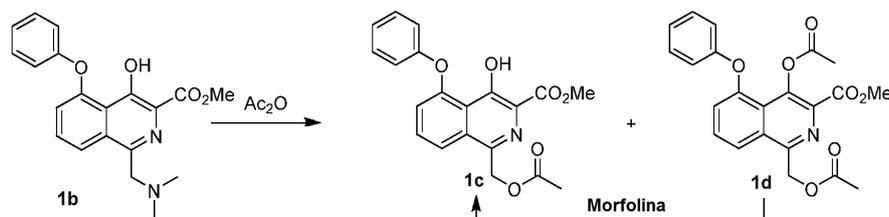


55 Un matraz de fondo redondo equipado con un termopar y un condensador puede cargarse con **1a** y ácido acético (aproximadamente 7 equivalentes molares  $\pm$  5 %). La suspensión de **1a** en ácido acético se puede agitar enérgicamente con agitación magnética (nota: se debe efectuar la agitación aérea para el trabajo a mayor escala). Un ligero exceso de bis-dimetilaminometano (aproximadamente 1,25 equivalentes molares) puede añadirse

lentamente a la mezcla. [Nota: La reacción es ligeramente exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 15-20 °C]. Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a 55 ± 5 °C y mantenerse durante al menos 8 horas. reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si la cantidad de **1a** es mayor que 0,5 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales a 55 ± 5 °C y reevaluarse mediante HPLC.

5

**b) Preparación de 1-((acetoxi) metil)-4-hidroxi-5-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (1c)**

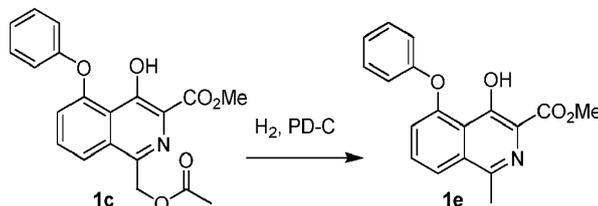


10 La solución de **1b** del Ejemplo 1a) se puede enfriar por debajo de 25 °C, momento en el cual se puede añadir lentamente anhídrido acético (aproximadamente 3 equivalentes molares) a una temperatura inferior a 50 °C [Nota: La reacción es exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 20-25 °C. La velocidad de adición es importante para controlar la reacción exotérmica entre anhídrido acético y dimetilamina de **1b**. El exceso de calor generado causará una rápida evolución no segura de la dimetilamina gaseosa] Una vez completada la adición, la  
15 mezcla puede calentarse a 100 ± 5 °C durante 20-24 horas. La reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si **1b** está en una cantidad mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales y luego reevaluarse mediante HPLC.

20 **1d** se puede convertir en **1c** mediante el siguiente procedimiento. La solución de **1c** y **1d** del procedimiento anterior se puede enfriar a menos de 65 ± 5 °C con una buena mezcla. Si la temperatura de reacción es inferior a 30 °C, la reacción puede solidificarse. El agua puede añadirse lenta y constantemente (la primera mitad puede añadirse durante 1 hora y el resto se añade durante 30 minutos). La mezcla puede enfriarse después y agitar a 20 ± 5 °C durante al menos 3 horas, momento en el que la mezcla puede filtrarse y la torta húmeda se lava con agua (3X) y se  
25 añade a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. Se puede añadir diclorometano y agua (3:1 en volumen) y la mezcla se agita durante 30 minutos. El diclorometano se puede separar (sin incluir la interfase o capa acuosa) y la solución se evalúa por HPLC.

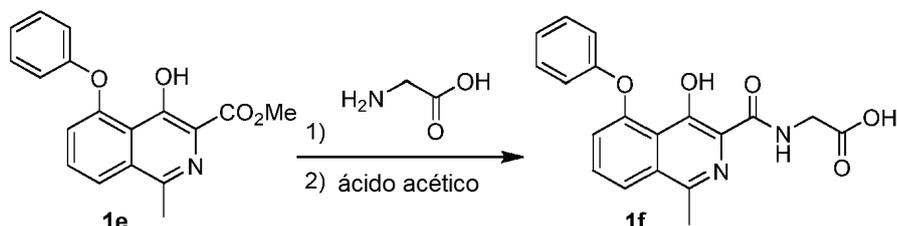
**1c** puede purificarse adicionalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. La solución anterior se puede añadir a un matraz, equipado con agitador mecánico y enfriado a 5 ± 5 °C. Se puede añadir morfolina y la mezcla se  
30 agita a 5 ± 5 °C durante 30-60 minutos y se evalúa mediante HPLC. Si la cantidad de **1d** Es mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante una hora adicional. Una vez que la reacción ha finalizado, **1c** se puede precipitar a partir de una solución fría de acetona/metanol, filtrar, lavar y secar bajo vacío a 50 ± 5 °C.

35 **b) Preparación de 4-hidroxi-1-metil-5-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (1e)**



Un recipiente de reactor de presión Parr revestido de vidrio equipado con un impulsor de 4 palas puede cargarse con  
40 **1c**, Pd/C (aproximadamente 0,4 a 0,5 equivalentes molares), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (aproximadamente 0,5 equivalentes molares) y acetato de etilo. A continuación, el matraz se puede purgar al vacío con nitrógeno (3X) y se purga al vacío con hidrógeno (3X). A continuación, se puede presurizar el matraz con hidrógeno para fijar el punto 60 psi y agitar a 60 °C durante 6-8 horas hasta completar la reacción (**1c** <0,5 %). A continuación, el matraz puede enfriarse a 20-25 °C, la presión se libera a temperatura ambiente, el espacio de cabeza se purga con nitrógeno tres veces y se filtra a través de papel de filtro de microfibras de vidrio. El filtrado puede concentrarse y precipitarse en metanol frío  
45 y secarse bajo vacío a 50 ± 5 °C.

**d) Preparación de ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-5-fenoxiisquinolina-3-carboxamido) acético (1f)**



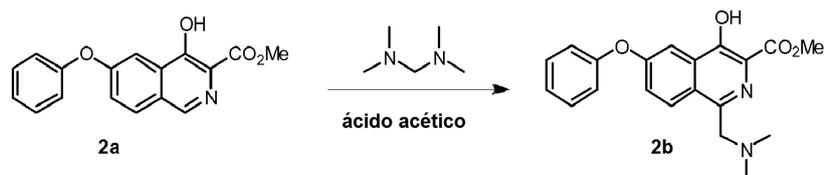
- 5 Se puede preparar ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-5-fenoxiisquinolina-3-carboxamido)acético a partir de **1e** de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Un matraz de reacción de vidrio a presión que incluía roscas superiores para una tapa de tapa roscada puede equiparse con un agitador magnético, cargarse con **1e**, glicina (aproximadamente 3 equivalentes molares), metanol y una solución de metóxido sódico (con 1,2 equivalentes molares de NaOCH<sub>3</sub>) y sellarse. A continuación, la  
 10 reacción puede calentarse a 110 °C durante al menos 6 horas, tiempo durante el cual la reacción forma una suspensión amarilla. La reacción puede entonces enfriarse a 20-25 °C y evaluarse mediante HPLC. La reacción puede continuar hasta que queda menos del 1 % de **1e** como se determinó mediante HPLC, se filtra, se lava con metanol, se seca al vacío, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo para eliminar las impurezas por  
 15 debajo de 0,1 %. El acetato de etilo se puede eliminar y se puede añadir una solución de ácido acético (con 3 equivalentes molares de ácido acético) durante una hora. La suspensión puede agitarse a temperatura ambiente durante al menos 3 horas, filtrarse y el sólido lavarse con agua (3X), acetona fría (5-10 °C, 2X) y evaluarse para  
 20 determinar las impurezas mediante HPLC. Si hay impurezas extraíbles presentes, se puede cargar el matraz con acetona y se somete a reflujo durante al menos 8 horas, se enfría lentamente a 5-10 °C, se agita durante al menos 2-3 horas, se filtra, se lava con acetona fría (5-10 °C, 3 veces) y se seca al vacío para obtener ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-5-fenoxiisquinolina-3-carboxamido) acético.

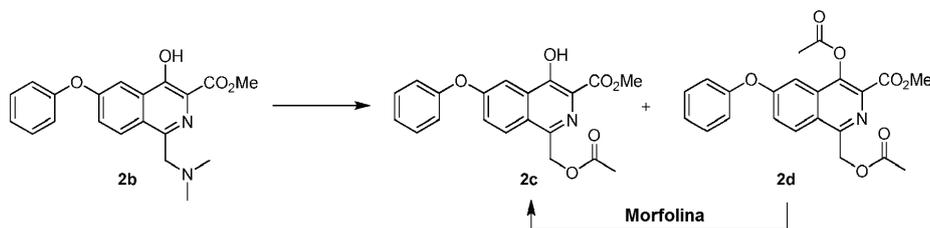
**Ejemplo 2**

**25 Preparación de ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-fenoxiisquinolina-3-carboxamido) acético**

**a) Preparación de 1-((dimetilamino) metil)-4-hidroxi-6-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (2b)**



30 Un matraz de fondo redondo equipado con un termopar y un condensador puede cargarse con **2a** y ácido acético (aproximadamente 7 equivalentes molares  $\pm$  5 %). La suspensión de **2a** en ácido acético se puede agitar energicamente con agitación magnética (nota: se debe efectuar la agitación aérea para el trabajo a mayor escala). Un ligero exceso de bis-dimetilaminometano (aproximadamente 1,25 equivalentes molares) puede añadirse  
 35 lentamente a la mezcla. [Nota: La reacción es ligeramente exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 15-20 °C]. Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a 55  $\pm$  5 °C y mantenerse durante al menos 8 horas. reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si la cantidad de **2a** es mayor que 0,5 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales a 55  $\pm$  5 °C y reevaluarse mediante HPLC.

**b) Preparación de 1-((acetoxi) metil)-4-hidroxi-6-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (2c)**

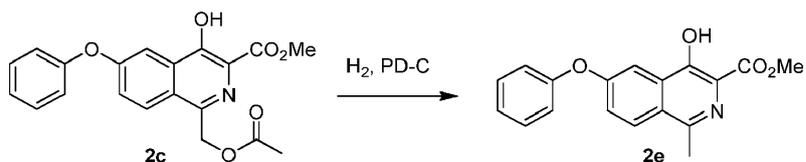
5 La solución de **2b** del Ejemplo 2a) se puede enfriar por debajo de 25 °C, momento en el cual se puede añadir lentamente anhídrido acético (aproximadamente 3 equivalentes molares) a una temperatura inferior a 50 °C [Nota: La reacción es exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 20-25 °C]. La velocidad de adición es importante para controlar la reacción exotérmica entre anhídrido acético y dimetilamina de **2b**. El exceso de calor generado causará una rápida evolución no segura de la dimetilamina gaseosa] Una vez completada la adición, la  
 10 mezcla puede calentarse a 100 ± 5 °C durante 20-24 horas. La reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si **2b** está en una cantidad mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales y luego reevaluarse mediante HPLC.

15 **2d** se puede convertir en **2c** mediante el siguiente procedimiento. La solución de **2c** y **2d** del procedimiento anterior se puede enfriar a menos de 65 ± 5 °C con una buena mezcla. Si la temperatura de reacción es inferior a 30 °C, la reacción puede solidificarse. El agua puede añadirse lenta y constantemente (la primera mitad puede añadirse durante 1 hora y el resto se añade durante 30 minutos). La mezcla puede enfriarse después y agitar a 20 ± 5 °C durante al menos 3 horas, momento en el que la mezcla puede filtrarse y la torta húmeda se lava con agua (3X) y se  
 20 añade a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. Se puede añadir diclorometano y agua (3:1 en volumen) y la mezcla se agita durante 30 minutos. El diclorometano se puede separar (sin incluir la interfase o capa acuosa) y la solución se evalúa por HPLC.

25 **2c** puede purificarse adicionalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. La solución anterior se puede añadir a un matraz, equipado con agitador mecánico y enfriado a 5 ± 5 °C. Se puede añadir morfolina y la mezcla se agita a 5 ± 5 °C durante 30-60 minutos y se evalúa mediante HPLC. Si la cantidad de **2d** Es mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante una hora adicional. Una vez que la reacción ha finalizado, **2c** se puede precipitar a partir de una solución fría de acetona/metanol, filtrar, lavar y secar bajo vacío a 50 ± 5 °C.

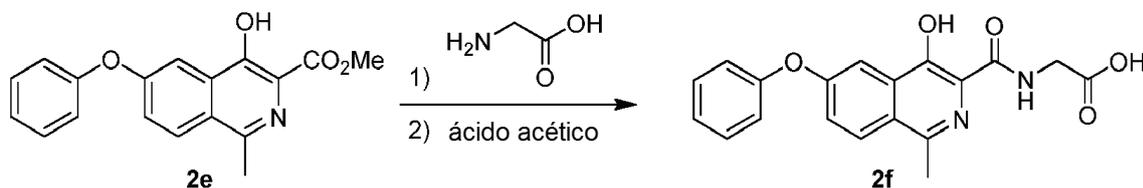
**c) Preparación de 4-hidroxi-1-metil-6-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (2e)**

30



35 Un recipiente de reactor de presión Parr revestido de vidrio equipado con un impulsor de 4 palas puede cargarse con **2c**, Pd/C (aproximadamente 0,4 a 0,5 equivalentes molares), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (aproximadamente 0,5 equivalentes molares) y acetato de etilo. A continuación, el matraz se puede purgar al vacío con nitrógeno (3X) y se purga al vacío con hidrógeno (3X). A continuación, se puede presurizar el matraz con hidrógeno para fijar el punto 60 psi y agitar a 60 °C durante 6-8 horas hasta completar la reacción (**2c** <0,5 %). A continuación, el matraz puede enfriarse a 20-25 °C, la presión se libera a temperatura ambiente, el espacio de cabeza se purga con nitrógeno tres veces y se filtra a través de papel de filtro de microfibras de vidrio. El filtrado puede concentrarse y precipitarse en metanol frío  
 40 y secarse bajo vacío a 50 ± 5 °C.

**d) Preparación de ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-fenoxiisoquinolina-3-carboxamido) acético (2f)**



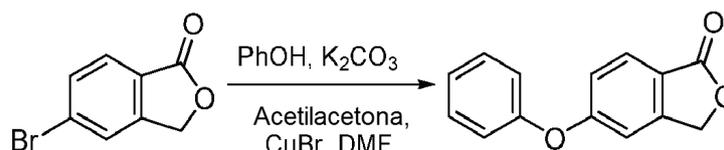
- 5 Se prepara ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-fenoxiisoquinolina-3-carboxamido)acético a partir de **2e** de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Un matraz de reacción de vidrio a presión que incluía roscas superiores para una tapa de tapa roscada puede equiparse con un agitador magnético, cargarse con **2e**, glicina (aproximadamente 3 equivalentes molares), metanol y una solución de metóxido sódico (con 1,2 equivalentes molares de NaOCH<sub>3</sub>) y sellarse. A continuación, la reacción puede calentarse a 110 °C durante al menos 6 horas, tiempo durante el cual la reacción forma una suspensión amarilla. La reacción puede entonces enfriarse a 20-25 °C y evaluarse mediante HPLC. La reacción puede continuar hasta que queda menos del 1 % de **2e** como se determinó mediante HPLC, se filtra, se lava con metanol, se seca al vacío, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo para eliminar las impurezas por debajo de 0,1 %. El acetato de etilo se puede eliminar y se puede añadir una solución de ácido acético (con 3 equivalentes molares de ácido acético) durante una hora. La suspensión puede agitarse a temperatura ambiente durante al menos 3 horas, filtrarse y el sólido lavarse con agua (3X), acetona fría (5-10 °C, 2X) y evaluarse para determinar las impurezas mediante HPLC. Si hay impurezas extraíbles presentes, se puede cargar el matraz con acetona y se somete a reflujo durante al menos 8 horas, se enfría lentamente a 5-10 °C, se agita durante al menos 2-3 horas, se filtra, se lava con acetona fría (5-10 °C, 3 veces) y se seca al vacío para obtener ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-fenoxiisoquinolina-3-carboxamido) acético.

**Ejemplo 3**

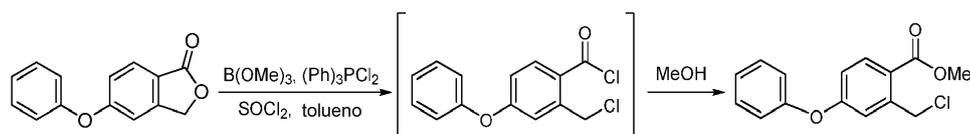
**25 Preparación de ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxiisoquinolina-3-carboxamido) acético**

**a) Preparación de 5-fenoxifitalida**



- 30 Se cargó un reactor con DMF (68 kg) y se inició la agitación. El reactor se cargó a continuación con fenol (51 kg), acetilacetona (8 kg), 5 bromoftalida (85 kg), bromuro de cobre (9 kg) y carbonato de potasio (77 kg). La mezcla se calentó por encima de 85 °C y se mantuvo hasta completar la reacción y después se enfrió. Se añadió agua. El sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano y se lavó con HCl acuoso y luego con agua.
- 35 Se eliminó el disolvente a presión y se añadió metanol. La mezcla se agitó y se filtró. El sólido se lavó con metanol y se secó en un horno, proporcionando 5-fenoxifitalida (Rendimiento: 72 %, HPLC: 99,6 %).

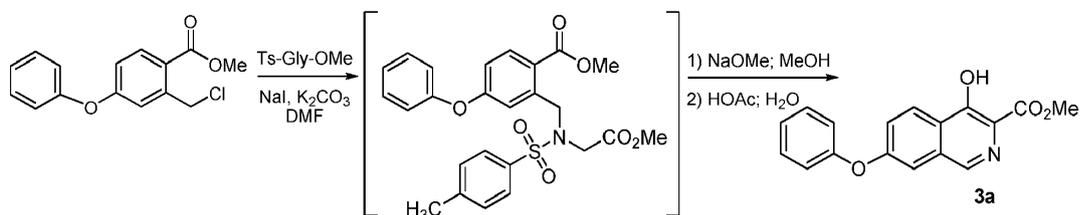
**b) Preparación del éster metílico del ácido 2-clorometil-4-fenoxibenzoico**



- 40 Se cargó un reactor con tolueno (24 kg) y se inició la agitación. El reactor se cargó a continuación con 5-fenoxifitalida (56 kg), cloruro de tionilo (41 kg), borato de trimetilo (1 kg), diclorotriphenilfosforano (2,5 kg) y carbonato de potasio (77 kg). La mezcla se calentó a reflujo hasta completar la reacción y se separó el disolvente, dejando cloruro de 2-

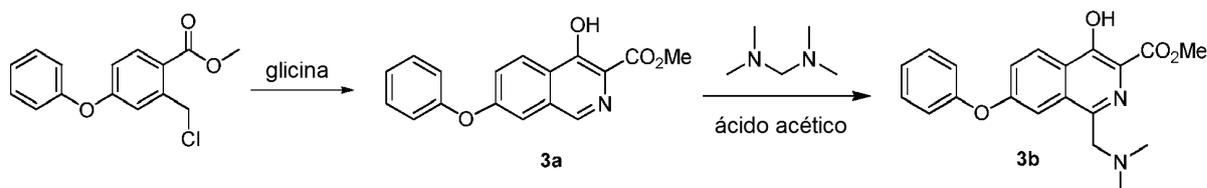
clorometil-4-fenoxibenzoílo. Se cargó metanol y la mezcla se calentó por encima de 50 °C hasta que se completó la reacción. El disolvente se eliminó y se reemplazó con DMF. Esta solución del producto éster metílico del ácido 2-clorometil-4-fenoxibenzoico en DMF se usó directamente en la siguiente etapa (HPLC: 85%).

### 5 c) Preparación de éster metílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxiisquinolina-3-carboxílico (3a)



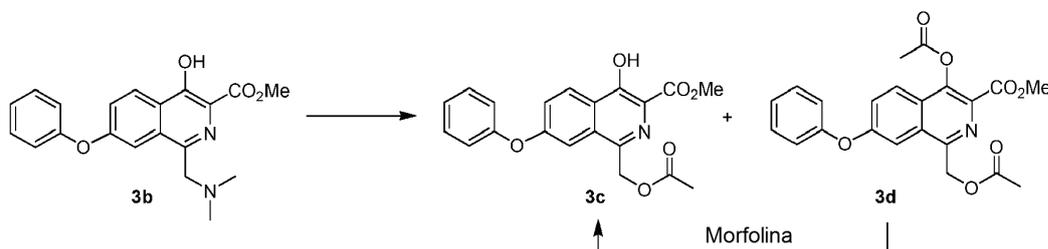
Se cargó un reactor con una solución de éster metílico del ácido 2-clorometil-4-fenoxibenzoico (~ 8 kg) en DMF, y se inició la agitación. A continuación se cargó el reactor con éster metílico de p-toluenosulfonilglicina (66 kg), carbonato de potasio (60 kg) y yoduro de sodio (4 kg). La mezcla se calentó hasta por lo menos 50 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió. Se cargó metóxido sódico en metanol y la mezcla se agitó hasta completar la reacción. Se añadieron ácido acético y agua y la mezcla se agitó, se filtró y se lavó con agua. El sólido se purificó mediante trituración con acetona y se secó en un horno, dando **3a** (rendimiento de la etapa b): 58 %; HPLC: 99.4%).  
 15 RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1 H), 8,74 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 2,3 & 9,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 3 H), 7,24 (m, 3 H), 3,96 (s, 3 H); MS-(+)-ion M+1 = 296,09

### d) Preparación de 1-((dimetilamino) metil)-4-hidroxi-7-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (3b)



Se cargó un matraz con **3a** (290,5 g) y ácido acético (44,3 g ± 5 %), y después se agitó. Lentamente se añadió bisdimetilaminometano (12,8 g ± 2 %). La mezcla se calentó hasta a 55 ± 5 °C y se mantuvo hasta que se completó la reacción. El producto de reacción se evaluó mediante MS, HPLC y RMN de <sup>1</sup>H. RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,7 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,21 (m, 3H), 5,34 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 1,98 (s, 3 H); MS-(+)-ion M+1 = 368,12.

### e) Preparación de 1-((acetoxi) metil)-4-hidroxi-7-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (3c)



La solución de **3b** de a) anterior se enfrió por debajo de 25 °C, momento en el que se añadió anhídrido acético (28,6 g ± 3,5 %) para mantener la temperatura por debajo de 50 °C. La mezcla resultante se calentó a 100 ± 5 °C hasta que se completó la reacción.

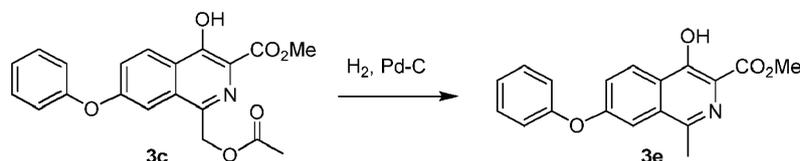
La solución de **3c** y **3d** anterior se enfrió a menos de 65 ± 5 °C. Se añadió lentamente agua (250 ml). A continuación se enfrió la mezcla a por debajo de 20 ± 5 °C y se filtró. La torta húmeda se lavó con agua (3 x 50 ml) y se añadió a un nuevo matraz. Se añadieron diclorometano (90 ml) y agua (30 ml) y la mezcla resultante se agitó. La capa de diclorometano se separó y se evaluó mediante HPLC.

La capa orgánica se añadió a un matraz y se enfrió a 5 ± 5 °C. Se añadió morfolina y la mezcla se agitó hasta

completar la reacción. El disolvente se reemplazó con una mezcla de acetona/metanol. Después del enfriamiento, el compuesto **3c** se precipitó y se filtró, se lavó y se secó en un horno (rendimiento: 81 %, HPLC: >99,7 %). RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,6 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,24 (m, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 3,68 (s, 2H), 2,08 (s, 6 H); MS-(+)-ion M+1 = 357,17.

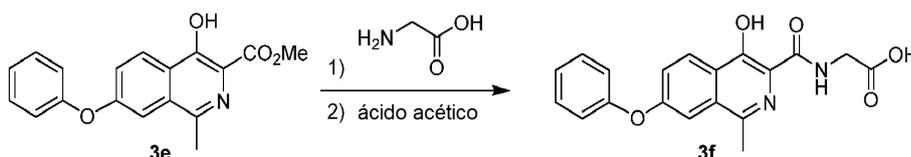
5

#### f) Preparación de 4-hidroxi-1-metil-7-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (**3e**)



- 10 Se cargó un reactor con **3c** (160,0 g), Pd/C (2,08 g),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro (2,56 g) y acetato de etilo (120 ml). El matraz se purgó al vacío con nitrógeno (3X) y se purga al vacío con hidrógeno (3X). A continuación, el matraz se presurizó con hidrógeno y se agitó a aproximadamente 60 °C hasta completarse la reacción. El matraz se enfrió a 20-25 °C, la presión se liberó a temperatura ambiente, el espacio de cabeza se purgó con nitrógeno tres veces y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. Se añadió metanol. La mezcla se agitó y después se enfrió. El producto precipitó y se
- 15 filtró y se secó en un horno (rendimiento: 90 %, HPLC: 99,7 %).

#### g) Preparación de ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxiisquinolina-3-carboxamido) acético (**3f**)



20

Se preparó ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxiisquinolina-3-carboxamido)acético a partir de **3e** de acuerdo con el siguiente procedimiento.

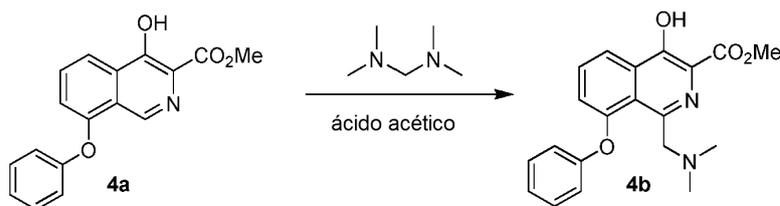
- 25 Se cargó un matraz de presión con **3e** (300,92 g), glicina (22,52 g), metanol (155 ml), solución de metóxido de sodio (64,81 g) y se selló (como alternativa, se utilizó glicinato de sodio en lugar de glicina y metóxido de sodio). La reacción se calentó a aproximadamente 110 °C hasta que la reacción se completó. La mezcla se enfrió, se filtró, se lavó con metanol, se secó a vacío, se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. El acetato de etilo se retiró y a la capa acuosa resultante se añadió una solución de ácido acético (18,0 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con agua (3 x 30 ml), acetona fría (5-10 °C, 2 x 20 ml) y se secó a vacío para
- 30 obtener ácido 2-(4 hidroxi-1-metil-7-fenoxiisquinolina-3-carboxamido)acético (rendimiento: 86,1 %, HPLC: 99,8 %).

#### Ejemplo 4

#### Preparación de ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-8-fenoxiisquinolina-3-carboxamido) acético

35

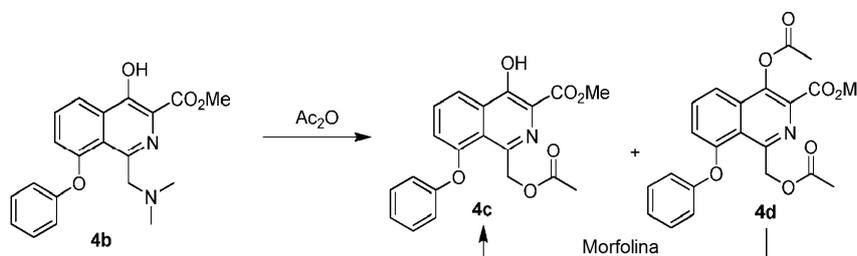
#### a) Preparación de 1-((dimetilamino) metil)-4-hidroxi-8-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (**4b**)



- 40 Un matraz de fondo redondo equipado con un termopar y un condensador puede cargarse con **4a** y ácido acético (aproximadamente 7 equivalentes molares  $\pm$  5 %). La suspensión de **4a** en ácido acético se puede agitar energicamente con agitación magnética (nota: se debe efectuar la agitación aérea para el trabajo a mayor escala). Un ligero exceso de bis-dimetilaminometano (aproximadamente 1,25 equivalentes molares) puede añadirse lentamente a la mezcla. [Nota: La reacción es ligeramente exotérmica, se puede observar un aumento de

temperatura de 15-20 °C]. Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a  $55 \pm 5$  °C y mantenerse durante al menos 8 horas. reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si la cantidad de **4a** es mayor que 0,5 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales a  $55 \pm 5$  °C y reevaluarse mediante HPLC.

#### 5 b) Preparación de 1-((acetoxi) metil)-4-hidroxi-8-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (**4c**)

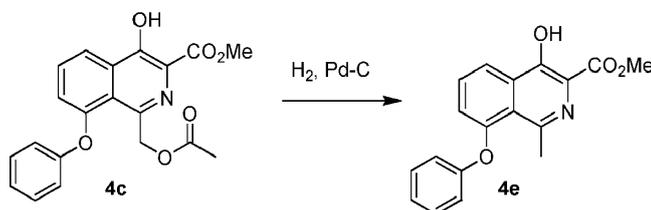


La solución de **4b** del Ejemplo 4a) se puede enfriar por debajo de 25 °C, momento en el cual se puede añadir lentamente anhídrido acético (aproximadamente 3 equivalentes molares) a una temperatura inferior a 50 °C [Nota: La reacción es exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 20-25 °C]. La velocidad de adición es importante para controlar la reacción exotérmica entre anhídrido acético y dimetilamina de **4b**. El exceso de calor generado causará una rápida evolución no segura de la dimetilamina gaseosa] Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a  $100 \pm 5$  °C durante 20-24 horas. La reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si **4b** está en una cantidad mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales y luego reevaluarse mediante HPLC.

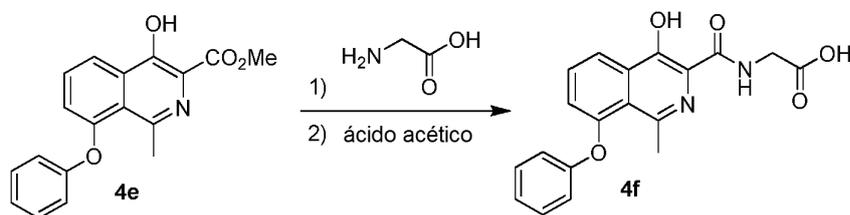
**4d** se puede convertir en **4c** mediante el siguiente procedimiento. La solución de **4c** y **4d** del procedimiento anterior se puede enfriar a menos de  $65 \pm 5$  °C con una buena mezcla. Si la temperatura de reacción es inferior a 30 °C, la reacción puede solidificarse. El agua puede añadirse lenta y constantemente (la primera mitad puede añadirse durante 1 hora y el resto se añade durante 30 minutos). La mezcla puede enfriarse después y agitar a  $20 \pm 5$  °C durante al menos 3 horas, momento en el que la mezcla puede filtrarse y la torta húmeda se lava con agua (3X) y se añade a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. Se puede añadir diclorometano y agua (3:1 en volumen) y la mezcla se agita durante 30 minutos. El diclorometano se puede separar (sin incluir la interfase o capa acuosa) y la solución se evalúa por HPLC.

**4c** puede purificarse adicionalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. La solución anterior se puede añadir a un matraz, equipado con agitador mecánico y enfriado a  $5 \pm 5$  °C. Se puede añadir morfolina y la mezcla se agita a  $5 \pm 5$  °C durante 30-60 minutos y se evalúa mediante HPLC. Si la cantidad de **4d** Es mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante una hora adicional. Una vez que la reacción ha finalizado, **4c** se puede precipitar a partir de una solución fría de acetona/metanol, filtrar, lavar y secar bajo vacío a  $50 \pm 5$  °C.

#### c) Preparación de 4-hidroxi-1-metil-8-fenoxiisquinolina-3-carboxilato de metilo (**4e**)



Un recipiente de reactor de presión Parr revestido de vidrio equipado con un impulsor de 4 palas puede cargarse con **4c**, Pd/C (aproximadamente 0,4 a 0,5 equivalentes molares),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro (aproximadamente 0,5 equivalentes molares) y acetato de etilo. A continuación, el matraz se puede purgar al vacío con nitrógeno (3X) y se purga al vacío con hidrógeno (3X). A continuación, se puede presurizar el matraz con hidrógeno para fijar el punto 60 psi y agitar a 60 °C durante 6-8 horas hasta completar la reacción (**4c** <0,5 %). A continuación, el matraz puede enfriarse a 20-25 °C, la presión se libera a temperatura ambiente, el espacio de cabeza se purga con nitrógeno tres veces y se filtra a través de papel de filtro de microfibras de vidrio. El filtrado puede concentrarse y precipitarse en metanol frío y secarse bajo vacío a  $50 \pm 5$  °C.

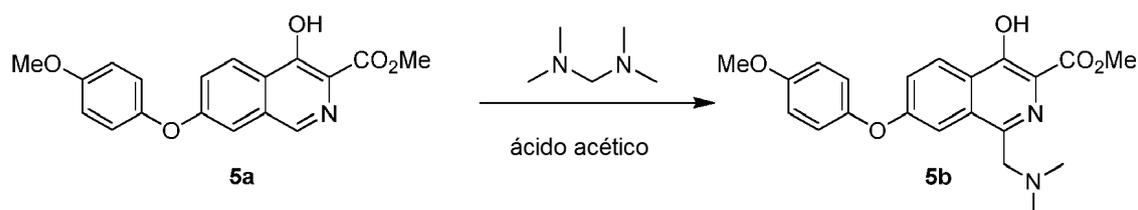
d) Preparación de ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-8-fenoxiisoquinolina-3-carboxamido) acético (**4f**)

- 5 Se prepara ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-8-fenoxiisoquinolina-3-carboxamido)acético a partir de **4e** de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Un matraz de reacción de vidrio a presión que incluía roscas superiores para una tapa de tapa roscada puede equiparse con un agitador magnético, cargarse con **4e**, glicina (aproximadamente 3 equivalentes molares), metanol y una solución de metóxido sódico (con 1,2 equivalentes molares de NaOCH<sub>3</sub>) y sellarse. A continuación, la reacción puede calentarse a 110 °C durante al menos 6 horas, tiempo durante el cual la reacción forma una suspensión amarilla. La reacción puede entonces enfriarse a 20-25 °C y evaluarse mediante HPLC. La reacción puede continuar hasta que queda menos del 1 % de **4e** como se determinó mediante HPLC, se filtra, se lava con metanol, se seca al vacío, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo para eliminar las impurezas por debajo de 0,1 %. El acetato de etilo se puede eliminar y se puede añadir una solución de ácido acético (con 3 equivalentes molares de ácido acético) durante una hora. La suspensión puede agitarse a temperatura ambiente durante al menos 3 horas, filtrarse y el sólido lavarse con agua (3X), acetona fría (5-10 °C, 2X) y evaluarse para determinar las impurezas mediante HPLC. Si hay impurezas extraíbles presentes, se puede cargar el matraz con acetona y se somete a reflujo durante al menos 8 horas, se enfría lentamente a 5-10 °C, se agita durante al menos 2-3 horas, se filtra, se lava con acetona fría (5-10 °C, 3 veces) y se seca al vacío para obtener ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-8-fenoxiisoquinolina-3-carboxamido) acético.

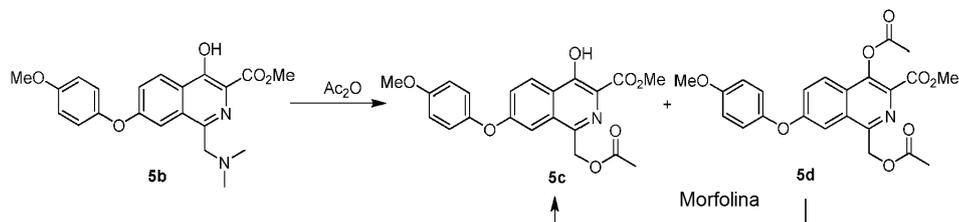
## Ejemplo 5

## 25 Preparación de ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético

a) Preparación de 1-((dimetilamino)metil)-4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (**5b**)

30 Un matraz de fondo redondo equipado con un termopar y un condensador puede cargarse con **5a** y ácido acético (aproximadamente 7 equivalentes molares  $\pm$  5 %). La suspensión de **5a** en ácido acético se puede agitar enérgicamente con agitación magnética (nota: se debe efectuar la agitación aérea para el trabajo a mayor escala).  
 35 Un ligero exceso de bis-dimetilaminometano (aproximadamente 1,25 equivalentes molares) puede añadirse lentamente a la mezcla. [Nota: La reacción es ligeramente exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 15-20 °C]. Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a 55  $\pm$  5 °C y mantenerse durante al menos 8 horas. reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si la cantidad de **5a** es mayor que 0,5 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales a 55  $\pm$  5 °C y reevaluarse mediante HPLC.

40

**b) Preparación de 1-((acetoxi)metil)-4-hidroxi-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (5c)**

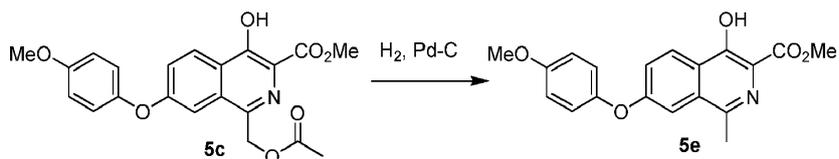
5 La solución de **5b** del Ejemplo 5a) se puede enfriar por debajo de 25 °C, momento en el cual se puede añadir lentamente anhídrido acético (aproximadamente 3 equivalentes molares) a una temperatura inferior a 50 °C [Nota: La reacción es exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 20-25 °C]. La velocidad de adición es importante para controlar la reacción exotérmica entre anhídrido acético y dimetilamina de **5b**. El exceso de calor generado causará una rápida evolución no segura de la dimetilamina gaseosa] Una vez completada la adición, la  
 10 mezcla puede calentarse a 100 ± 5 °C durante 20-24 horas. La reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si **5b** está en una cantidad mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales y luego reevaluarse mediante HPLC.

**5d** se puede convertir en **4c** mediante el siguiente procedimiento. La solución de **5c** y **5d** del procedimiento anterior se puede enfriar a menos de 65 ± 5 °C con una buena mezcla. Si la temperatura de reacción es inferior a 30 °C, la  
 15 reacción puede solidificarse. El agua puede añadirse lenta y constantemente (la primera mitad puede añadirse durante 1 hora y el resto se añade durante 30 minutos). La mezcla puede enfriarse después y agitar a 20 ± 5 °C durante al menos 3 horas, momento en el que la mezcla puede filtrarse y la torta húmeda se lava con agua (3X) y se añade a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. Se puede añadir diclorometano y agua  
 20 (3:1 en volumen) y la mezcla se agita durante 30 minutos. El diclorometano se puede separar (sin incluir la interfase o capa acuosa) y la solución se evalúa por HPLC.

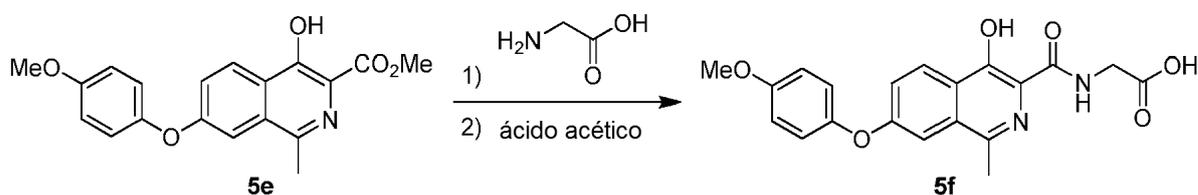
**5c** puede purificarse adicionalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. La solución anterior se puede añadir a un matraz, equipado con agitador mecánico y enfriado a 5 ± 5 °C. Se puede añadir morfolina y la mezcla se  
 25 agita a 5 ± 5 °C durante 30-60 minutos y se evalúa mediante HPLC. Si la cantidad de **5d** Es mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante una hora adicional. Una vez que la reacción ha finalizado, **5c** se puede precipitar a partir de una solución fría de acetona/metanol, filtrar, lavar y secar bajo vacío a 50 ± 5 °C.

**c) Preparación de ácido 4-hidroxi-1-metil-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (5e)**

30



Un recipiente de reactor de presión Parr revestido de vidrio equipado con un impulsor de 4 palas puede cargarse con  
 35 **5c**, Pd/C (aproximadamente 0,4 a 0,5 equivalentes molares),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro (aproximadamente 0,5 equivalentes molares) y acetato de etilo. A continuación, el matraz se puede purgar al vacío con nitrógeno (3X) y se purga al vacío con hidrógeno (3X). A continuación, se puede presurizar el matraz con hidrógeno para fijar el punto 60 psi y agitar a 60 °C durante 6-8 horas hasta completar la reacción (**5c** <0,5 %). A continuación, el matraz puede enfriarse a 20-25 °C, la presión se libera a temperatura ambiente, el espacio de cabeza se purga con nitrógeno tres veces y se filtra a través de papel de filtro de microfibras de vidrio. El filtrado puede concentrarse y precipitarse en metanol frío  
 40 y secarse bajo vacío a 50 ± 5 °C.

**d) Preparación de ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético (5f)**

45

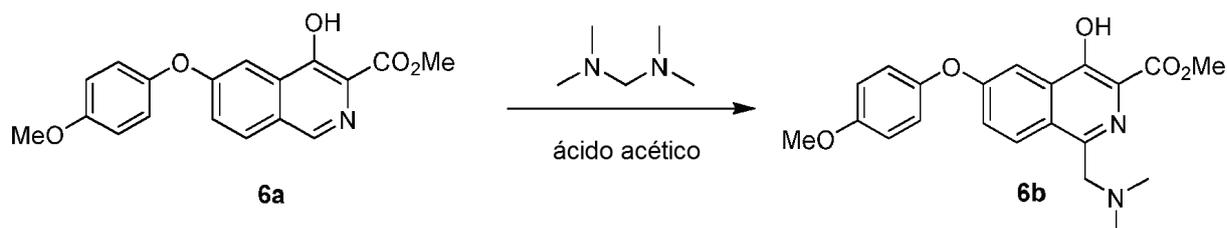
Se prepara ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético a partir de **5e** de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Un matraz de reacción de vidrio a presión que incluía roscas superiores para una tapa de tapa roscada puede equiparse con un agitador magnético, cargarse con **5e**, glicina (aproximadamente 3 equivalentes molares), metanol y una solución de metóxido sódico (con 1,2 equivalentes molares de NaOCH<sub>3</sub>) y sellarse. A continuación, la reacción puede calentarse a 110 °C durante al menos 6 horas, tiempo durante el cual la reacción forma una suspensión amarilla. La reacción puede entonces enfriarse a 20-25 °C y evaluarse mediante HPLC. La reacción puede continuar hasta que queda menos del 1 % de **5e** como se determinó mediante HPLC, se filtra, se lava con metanol, se seca al vacío, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo para eliminar las impurezas por debajo de 0,1 %. El acetato de etilo se puede eliminar y se puede añadir una solución de ácido acético (con 3 equivalentes molares de ácido acético) durante una hora. La suspensión puede agitarse a temperatura ambiente durante al menos 3 horas, filtrarse y el sólido lavarse con agua (3X), acetona fría (5-10 °C, 2X) y evaluarse para determinar las impurezas mediante HPLC. Si hay impurezas extraíbles presentes, se puede cargar el matraz con acetona y se somete a reflujo durante al menos 8 horas, se enfría lentamente a 5-10 °C, se agita durante al menos 2-3 horas, se filtra, se lava con acetona fría (5-10 °C, 3 veces) y se seca al vacío para obtener ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-7-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético.

### Ejemplo 6

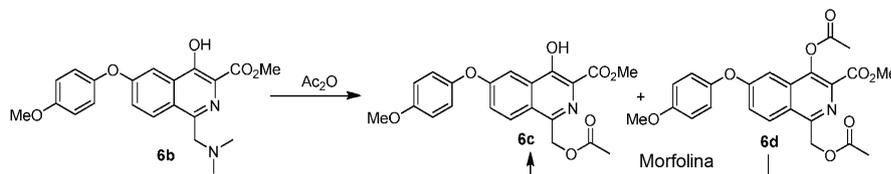
#### Preparación de ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético

##### a) Preparación de 1-((dimetilamino)metil)-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (**6b**)



Un matraz de fondo redondo equipado con un termopar y un condensador puede cargarse con **6a** y ácido acético (aproximadamente 7 equivalentes molares  $\pm$  5 %). La suspensión de **6a** en ácido acético se puede agitar enérgicamente con agitación magnética (nota: se debe efectuar la agitación aérea para el trabajo a mayor escala). Un ligero exceso de bis-dimetilaminometano (aproximadamente 1,25 equivalentes molares) puede añadirse lentamente a la mezcla. [Nota: La reacción es ligeramente exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 15-20 °C]. Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a 55  $\pm$  5 °C y mantenerse durante al menos 8 horas. reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si la cantidad de **6a** es mayor que 0,5 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales a 55  $\pm$  5 °C y reevaluarse mediante HPLC.

##### b) Preparación de 1-((acetoxi)metil)-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (**6c**)



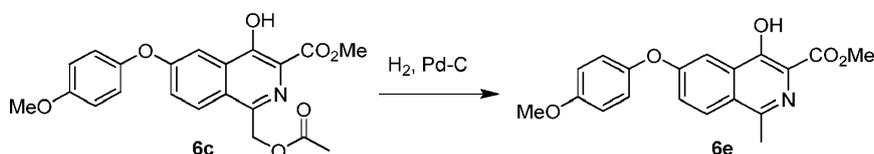
La solución de **6b** del Ejemplo 6a) se puede enfriar por debajo de 25 °C, momento en el cual se puede añadir lentamente anhídrido acético (aproximadamente 3 equivalentes molares) a una temperatura inferior a 50 °C [Nota: La reacción es exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 20-25 °C]. La velocidad de adición es importante para controlar la reacción exotérmica entre anhídrido acético y dimetilamina de **6b**. El exceso de calor generado causará una rápida evolución no segura de la dimetilamina gaseosa] Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a 100  $\pm$  5 °C durante 20-24 horas. La reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si **6b** está en una cantidad mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales y luego

reevaluarse mediante HPLC.

**6d** se puede convertir en **6c** mediante el siguiente procedimiento. La solución de **6c** y **6d** del procedimiento anterior se puede enfriar a menos de  $65 \pm 5$  °C con una buena mezcla. Si la temperatura de reacción es inferior a 30 °C, la reacción puede solidificarse. El agua puede añadirse lenta y constantemente (la primera mitad puede añadirse durante 1 hora y el resto se añade durante 30 minutos). La mezcla puede enfriarse después y agitar a  $20 \pm 5$  °C durante al menos 3 horas, momento en el que la mezcla puede filtrarse y la torta húmeda se lava con agua (3X) y se añade a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. Se puede añadir diclorometano y agua (3:1 en volumen) y la mezcla se agita durante 30 minutos. El diclorometano se puede separar (sin incluir la interfase o capa acuosa) y la solución se evalúa por HPLC.

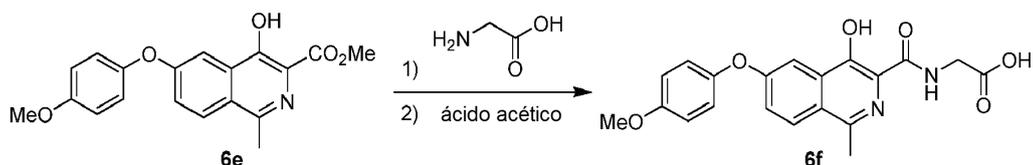
**6c** puede purificarse adicionalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. La solución anterior se puede añadir a un matraz, equipado con agitador mecánico y enfriado a  $5 \pm 5$  °C. Se puede añadir morfolina y la mezcla se agita a  $5 \pm 5$  °C durante 30-60 minutos y se evalúa mediante HPLC. Si la cantidad de **6d** es mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante una hora adicional. Una vez que la reacción ha finalizado, **6c** se puede precipitar a partir de una solución fría de acetona/metanol, filtrar, lavar y secar bajo vacío a  $50 \pm 5$  °C.

### c) Preparación de ácido 4-hidroxi-1-metil-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (**6e**)



Un recipiente de reactor de presión Parr revestido de vidrio equipado con un impulsor de 4 palas puede cargarse con **6c**, Pd/C (aproximadamente 0,4 a 0,5 equivalentes molares),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro (aproximadamente 0,5 equivalentes molares) y acetato de etilo. A continuación, el matraz se puede purgar al vacío con nitrógeno (3X) y se purga al vacío con hidrógeno (3X). A continuación, se puede presurizar el matraz con hidrógeno para fijar el punto 60 psi y agitar a 60 °C durante 6-8 horas hasta completar la reacción (**6c** <0,5 %). A continuación, el matraz puede enfriarse a 20-25 °C, la presión se libera a temperatura ambiente, el espacio de cabeza se purga con nitrógeno tres veces y se filtra a través de papel de filtro de microfibra de vidrio. El filtrado puede concentrarse y precipitarse en metanol frío y secarse bajo vacío a  $50 \pm 5$  °C.

### d) Preparación de ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético (**6f**)



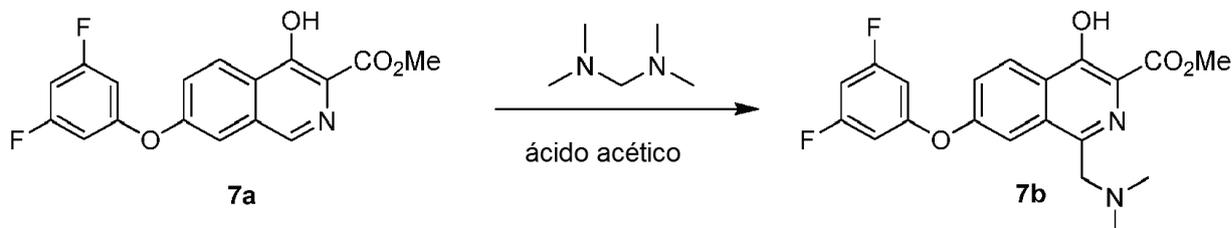
Se prepara ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético a partir de **6e** de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Un matraz de reacción de vidrio a presión que incluía roscas superiores para una tapa de tapa roscada puede equiparse con un agitador magnético, cargarse con **6e**, glicina (aproximadamente 3 equivalentes molares), metanol y una solución de metóxido sódico (con 1,2 equivalentes molares de  $\text{NaOCH}_3$ ) y sellarse. A continuación, la reacción puede calentarse a 110 °C durante al menos 6 horas, tiempo durante el cual la reacción forma una suspensión amarilla. La reacción puede entonces enfriarse a 20-25 °C y evaluarse mediante HPLC. La reacción puede continuar hasta que queda menos del 1 % de **6e** como se determinó mediante HPLC, se filtra, se lava con metanol, se seca al vacío, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo para eliminar las impurezas por debajo de 0,1 %. El acetato de etilo se puede eliminar y se puede añadir una solución de ácido acético (con 3 equivalentes molares de ácido acético) durante una hora. La suspensión puede agitarse a temperatura ambiente durante al menos 3 horas, filtrarse y el sólido lavarse con agua (3X), acetona fría (5-10 °C, 2X) y evaluarse para determinar las impurezas mediante HPLC. Si hay impurezas extraíbles presentes, se puede cargar el matraz con acetona y se somete a reflujo durante al menos 8 horas, se enfría lentamente a 5-10 °C, se agita durante al menos 2-3 horas, se filtra, se lava con acetona fría (5-10 °C, 3 veces) y se seca al vacío para obtener ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-6-(4-metoxi-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético.

## Ejemplo 7

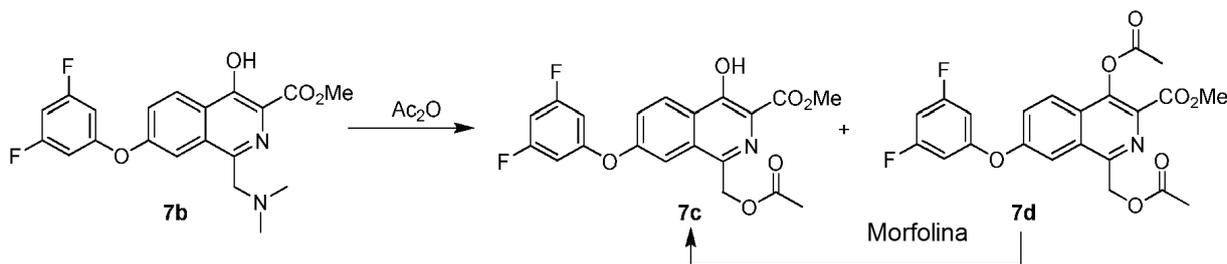
## Preparación de ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-7-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético

## 5 a) Preparación de 1-((dimetilamino)metil)-4-hidroxi-7-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (7b)



10 Un matraz de fondo redondo equipado con un termopar y un condensador puede cargarse con **7a** y ácido acético (aproximadamente 7 equivalentes molares  $\pm$  5 %). La suspensión de **7a** en ácido acético se puede agitar enérgicamente con agitación magnética (nota: se debe efectuar la agitación aérea para el trabajo a mayor escala). Un ligero exceso de bis-dimetilaminometano (aproximadamente 1,25 equivalentes molares) puede añadirse lentamente a la mezcla. [Nota: La reacción es ligeramente exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 15-20 °C]. Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a  $55 \pm 5$  °C y mantenerse durante al menos 8 horas. reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si la cantidad de **7a** es mayor que 0,5 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales a  $55 \pm 5$  °C y reevaluarse mediante HPLC.

## 20 b) Preparación de 1-((acetoxi)metil)-4-hidroxi-7-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (7c)

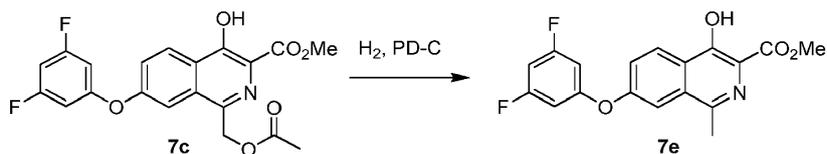


25 La solución de **7b** del Ejemplo 7a) se puede enfriar por debajo de 25 °C, momento en el cual se puede añadir lentamente anhídrido acético (aproximadamente 3 equivalentes molares) a una temperatura inferior a 50 °C [Nota: La reacción es exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 20-25 °C]. La velocidad de adición es importante para controlar la reacción exotérmica entre anhídrido acético y dimetilamina de **7b**. El exceso de calor generado causará una rápida evolución no segura de la dimetilamina gaseosa] Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a  $100 \pm 5$  °C durante 20-24 horas. La reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si **7b** está en una cantidad mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales y luego reevaluarse mediante HPLC.

30 **7d** se puede convertir en **7c** mediante el siguiente procedimiento. La solución de **7c** y **7d** del procedimiento anterior se puede enfriar a menos de  $65 \pm 5$  °C con una buena mezcla. Si la temperatura de reacción es inferior a 30 °C, la reacción puede solidificarse. El agua puede añadirse lenta y constantemente (la primera mitad puede añadirse durante 1 hora y el resto se añade durante 30 minutos). La mezcla puede enfriarse después y agitar a  $20 \pm 5$  °C durante al menos 3 horas, momento en el que la mezcla puede filtrarse y la torta húmeda se lava con agua (3X) y se añade a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. Se puede añadir diclorometano y agua (3:1 en volumen) y la mezcla se agita durante 30 minutos. El diclorometano se puede separar (sin incluir la interfase o capa acuosa) y la solución se evalúa por HPLC.

40 **7c** puede purificarse adicionalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. La solución anterior se puede añadir a un matraz, equipado con agitador mecánico y enfriado a  $5 \pm 5$  °C. Se puede añadir morfolina y la mezcla se agita a  $5 \pm 5$  °C durante 30-60 minutos y se evalúa mediante HPLC. Si la cantidad de **7d** Es mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante una hora adicional. Una vez que la reacción ha finalizado, **7c** se puede precipitar a partir de una solución fría de acetona/metanol, filtrar, lavar y secar bajo vacío a  $50 \pm 5$  °C.

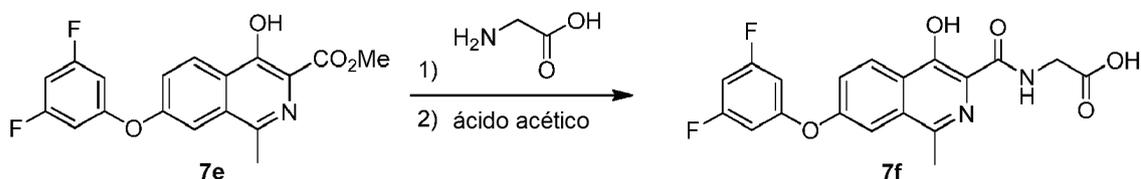
**c) Preparación de ácido 4-hidroxi-1-metil-7-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (7e)**



- 5 Un recipiente de reactor de presión Parr revestido de vidrio equipado con un impulsor de 4 palas puede cargarse con **7c**, Pd/C (aproximadamente 0,4 a 0,5 equivalentes molares), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (aproximadamente 0,5 equivalentes molares) y acetato de etilo. A continuación, el matraz se puede purgar al vacío con nitrógeno (3X) y se purga al vacío con hidrógeno (3X). A continuación, se puede presurizar el matraz con hidrógeno para fijar el punto 60 psi y agitar a 60 °C durante 6-8 horas hasta completar la reacción (**7c** <0,5 %). A continuación, el matraz puede enfriarse a 20-25 °C, la presión se libera a temperatura ambiente, el espacio de cabeza se purga con nitrógeno tres veces y se filtra a través de papel de filtro de microfibras de vidrio. El filtrado puede concentrarse y precipitarse en metanol frío y secarse bajo vacío a 50 ± 5 °C.

**d) Preparación de ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-7-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético (7f)**

15



20 Se prepara ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-7-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético a partir de **7e** de acuerdo con el siguiente procedimiento.

20

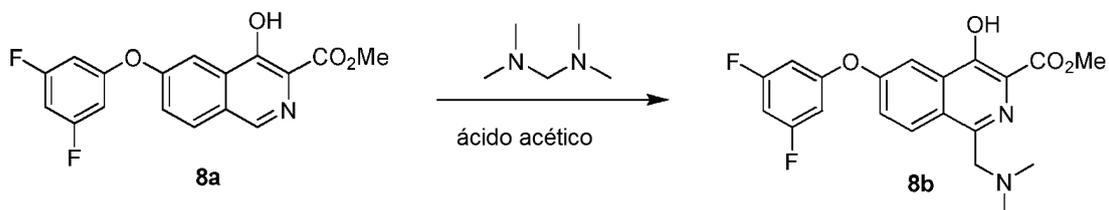
- Un matraz de reacción de vidrio a presión que incluía roscas superiores para una tapa de tapa roscada puede equiparse con un agitador magnético, cargarse con **7e**, glicina (aproximadamente 3 equivalentes molares), metanol y una solución de metóxido sódico (con 1,2 equivalentes molares de NaOCH<sub>3</sub>) y sellarse. A continuación, la reacción puede calentarse a 110 °C durante al menos 6 horas, tiempo durante el cual la reacción forma una suspensión amarilla. La reacción puede entonces enfriarse a 20-25 °C y evaluarse mediante HPLC. La reacción puede continuar hasta que queda menos del 1 % de **7e** como se determinó mediante HPLC, se filtra, se lava con metanol, se seca al vacío, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo para eliminar las impurezas por debajo de 0,1 %. El acetato de etilo se puede eliminar y se puede añadir una solución de ácido acético (con 3 equivalentes molares de ácido acético) durante una hora. La suspensión puede agitarse a temperatura ambiente durante al menos 3 horas, filtrarse y el sólido lavarse con agua (3X), acetona fría (5-10 °C, 2X) y evaluarse para determinar las impurezas mediante HPLC. Si hay impurezas extraíbles presentes, se puede cargar el matraz con acetona y se somete a reflujo durante al menos 8 horas, se enfría lentamente a 5-10 °C, se agita durante al menos 2-3 horas, se filtra, se lava con acetona fría (5-10 °C, 3 veces) y se seca al vacío para obtener ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-7-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético.

35

**Ejemplo 8**

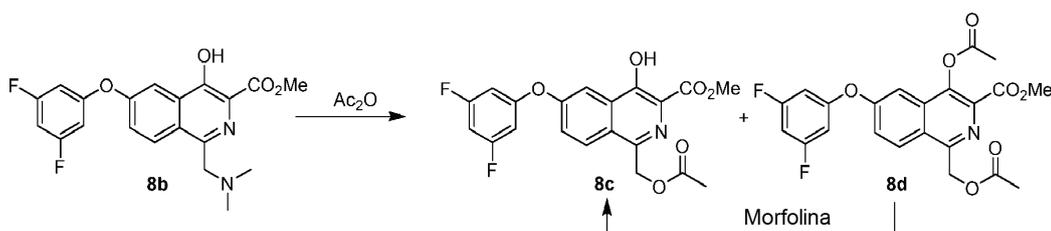
**Preparación de ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-6-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético**

a) Preparación de 1-((dimetilamino)metil)-4-hidroxi-6-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (8b)



5 Un matraz de fondo redondo equipado con un termopar y un condensador puede cargarse con **8a** y ácido acético (aproximadamente 7 equivalentes molares  $\pm$  5 %). La suspensión de **8a** en ácido acético se puede agitar enérgicamente con agitación magnética (nota: se debe efectuar la agitación aérea para el trabajo a mayor escala). Un ligero exceso de bis-dimetilaminometano (aproximadamente 1,25 equivalentes molares) puede añadirse lentamente a la mezcla. [Nota: La reacción es ligeramente exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 15-20 °C]. Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a  $55 \pm 5$  °C y mantenerse durante al menos 8 horas. reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si la cantidad de **8a** es mayor que 0,5 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales a  $55 \pm 5$  °C y reevaluarse mediante HPLC.

15 b) Preparación de 1-((acetoxi)metil)-4-hidroxi-6-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (8c)

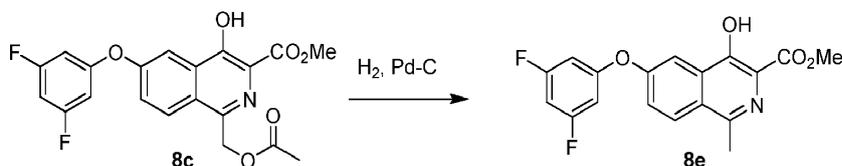


20 La solución de **8b** del Ejemplo 8a) se puede enfriar por debajo de 25 °C, momento en el cual se puede añadir lentamente anhídrido acético (aproximadamente 3 equivalentes molares) a una temperatura inferior a 50 °C [Nota: La reacción es exotérmica, se puede observar un aumento de temperatura de 20-25 °C]. La velocidad de adición es importante para controlar la reacción exotérmica entre anhídrido acético y dimetilamina de **8b**. El exceso de calor generado causará una rápida evolución no segura de la dimetilamina gaseosa] Una vez completada la adición, la mezcla puede calentarse a  $100 \pm 5$  °C durante 20-24 horas. La reacción puede evaluarse después mediante HPLC. Si **8b** está en una cantidad mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante 2 horas adicionales y luego reevaluarse mediante HPLC.

30 **8d** se puede convertir en **8c** mediante el siguiente procedimiento. La solución de **8c** y **8d** del procedimiento anterior se puede enfriar a menos de  $65 \pm 5$  °C con una buena mezcla. Si la temperatura de reacción es inferior a 30 °C, la reacción puede solidificarse. El agua puede añadirse lenta y constantemente (la primera mitad puede añadirse durante 1 hora y el resto se añade durante 30 minutos). La mezcla puede enfriarse después y agitar a  $20 \pm 5$  °C durante al menos 3 horas, momento en el que la mezcla puede filtrarse y la torta húmeda se lava con agua (3X) y se añade a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. Se puede añadir diclorometano y agua (3:1 en volumen) y la mezcla se agita durante 30 minutos. El diclorometano se puede separar (sin incluir la interfase o capa acuosa) y la solución se evalúa por HPLC.

40 **8c** puede purificarse adicionalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. La solución anterior se puede añadir a un matraz, equipado con agitador mecánico y enfriado a  $5 \pm 5$  °C. Se puede añadir morfolina y la mezcla se agita a  $5 \pm 5$  °C durante 30-60 minutos y se evalúa mediante HPLC. Si la cantidad de **8d** Es mayor que 2 %, la reacción puede agitarse durante una hora adicional. Una vez que la reacción ha finalizado, **8c** se puede precipitar a partir de una solución fría de acetona/metanol, filtrar, lavar y secar bajo vacío a  $50 \pm 5$  °C.

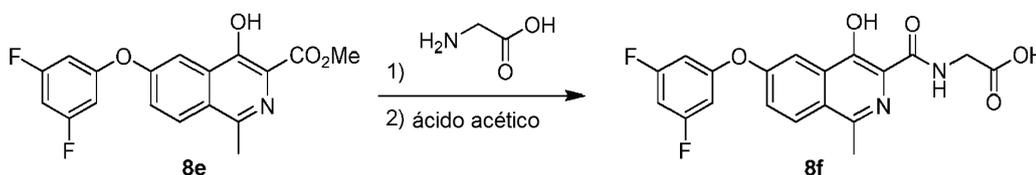
**c) Preparación de ácido 4-hidroxi-1-metil-6-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxilato de metilo (8e)**



5 Un recipiente de reactor de presión Parr revestido de vidrio equipado con un impulsor de 4 palas puede cargarse con **8c**, Pd/C (aproximadamente 0,4 a 0,5 equivalentes molares), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (aproximadamente 0,5 equivalentes molares) y acetato de etilo. A continuación, el matraz se puede purgar al vacío con nitrógeno (3X) y se purga al vacío con hidrógeno (3X). A continuación, se puede presurizar el matraz con hidrógeno para fijar el punto 60 psi y agitar a 60 °C durante 6-8 horas hasta completar la reacción (**8c** <0,5 %). A continuación, el matraz puede enfriarse a 20-25 °C, la presión se libera a temperatura ambiente, el espacio de cabeza se purga con nitrógeno tres veces y se filtra a través de papel de filtro de microfibras de vidrio. El filtrado puede concentrarse y precipitarse en metanol frío y secarse bajo vacío a 50 ± 5 °C.

**d) Preparación de ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-6-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético (8f)**

15



Se prepara ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-6-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético a partir de **8e** de acuerdo con el siguiente procedimiento.

20

Un matraz de reacción de vidrio a presión que incluía roscas superiores para una tapa de tapa roscada puede equiparse con un agitador magnético, cargarse con **8e**, glicina (aproximadamente 3 equivalentes molares), metanol y una solución de metóxido sódico (con 1,2 equivalentes molares de NaOCH<sub>3</sub>) y sellarse. A continuación, la reacción puede calentarse a 110 °C durante al menos 6 horas, tiempo durante el cual la reacción forma una suspensión amarilla. La reacción puede entonces enfriarse a 20-25 °C y evaluarse mediante HPLC. La reacción puede continuar hasta que queda menos del 1 % de **8e** como se determinó mediante HPLC, se filtra, se lava con metanol, se seca al vacío, se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo para eliminar las impurezas por debajo de 0,1 %. El acetato de etilo se puede eliminar y se puede añadir una solución de ácido acético (con 3 equivalentes molares de ácido acético) durante una hora. La suspensión puede agitarse a temperatura ambiente durante al menos 3 horas, filtrarse y el sólido lavarse con agua (3X), acetona fría (5-10 °C, 2X) y evaluarse para determinar las impurezas mediante HPLC. Si hay impurezas extraíbles presentes, se puede cargar el matraz con acetona y se somete a reflujo durante al menos 8 horas, se enfría lentamente a 5-10 °C, se agita durante al menos 2-3 horas, se filtra, se lava con acetona fría (5-10 °C, 3 veces) y se seca al vacío para obtener ácido 2-[4-hidroxi-1-metil-6-(3,5-difluoro-fenoxi)-isoquinolina-3-carboxamido]acético.

35

**Ejemplo 9**

**Pruebas biológicas**

40 Los compuestos y procedimientos de la invención se pueden usar para la síntesis de diversos compuestos de isoquinolina. Se sabe que tales compuestos son útiles para inhibir la actividad HIF hidroxilasa, aumentando de este modo la estabilidad y/o la actividad del factor inducible de hipoxia (HIF), y pueden usarse para tratar y prevenir afecciones y trastornos asociados con HIF (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 7.323.475, la publicación de Estados Unidos n.º 2007/0004627, la publicación de Estados Unidos n.º 2006/0276477 y la publicación de Estados Unidos n.º 2007/0259960, incorporados por referencia en el presente documento).

45

La actividad biológica de compuestos isoquinolina sustituidos de ejemplo puede evaluarse usando cualquier procedimiento convencionalmente conocido. En realizaciones particulares, las células derivadas de tejidos animales, preferiblemente tejidos humanos, capaces de expresar eritropoyetina cuando son estimuladas por los compuestos de la invención, se cultivan para la producción *In vitro* de proteínas endógenas. Las células contempladas para su uso en tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, células derivadas de tejidos hepáticos, hematopoyéticos, renales y neurales.

50

Las técnicas de cultivo celular están generalmente disponibles en la materia e incluyen cualquier procedimiento que mantenga la viabilidad celular y facilite la expresión de proteínas endógenas. Las células se cultivan típicamente en un medio de crecimiento optimizado para el crecimiento celular, la viabilidad y la producción de proteínas. Las células pueden estar en suspensión o unidas a un sustrato, y el medio puede suministrarse en alimentación discontinua o regímenes continuos de flujo continuo. Los compuestos de la invención se añaden al medio de cultivo a niveles que estimulan la producción de eritropoyetina sin comprometer la viabilidad celular. La eritropoyetina producida por las células se secreta en el medio de cultivo. A continuación, se recoge el medio y la eritropoyetina se purifica utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. (Véase, por ejemplo, Lai et al. (1987), patente de EE.UU. N° 4.667.016; y Egrie (1985), patente de EE.UU. N° 4.558.006).

Los procedimientos de ensayo adecuados son bien conocidos en la técnica. Los siguientes se presentan solo como ejemplos y no se pretende que sean limitantes.

#### 15 **Ensayo de estabilización de HIF $\alpha$ basado en células**

Las células humanas (por ejemplo, células Hep3B procedentes de tejido hepatocelular) derivadas de diversos tejidos se sembraron por separado en placas de cultivo de 35 mm y se cultivaron a 37 °C, 20 % de O<sub>2</sub>, 5 % de CO<sub>2</sub> en medio de cultivo estándar, por ejemplo DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco), 10 % de FBS (suero bovino fetal). Cuando las capas celulares alcanzan la confluencia, el medio se reemplaza con medio OPTI-MEM (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad CA), y las capas celulares se incubaron durante aproximadamente 24 horas en 20 % de O<sub>2</sub>, 5 % de CO<sub>2</sub> a 37 °C. A continuación se añadió el compuesto o DMSO al 0,013 % (dimetilsulfóxido) al medio existente y se continuó la incubación durante la noche.

Después de la incubación, se retiró el medio, se centrifugó y se almacenó para su análisis (véase Ensayos de VEGF y EPO basados en células). Las células se lavaron dos veces en solución salina tamponada con fosfato fría (PBS) y después se lisaron en 1 ml de Tris 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 150 mM, IGEPAL al 0,5 % (Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y una mezcla de inhibidores de proteasa (Roche Molecular Biochemicals) durante 15 minutos en hielo. Los lisados celulares se centrifugaron a 3.000 xg durante 5 minutos a 4 °C y se recogieron las fracciones citosólicas (sobrenadante). Se resuspendieron los núcleos (precipitado) y se lisaron en 100  $\mu$ l de HEPES 20 mM (pH 7,2), NaCl 400 mM, EDTA 1 mM, ditiotretitol 1 mM y una mezcla de proteasa (Roche Molecular Biochemicals), se centrifugaron a 13.000 xg durante 5 minutos a 4 °C, y se recogieron las fracciones de proteína nuclear (sobrenadante).

Las fracciones de proteína nuclear recogidas se analizaron para determinar HIF-1 $\alpha$  usando un inmunoensayo QUANTIKINE (R & D Systems, Inc., Minneapolis, MN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

#### **Ensayo EPO basado en células**

Se sembraron células Hep3B (células de carcinoma hepatocelular humano de ATCC, n.º de cat. HB-8064) a 25.000 células por pocillo de placas de 96 pocillos. Al día siguiente, las células se lavaron una vez con DMEM (Cellgro, n.º de cat. 10-013-CM) + suero bovino fetal al 0,5 % (Cellgro, n.º de cat. 35-010-C) y se incubaron con diversas concentraciones de compuesto o vehículo de control (0,15 % de DMSO) en DMEM + suero bovino fetal al 0,5 % durante 72 horas. Se generaron sobrenadantes de cultivo libres de células mediante transferencia a una placa de 96 pocillos de fondo cónico y se centrifugaron durante 5 minutos a 2000 rpm. El sobrenadante se cuantificó para EPO usando un kit EPO ELISA humano (R & D Systems, n.º de cat. DEP 00).

Los valores de EPO para los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, la Tabla 1) son el valor medido para las células más el compuesto menos el valor para el control del vehículo para la misma preparación celular. Los valores de EPO para el control del vehículo para las preparaciones celulares utilizadas en los experimentos indicados en el presente variaron de 0-12,5 mUI/ml.

#### **Ensayo HIF-PH**

Se obtuvieron sal de sodio-  $\alpha$ -[1-<sup>14</sup>C] de ácido cetoglutámico, sal de sodio de ácido alfa-cetoglutámico y el péptido purificado mediante HPLC se obtuvieron a partir de fuentes comerciales, por ejemplo, Perkin-Elmer (Wellesley MA), Sigma-Aldrich y SynPep Corp. (Dublín, CA), respectivamente. Los péptidos para su uso en el ensayo eran fragmentos de HIF $\alpha$  como se ha descrito anteriormente o como se divulga en la publicación Internacional WO 2005/118836, Incorporado en el presente documento por referencia. Por ejemplo, un péptido HIF para su uso en el ensayo HIF-PH fue [metoxicumarina]-DLDLEALAPYIPADDDFQL-amida. Se expresó HIF-PH, por ejemplo, HIF-PH2 (también conocido como EGLN1 o PHD2), en, por ejemplo, células Hi5 de insecto, y se purificó parcialmente, por ejemplo, a través de una columna de cromatografía de intercambio iónico SP. La actividad enzimática se determinó capturando <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> utilizando un ensayo descrito por Kivirikko y Myllyla (1982, Methods Enzymol. 82:245-304). Las reacciones de ensayo contenían HEPES 50 mM (pH 7,4), sal de sodio de ácido  $\alpha$ -cetoglutámico 100  $\mu$ M, 0,30  $\mu$ Ci/ml de sal de sodio  $\alpha$ -[1-<sup>14</sup>C] de ácido  $\alpha$ -cetoglutámico, FeSO<sub>4</sub> 40  $\mu$ M, ascorbato 1 mM, 1541,8 unidades/ml de catalasa, con o sin sustrato peptídico 50  $\mu$ M y diversas concentraciones del compuesto de la invención. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de la enzima HIF-PH.

5 El porcentaje de rotación dependiente del péptido se calculó restando el porcentaje de rotación en ausencia de péptido del porcentaje de rotación en presencia del péptido sustrato. Porcentaje de inhibición y la  $CI_{50}$  se calcularon utilizando porcentaje de rotación dependiente de péptido a concentraciones de inhibidor dadas. El cálculo de los valores de  $IC_{50}$  para cada inhibidor se llevó a cabo utilizando el software GraFit (Erithacus Software Ltd., Surrey, Reino Unido). Los resultados se resumieron en la Tabla 1.

10 En la Tabla 1 siguiente se pretende demostrar la utilidad farmacológica de compuestos isoquinolina sustituidos de ejemplo. Al inhibir las enzimas HIF proliil hidroxilasa, los compuestos de isoquinolina sustituidos estabilizan el HIF  $\alpha$ , que, a continuación, se combina con HIF $\beta$  para formar un factor de transcripción activo que aumenta la expresión de numerosos genes implicados en la respuesta a condiciones hipóxicas e isquémicas, incluida la eritropoyetina (EPO).

Tabla 1

N.º de Ejemplo	Nº de compuesto	$CI_{50}$ de PHD2 ( $\mu$ M)	EPO celular* (mUI/ml)
1	1f	7.9	98.6
2	2f	3.5	78
3	3f	2.1	182
4	4f	1.4	52
5	5f	2.2	209
6	6f	5.2	191
7	7f	2.2	225
8	8f	no determinado	105

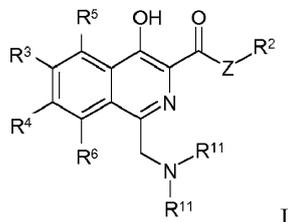
\* EPO celular medida a 30  $\mu$ M del compuesto en DMSO en comparación con el control de solo DMSO

15

**REIVINDICACIONES**

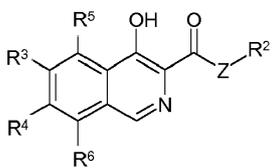
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:

5



I

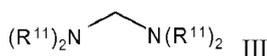
comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de fórmula II:



II

10

con un compuesto de fórmula III:



III

15

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula I; en la que

Z es O, NR<sup>1</sup> o S;

20

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

25

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;

30

en los que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>8</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

35

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

40

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>;

45

en la que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

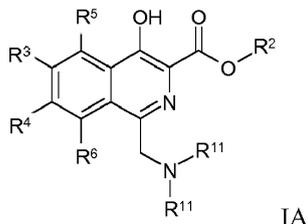
50

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido; y

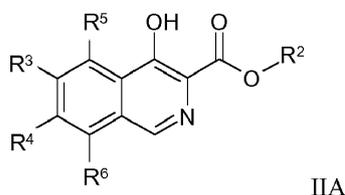
R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>-, R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido; y

5 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de alquilo, bencilo y arilo, o dos R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo.

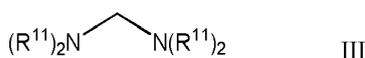
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un compuesto de fórmula IA o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IIA:



con un compuesto de fórmula III:



en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IA; en la que

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>9</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

35 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>13</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>-, R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

40 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno;

R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

45 R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido; y

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de alquilo, bencilo y arilo, o dos R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo.

50 3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que

(i) las condiciones de reacción comprenden un ácido, tal como ácido acético glacial; o

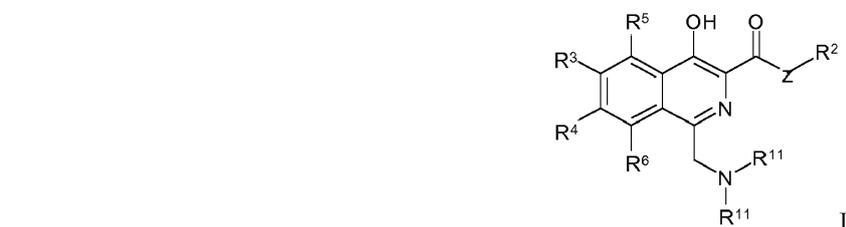
(ii) la reacción se lleva a cabo a una temperatura mayor de aproximadamente 30 °C, tal como de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C; o

5 (iii) R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IV o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



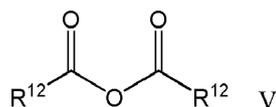
que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I:



con un compuesto de fórmula seguido de un compuesto de fórmula .

un compuesto de fórmula seguido de un compuesto de fórmula , o un compuesto de fórmula V:

20



25

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IV; en la que

Z es O, NR<sup>1</sup> o S;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

30

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

35

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>9</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

40

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>13</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

45

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno;

5 R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

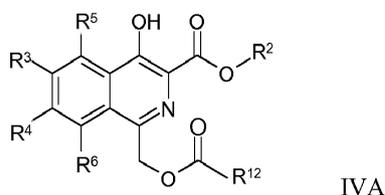
R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

10 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de alquilo, bencilo y arilo, o dos R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo;

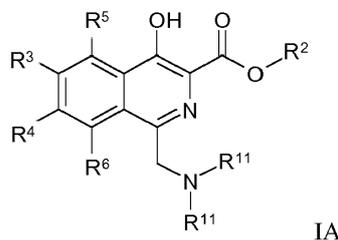
15 cada R<sup>12</sup> se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o cuando dos R<sup>12</sup> están presentes, dos R<sup>12</sup> Junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros; y

X<sup>3</sup> es halo.

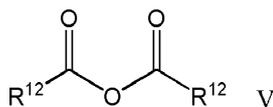
20 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 para preparar un compuesto de fórmula IVA o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



25 que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IA:



con un compuesto de fórmula V:



30 en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVA; en la que

35 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

40 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>9</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

45 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>-, en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>13</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>-, R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno;

5 R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

10 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de alquilo, bencilo y arilo, o dos R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo; y

cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o dos R<sup>12</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclilo de 4-8 miembros.

15

6. El procedimiento de la reivindicación 4 o 5, en el que

(i) las condiciones de reacción comprenden un compuesto de fórmula V; o

20 (ii) la reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte, por ejemplo en atmósfera de nitrógeno; o

(iii) las condiciones de reacción son condiciones de reacción anhidras; o

(iv) la reacción se lleva a cabo a una temperatura mayor de aproximadamente 30 °C, tal como a una temperatura de aproximadamente 100 °C; o

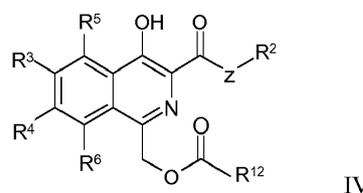
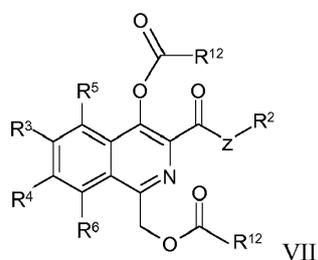
25

(v) R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> tal como metilo; o

(vi) las condiciones de reacción comprenden un compuesto de fórmula V, en la que R<sup>12</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 100 °C, opcionalmente en atmósfera de nitrógeno.

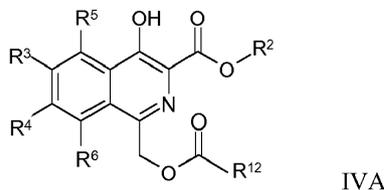
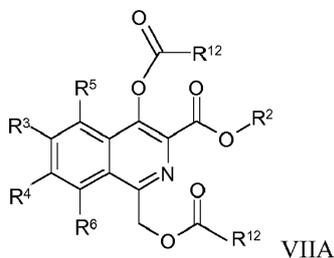
30

7. El procedimiento de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que las condiciones de reacción comprenden además convertir un compuesto de fórmula VII en un compuesto de fórmula IV;



35

o convertir un compuesto de fórmula VIIA en un compuesto de fórmula IVA.



40

y opcionalmente en el que

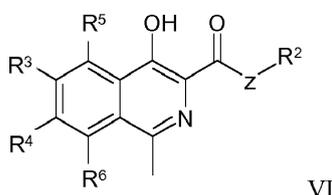
(i) las condiciones de reacción comprenden una amina, tal como morfolina; o

45 (ii) la reacción se lleva a cabo en diclorometano; o

(ii) la reacción se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 25 °C, tal como de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C; o

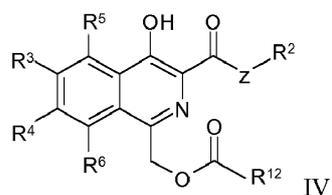
(iv) las condiciones de reacción comprenden morfolina; y la reacción se lleva a cabo en diclorometano y a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C.

- 5 8. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VI o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



que comprende convertir un compuesto de fórmula IV:

10



en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula VI; en la que

- 15 Z es O, NR<sup>1</sup> o S;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

- 20 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

- 25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>9</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

- 30 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>13</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>-, R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

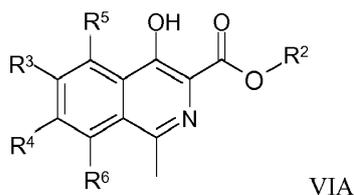
- 35 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno;

- 40 R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; y

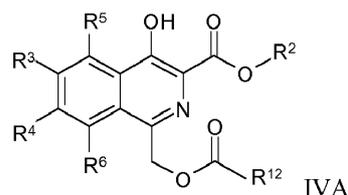
R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido; y

- 45 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 para preparar un compuesto de fórmula VIA o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



que comprende convertir un compuesto de fórmula IVA:



5

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula VIA; en la que

10  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

15  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano,  $-S(O)_n-N(R^8)-R^8$ , en el que n es 0, 1 o 2,  $-NR^9C(O)NR^9R^9$  y  $-X^1R^8$ , en el que  $X^1$  es oxígeno,  $-S(O)_nO-NR^9-$ , en el que n es 0, 1 o 2, o  $R^3$ ,  $R^4$  junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

20  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y  $-X^2R^{10}$ , en el que  $X^2$  es oxígeno,  $-S(O)_nO-NR^{13}-$ , en el que n es 0, 1 o 2, o cuando  $X^2$  es  $-NR^{13}-$ ,  $R^{13}$  y  $R^{10}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

25 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando  $X^1$  es  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ,  $R^8$  no es hidrógeno;

30  $R^9$  y  $R^{13}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; y

$R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido; y

35 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

10. El procedimiento de la reivindicación 8 o 9, en el que

(i) las condiciones de reacción comprenden hidrógeno; o

40 (ii) las condiciones de reacción comprenden una base, por ejemplo carbonato sódico;

(iii) las condiciones de reacción comprenden acetato de etilo;

45 (iv) las condiciones de reacción comprenden un catalizador, por ejemplo Pd/C; o

(v) las condiciones de reacción comprenden una condición bajo presión, por ejemplo una condición bajo presión a aproximadamente 60 psi; o

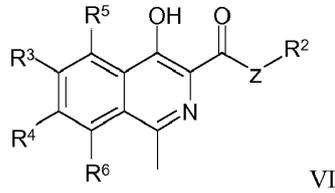
50 (vi) las condiciones de reacción comprenden hidrógeno, carbonato de sodio, acetato de etilo, Pd/C y una condición a presión.

(vii) las condiciones de reacción comprenden hidrógeno, carbonato de sodio, acetato de etilo, Pd/C, y una condición a presión de aproximadamente 60 psi;

(viii) R<sup>12</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, por ejemplo metilo.

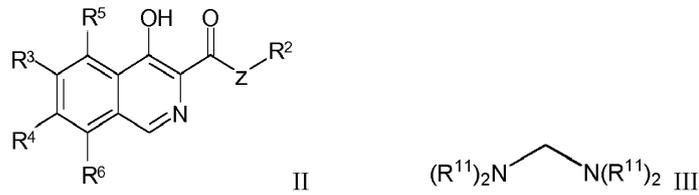
11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula VI o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:

5



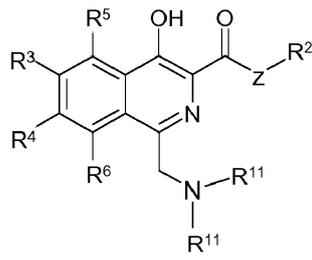
comprendiendo el procedimiento las etapas de:

10 a) poner en contacto un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III



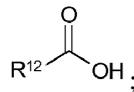
en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula I:

15



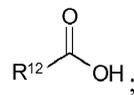
b) poner en contacto un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>-C(=O)-X<sup>3</sup> seguido de un compuesto de fórmula

20



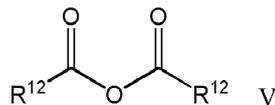
un compuesto de fórmula R<sup>12</sup>-X<sup>3</sup> seguido de un compuesto de fórmula

25

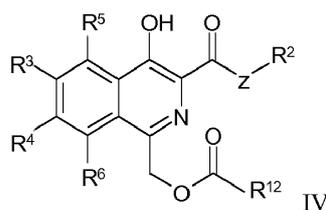


o un compuesto de fórmula V:

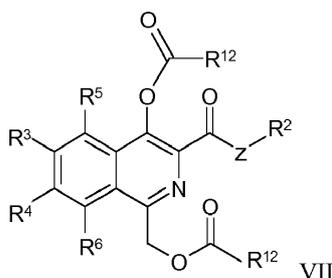
30



en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IV;



c) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula VII:



5

en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IV; y

10 d) convertir un compuesto de fórmula IV en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula VI;

en la que

15 Z es O, NR<sup>1</sup> o S;

15

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

20

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>9</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

25

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>13</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>-, R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

30

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno;

35

R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; y

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

40

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de alquilo, bencilo y arilo, o dos R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo;

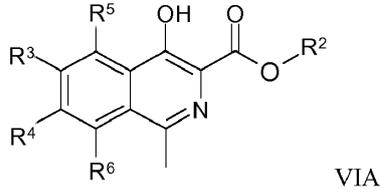
45

cada R<sup>12</sup> se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o cuando dos R<sup>12</sup> están presentes, dos R<sup>12</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros; y

50

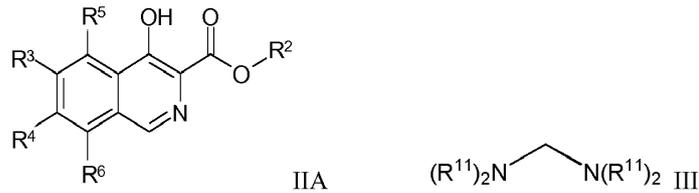
X<sup>3</sup> es halo.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 para preparar un compuesto de fórmula VIA o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:

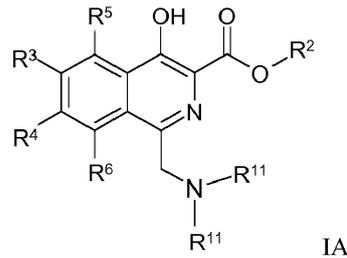


5 comprendiendo el procedimiento las etapas de:

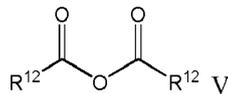
a) poner en contacto un compuesto de fórmula IIA con un compuesto de fórmula III



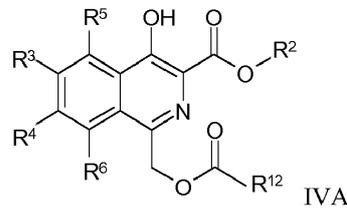
10 en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IA:



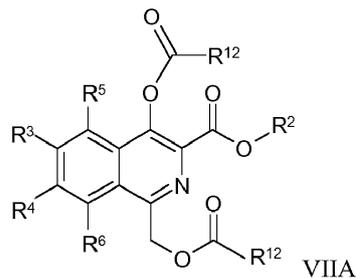
15 b) poner en contacto un compuesto de fórmula IA con un compuesto de fórmula V



20 en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVA:



25 c) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula VIIA:



en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVA; y

d) convertir un compuesto de fórmula IVA en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula VIA;

5 en la que

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>9</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

20 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>13</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

25 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>, R<sup>8</sup> no es hidrógeno;

R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; y

30 R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de alquilo, bencilo y arilo, o dos R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo; y

35 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o dos R<sup>12</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterociclilo de 4-8 miembros.

13. El procedimiento de la reivindicación 11 o 12, en el que

40 (i) las condiciones de reacción de las etapas a) y b) comprenden un ácido; o

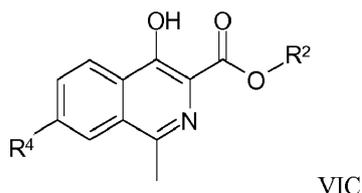
(ii) R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; o

45 (iii) R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno; o

(iv) R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno; o

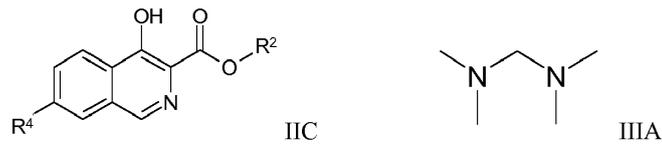
(v) R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son metilo.

50 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 para preparar un compuesto de fórmula VIC o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



55 que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula IIC con un compuesto de fórmula IIIA



en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IC:



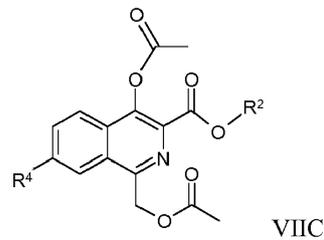
b) poner en contacto un compuesto de fórmula IC con un compuesto de fórmula VA



en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVC:



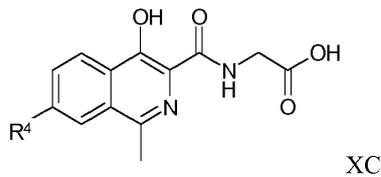
c) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula VIIC:



en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVC; y

d) convertir un compuesto de fórmula IVC en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula VIC; y, opcionalmente

e) poner en contacto un compuesto de fórmula VIC con glicina en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula XC:



30 o una sal, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos; en la que

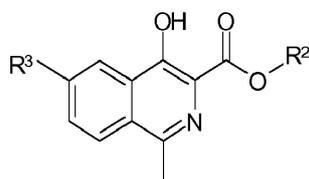
R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

5 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2;

10 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

15 cada R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo.

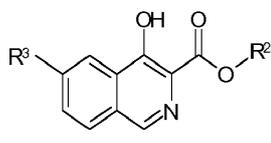
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 para preparar un compuesto de fórmula VID o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo:



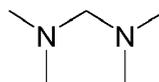
VID

20 que comprende las etapas de:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula IID con un compuesto de fórmula IIIA



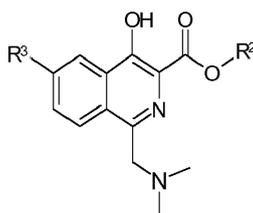
IID



IIIA

25

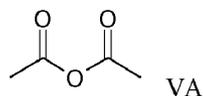
en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula ID:



ID

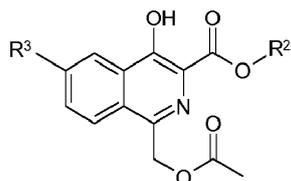
30

b) poner en contacto un compuesto de fórmula ID con un compuesto de fórmula VA



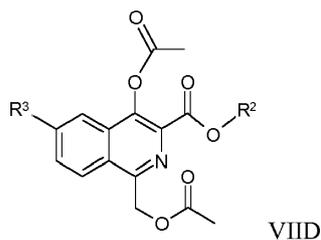
VA

35 en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVD:



IVD

40 c) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula VIID:

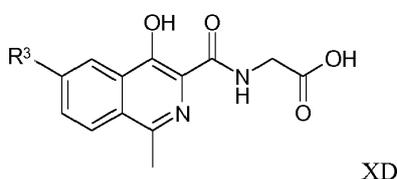


en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula IVD; y

5 d) convertir un compuesto de fórmula IVD en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula VID y, opcionalmente

e) poner en contacto un compuesto de fórmula VID con glicina en condiciones de reacción suficientes para producir un compuesto de fórmula XD:

10



o una sal, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos;

15 en la que

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

20

R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>9</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, o R³, R⁴ junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

25

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

30

cada R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo.

16. El procedimiento de la reivindicación 14 o 15, en el que

35

(i) R² es hidrógeno y R⁴ es fenoxi; o

(ii) R² es hidrógeno y R⁴ es 4-metoxifenoxi; o

40 (iii) R² es hidrógeno y R⁴ es 3,5-du fluorofenoxi.

17. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 11, 12, 14 o 15, en el que

45

(i) las condiciones de reacción de la etapa a) comprenden un ácido, tal como ácido acético glacial; o

(ii) la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura superior a aproximadamente 30 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C; o

50

(iii) la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura superior a aproximadamente 30 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 100 °C; o

(iv) el procedimiento comprende la etapa c); o

(v) el procedimiento comprende la etapa c) y las condiciones de reacción de la etapa c) comprenden una amina, por ejemplo morfolina; o

(vi) el procedimiento comprende la etapa c) y la etapa c) se lleva a cabo en diclorometano; o

(vii) el procedimiento comprende la etapa c) y la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura por debajo de aproximadamente 25 °C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C; o

(viii) las condiciones de reacción de la etapa d) comprenden hidrógeno; o

(ix) las condiciones de reacción de la etapa d) comprenden una base, por ejemplo carbonato sódico; o

(x) las condiciones de reacción de la etapa d) comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 equivalentes molares de carbonato sódico; o

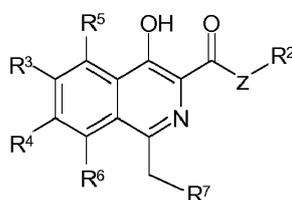
(xi) las condiciones de reacción de la etapa d) comprenden acetato de etilo; o

(xii) las condiciones de reacción de la etapa d) comprenden un catalizador, por ejemplo Pd/C.

18. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 11 o 12, en el que se utiliza de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares del compuesto de fórmula III, o el procedimiento de la reivindicación 14 o 15, en el que se usan de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares del compuesto de fórmula IIIA.

19. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5, 11 o 12, en el que se utiliza de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares del compuesto de fórmula V, o el procedimiento de la reivindicación 14 o 15, en el que se usan de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares del compuesto de fórmula VA.

20. Un compuesto de fórmula VIII:



VIII

en la que:

Z es O, NR<sup>1</sup> o S;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>9</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>13</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o cuando X<sup>2</sup> es -NR<sup>13</sup>-, R<sup>13</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

R<sup>7</sup> es -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>11</sup>) o -OC(O)R<sup>12</sup>;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando  $X^1$  es  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ,  $R^8$  no es hidrógeno;

5  $R^9$  y  $R^{13}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

$R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

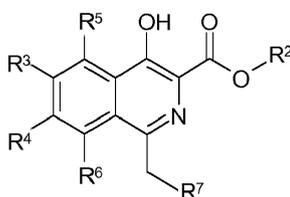
10 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de alquilo, bencilo y arilo, o dos  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo; y

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

15 o una sal, éster, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos;

con la condición de que el compuesto no sea éster butílico del ácido 1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolina-3-carboxílico.

20 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 de fórmula VIIIA:



VIIIA

en la que:

25  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

30  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano,  $-S(O)_n-N(R^8)-R^8$ , en el que n es 0, 1 o 2,  $-NR^8C(O)NR^8R^8$  y  $-X^1R^8$ , en el que  $X^1$  es oxígeno,  $-S(O)_nO-NR^8-$ , en el que n es 0, 1 o 2, o  $R^3$ ,  $R^4$  junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

35  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y  $-X^2R^{10}$ , en el que  $X^2$  es oxígeno,  $-S(O)_nO-NR^{13}-$ , en el que n es 0, 1 o 2, o cuando  $X^2$  es  $-NR^{13}-$ ,  $R^{13}$  y  $R^{10}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden unir para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

$R^7$  es  $-N(R^{11})(R^{11})$  o  $-OC(O)R^{12}$ ;

45 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando  $X^1$  es  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ,  $R^8$  no es hidrógeno;

$R^9$  y  $R^{13}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

50  $R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

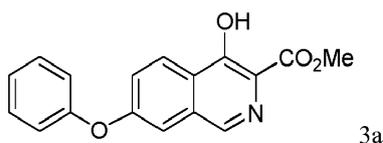
cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente de alquilo, bencilo y arilo, o dos  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-8 miembros o un heteroarilo; y

55 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

o una sal, éster, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos;

con la condición de que el compuesto no sea éster butílico del ácido 1-dimetilaminometil-4-hidroxi-7-fenilsulfanil-isoquinolina-3-carboxílico.

- 5 22. El compuesto de la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en el que
- (i) R<sup>2</sup> es alquilo no sustituido; o
- 10 (ii) R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno; o
- R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; y
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno;
- 15 (iv) R<sup>7</sup> es -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>11</sup>); y R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; o
- (v) R<sup>7</sup> es -OC(O)R<sup>12</sup> y R<sup>12</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;
- 20 (vi) R<sup>2</sup> es alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es
- 25 oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>9</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;
- 30 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno;
- R<sup>7</sup> es -N(R<sup>11</sup>)(R<sup>11</sup>);
- cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno;
- 35 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; y
- 40 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y arilo; o
- (vii) R<sup>2</sup> es alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
- 45 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, en el que n es 0, 1 o 2, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>, en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>O-NR<sup>9</sup>-, en el que n es 0, 1 o 2, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono pendiente del mismo, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o
- 50 heteroarilo sustituido;
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno;
- R<sup>7</sup> es -OC(O)R<sup>12</sup>;
- 55 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno;
- 60 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; y
- cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.
- 65 23. Un compuesto que es éster metílico del ácido 4-hidroxi-7-fenoxiisoquinolina-3-carboxílico (3a):



24. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno.
- 5 25. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 14 o 15, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo.
26. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 o 12, en el que
- 10 (i) R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;
- 15 en los que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;
- n es 0, 1 o 2;
- cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y
- 20 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;
- o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; o
- 25 (ii) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en los que
- 30 X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;
- n es 0, 1 o 2;
- 35 R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido; y
- R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo o arilo;
- o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; o
- 40 (iii) R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, y R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido; o
- (iv) R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>;
- 45 en la que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-;
- n es 0, 1 o 2;
- 50 R<sup>10</sup> es arilo o arilo sustituido; y
- R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o
- 55 (v) R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>; en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, y R<sup>10</sup> es arilo o arilo sustituido; o
- (vi) R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno; o
- 60 (vii) R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;

5 en los que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

10 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

15 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>; en los que

20

X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

25 R<sup>10</sup> es arilo o arilo sustituido; y

R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o

(viii) R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;

30

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en los que

X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

35

n es 0, 1 o 2;

R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido; y

40 R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo o arilo;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y

45 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>; en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, y R<sup>10</sup> es arilo o arilo sustituido; o

(ix) R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;

50 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, y R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido; y

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.

55 27. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 11 o 12, en el que

(i) R<sup>11</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; o

(ii) R<sup>11</sup> es metilo.

60

28. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5, 8, 9, 11 o 12, en el que

(i) R<sup>12</sup> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; o

65 (ii) R<sup>12</sup> es metilo.

29. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que

(i) R<sup>1</sup> es hidrógeno; o

5 (ii) R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo; o

(iii) R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;

10 en los que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

15 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando X<sup>1</sup> es -SO- o -SO<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> no es hidrógeno; y

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

20 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; o

(iv) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en los que

25 X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

n es 0, 1 o 2;

30 R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido; y

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo o arilo;

35 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; o

(v) R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>; en el que X<sup>1</sup> es oxígeno, y R<sup>8</sup> es arilo o arilo sustituido; o

40 (vi) R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>;

en la que X<sup>2</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-;

45 n es 0, 1 o 2;

R<sup>10</sup> es arilo o arilo sustituido; y

50 R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o

(vii) R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y -X<sup>2</sup>R<sup>10</sup>; en el que X<sup>2</sup> es oxígeno, y R<sup>10</sup> es arilo o arilo sustituido; o

55 (viii) R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno; o

(ix) R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;

60 R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, ciano, -S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>8</sup>)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -X<sup>1</sup>R<sup>8</sup>;

en los que X<sup>1</sup> es oxígeno, -S(O)<sub>n</sub>- o -NR<sup>9</sup>-;

65 n es 0, 1 o 2;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido siempre que cuando  $X^1$  es  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ,  $R^8$  no es hidrógeno; y

5  $R^9$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

o  $R^3$  y  $R^4$  junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

10  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido y  $-X^2R^{10}$ ; en los que

$X^2$  es oxígeno,  $-S(O)_n-$ , o  $-NR^{13}-$ ;

15  $n$  es 0, 1 o 2;

$R^{10}$  es arilo o arilo sustituido; y

$R^{13}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; o

20

(x)  $R^2$  es hidrógeno o alquilo;

$R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo,  $-S(O)_n-N(R^8)-R^8$ ,  $-NR^8C(O)NR^8R^8$  y  $-X^1R^8$ ; en los que

25

$X^1$  es oxígeno,  $-S(O)_n-$  o  $-NR^9-$ ;

$n$  es 0, 1 o 2;

30  $R^8$  es arilo o arilo sustituido; y

$R^9$  es hidrógeno, alquilo o arilo;

35 o  $R^3$  y  $R^4$  junto con los átomos de carbono pendientes de los mismos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y

$R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y  $-X^2R^{10}$ ; en el que  $X^2$  es oxígeno, y  $R^{10}$  es arilo o arilo sustituido; o

40 (xi)  $R^2$  es hidrógeno o alquilo;

$R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y  $-X^1R^8$ ; en el que  $X^1$  es oxígeno, y  $R^8$  es arilo o arilo sustituido; y

45  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno; o

(xii)  $R^{12}$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ; o

(xiii)  $R^{12}$  es metilo.

50

55