

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 068**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/24** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**A61K 31/472** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2012 PCT/EP2012/073125**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO13076090**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2012 E 12791464 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2788328**

54 Título: **Derivados de 3-fenil-isoquinolin-1(2H)-ona como inhibidores de PARP-1**

30 Prioridad:

**25.11.2011 EP 11190687**

**27.03.2012 EP 12161489**

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

**16.07.2018**

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)**

**Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11**

**20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**PAPEO, GIANLUCA MARIANO ENRICO;**

**CIRLA, ALESSANDRA;**

**D'ANELLO, MATTEO;**

**SCOLARO, ALESSANDRA y**

**ZUCCOTTO, FABIO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 676 068 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-fenil-isoquinolin-1(2H)-ona como inhibidores de PARP-1.

La presente invención se refiere a derivados de 3-fenil-isoquinolin-1(2H)-ona los cuales inhiben selectivamente la actividad de poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP-1 con respecto a poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP-2. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades como cáncer, enfermedades cardiovasculares, daño en el sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención proporciona también métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y da a conocer métodos para el tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Las poli (ADP-ribosa) polimerasas pertenecen a una familia de 18 miembros que cataliza la adición de unidades ADP-ribosa a ADN o diferentes proteínas aceptoras, las cuales afectan a procesos celulares tan diversos como la replicación, la transcripción, la diferenciación, la regulación génica, la degradación de proteínas y el mantenimiento del huso. PARP-1 y PARP-2 son los únicos enzimas entre los PARPs que se activan por daño del ADN y están involucrados en la reparación del ADN.

PARP-1 es una proteína nuclear que consiste en tres dominios: el dominio de unión de ADN N-terminal que contiene dos dedos de cinc, el dominio de automodificación, y el dominio catalítico C-terminal. PARP-1 se une mediante el dominio dedo de cinc a las roturas de hebra sencilla de ADN (SSB, del inglés single strand breaks), separaciones de ADN+, y adhesión de múltiples unidades de ADP-ribosa para dirigir proteínas tales como y varios enzimas de reparación de ADN. Esto da como resultado una diana cargada muy negativamente, la cual a su vez conduce a la liberación y reparación del ADN dañado mediante la ruta de reparación de la escisión de base. En modelos ratón knockout, la delección de PARP-1 afecta a la reparación de ADN pero no es embriogénicamente letal. Por el contrario, los ratones doble knockout PARP-1 y PARP-2 mueren durante la embriogénesis temprana, sugiriendo que los dos enzimas presentan funciones que no se superponen completamente. La expresión y/o actividad PARP-1 mejorada se ha mostrado en diferentes líneas celulares tumorales, incluyendo linfomas malignos, carcinoma hepatocelular, carcinoma cervical, carcinoma colorrectal, leucemia. Esto puede permitir que las células tumorales resistan el estrés genotóxico y aumente su resistencia a los agentes dañinos para el ADN. Como consecuencia, la inhibición de PARP-1 mediante moléculas pequeñas ha demostrado sensibilizar las células tumorales a la terapia citotóxica (p. ej. temozolomida, platinos, inhibidores de la topoisomerasa y radiación). Parece existir una ventana significativa entre la capacidad de un inhibidor de PARP de potenciar los beneficios terapéuticos y los efectos secundarios indeseables. Mientras que el uso terapéutico de los inhibidores de PARP en combinación con agentes perjudiciales para el ADN no es novedoso, el uso de estos agentes como monoterapia, en particular antecedentes genéticos tumorales deficientes en la reparación del ADN homólogo de recombinación, representa un nuevo enfoque. Los individuos con mutaciones de la línea germinal heterocigótica en los genes recombinantes homólogos de reparación BRCA-1 o BRCA-2 muestran elevado riesgo de por vida de desarrollar cánceres de mama y otros. Los tumores que surgen en los portadores de la mutación generalmente han perdido el alelo de tipo salvaje y no expresan las proteínas BRCA-1 y BRCA-2 funcionales.

Por consiguiente, la pérdida de estas dos proteínas conduce a una disfunción específica del tumor en la reparación de las roturas de la doble hebra por recombinación homóloga. Se sabe que cuando se inhibe PARP-1, se reduce la reparación de la escisión de la base y persisten las roturas de la hebra sencilla que se generan durante el ciclo celular normal. También se ha establecido que las horquillas de replicación que encuentran una rotura sin reparar pueden formar roturas de doble hebra que son reparadas normalmente por recombinación homóloga. Las células tumorales que son deficientes en la reparación por recombinación homóloga como los mutantes BRCA-1 o BRCA-2 son, por tanto, altamente sensibles a la inhibición de PARP, comparadas con las células de tipo salvaje. Esto está en línea con el concepto de letalidad sintética, en el cual los dos defectos de ruta son inocuos solos pero combinados se vuelven letales: los inhibidores de PARP pueden ser más eficaces en pacientes con tumores con defectos de reparación de ADN específicos sin afectar a los tejidos heterocigóticos normales. La población putativa de pacientes incluye, además de mutantes de BRCA que representan la mayoría de cáncer de mama y ovario hereditario, también una fracción sustancial de cánceres esporádicos con defectos en la reparación de la recombinación homóloga, un fenómeno denominado "BRCAness". Por ejemplo, la metilación de los promotores de los genes BRCA-1 o FANCF y la amplificación del gen EMSY, el cual codifica una proteína de interacción de BRCA-2. Extendiendo la lógica de la letalidad sintética de PARP y BRCA-1 y BRCA-2, es posible que las deficiencias en cualquier gen que no sea redundante en la reparación de roturas de la doble hebra deban ser sensibles a la inhibición de PARP. Por ejemplo, la deficiencia de ATM, encontrada en pacientes con leucemia prolinfocítica de células T y leucemia linfocítica crónica de células B y cáncer de mama y mutaciones de la línea germinal CHK2 identificadas en sarcoma, cáncer de mama, cáncer ovárico y tumores celulares, ha demostrado ser también sintéticamente letal en combinación con la deficiencia de PARP así como las deficiencias en otras proteínas conocidas de la ruta HR (incluyendo RAD51, DSS1, RAD54, RPA1, NBS1, ATR, CHK1, CHK2, FANCD2, FANCA, FANCC y pTEN). Las mutaciones en FANCC y FANCG se han mostrado en el cáncer pancreático. La metilación del promotor FANCF se ha encontrado en carcinomas ováricos, mamaros, cervicales y pulmonares. La primera evidencia clínica de que el cáncer con BRCA mutado puede ser

5 sensible a la monoterapia de inhibidor de PARP procede del ensayo en fase I de Olaparib oral, una pequeña molécula inhibidora de PARP. En una población fase I enriquecida en portadores de la mutación BRCA, se observó un índice de respuesta objetivo del 46% en 19 pacientes con mutaciones BRCA y cáncer de mama, ovario y próstata. Otros inhibidores de PARP, como Rucaparib y Veliparib, se encuentran actualmente en ensayos clínicos fase II, bien en combinación o como agente individual. Las indicaciones preliminares son que estas terapias muestran baja toxicidad como agente individual. De cualquier modo se espera que los compuestos con elevada selectividad en PARP-1 muestren incluso menor toxicidad, en vista de un programa de tratamiento crónico o combinados.

10 PARP-1 también ha estado implicado en la angiogénesis. En particular, la inhibición de PARP-1 parece dar como resultado una reducción de la acumulación del factor  $1\alpha$  de transcripción inducible por hipoxia, un regulador importante en la adaptación de la célula tumoral a la hipoxia.

15 Los estímulos pro-inflamatorios desencadenan la liberación de mediadores pro-inflamatorios que inducen la producción de peroxinitrato y radicales hidroxilo, los cuales a su vez conducen a roturas de hebras sencillas de ADN con la posterior activación de PARP-1. La sobreactivación de PARP-1 tiene como resultado la depleción de NAD<sup>+</sup> y los almacenes de energía, culminando en la disfunción celular y la necrosis. Este mecanismo de suicidio celular ha estado implicado en el patomecanismo del derrame cerebral, la isquemia miocárdica, la diabetes, la disfunción cardiovascular asociada a la diabetes, el shock, el daño traumático del sistema nervioso central, la artritis, la colitis, la encefalomielitis alérgica y otras formas diversas de inflamación. Es de especial interés la mejora mediante PARP-1 de la transcripción del factor nuclear mediado por kB, el cual juega un papel central en la expresión de las citocinas inflamatorias, quimocinas y mediadores inflamatorios.

20 En un estudio sobre heterociclos de nitrógeno en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (1977), (9), 959-65, se describen 3-fenil-1(2H)-isoquinolinonas. Las isoquinolin-1(2H)-onas con actividad farmacológica se describen en Science of Synthesis (2005), 15, 839-906. Varias solicitudes de patente describen derivados de isoquinolina para el tratamiento del glaucoma, EP389995, y de la arterioesclerosis y la hiperlipoproteinemia, EP591937. El documento WO2002090334 a nombre de KUDOS FARM describe derivados de isoquinolinona usados para la inhibición de la actividad PARP. El documento WO2008092292 describe un método de tratamiento de la condición patológica asociada con un receptor de melatonina usando (2H)-isoquinolinonas 2-sustituidas. El documento WO2010133647 describe 1(2H)-isoquinolinonas activas como inhibidores de PARP-1, nombre de Nerviano Medical Sciences.

30 La presente invención proporciona nuevos derivados de 3-fenil-isoquinolin-1(2H)-ona los cuales están dotados de actividad de inhibición selectiva a PARP-1 con respecto a PARP-2 y por tanto son útiles en la terapia del cáncer, de enfermedades cardiovasculares, daño del sistema nervioso e inflamación.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto seleccionado del grupo consistente en:

35 (comp. 1) 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (comp. 4) 4-(2-amino-etoxi)-3-(3-bromo-4-morfolin-4-il-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (comp. 8) 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (comp. 12) 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-fenil)-7,8-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (comp. 13) 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 40 (comp. 14) 4-(2-amino-etoxi)-3-(3,4-dicloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (comp. 21) 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona;

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona también métodos para sintetizar derivados de 3-fenil-isoquinolin-1(2H)-ona como los listados arriba mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar.

45 Como se ha indicado arriba, hemos descubierto que los compuestos listados arriba son inhibidores de PARP-1 potentes y selectivos con respecto a PARP-2 y por tanto son útiles en el tratamiento de cáncer, enfermedades cardiovasculares, daño del sistema nervioso y para la terapia contra la inflamación. Por consiguiente, la presente invención proporciona también compuestos como los listados arriba para el uso en un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por la proteína PARP-1, el cual comprende la administración a un mamífero necesitado del mismo, preferentemente un humano, de una cantidad eficaz de un compuesto como los listados arriba.

Una realización preferida de la presente invención es para proporcionar un compuesto como los listados arriba para el uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína PARP-1 seleccionada del grupo consistente en cáncer, enfermedades cardiovasculares, daño del sistema nervioso central e inflamación.

55 Otra realización preferida de la presente invención es para proporcionar un compuesto como los listados arriba

5 para el uso en el tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a, carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, 10 leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, glioblastoma y schwannoma; otros tumores, 15 que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Además, el compuesto de la presente invención, como se lista arriba, proporciona también angiogénesis tumoral e inhibición de la metástasis.

15 Otra realización preferida de la presente invención es para proporcionar un compuesto como los listados arriba para el uso en el tratamiento de tipos específicos de enfermedades cardiovasculares incluyendo, pero sin limitarse a, daño miocárdico por reperfusión, cardiomiopatía y disfunción cardiovascular diabética.

Otra realización preferida de la presente invención es para proporcionar un compuesto como los listados arriba para el uso en el tratamiento de tipos específicos de daño del sistema nervioso central, incluyendo pero sin limitarse a derrame cerebral, lesión cerebral y trastornos neurodegenerativos.

20 Otra realización preferida de la presente invención es para proporcionar un compuesto como los listados arriba para el uso en el tratamiento de tipos específicos de enfermedades inflamatorias, incluyendo pero sin limitarse a colitis, artritis y uveítis.

25 La presente invención proporciona además un método *in vitro* para inhibir selectivamente la actividad de la proteína PARP-1 la cual comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto como los listados arriba.

Además la presente invención proporciona un compuesto como los listados arriba en combinación con terapia de radiación o régimen de quimioterapia para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

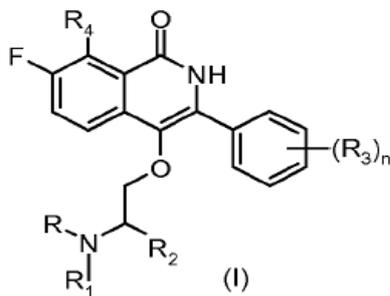
30 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como los listados arriba o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Además de un compuesto como los listados arriba, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o varios agentes quimioterapéuticos – p.ej. citostáticos o citotóxicos-, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, 40 agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares. Preferentemente el agente quimioterapéutico es un agente alquilante. Incluso más preferentemente, el agente alquilante es temozolomida.

45 Adicionalmente, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto como los listados arriba o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define arriba, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer. Preferentemente el agente quimioterapéutico es un agente alquilante. Incluso más preferentemente, el agente alquilante es temozolomida.

Todavía en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como los listados arriba o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define arriba, para el uso como un medicamento, preferentemente como un medicamento con actividad anticancerígena.

50 La presente invención proporciona también métodos de síntesis de derivados sustituidos de fórmula (I) seleccionados entre los compuestos 1, 4, 8, 12, 13, 14 y 21, preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar:



donde R y R<sub>1</sub> son hidrógeno;

5 R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, donde el término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" indica un anillo todo de carbono monocíclico de 3 a 7 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico π completamente conjugado;

10 R<sub>3</sub> es flúor, cloro, bromo, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> polifluorado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> polifluorado, heterociclilo, ariloxi, arilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sub>3</sub> puede estar representado por un anillo dioxolilo, dioxinilo o dioxepinilo, fundido con el anillo fenilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor, y

cuando R<sub>4</sub> es hidrógeno, n es un número entre 1 y 5;

cuando R<sub>4</sub> es flúor, n es un número entre 0 y 5;

15 o un isómero óptico, tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro quiral se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros *cis* (Z) como los *trans* (E) se encuentran dentro del alcance de esta invención.

25 El término "sal farmacéuticamente aceptable" de los compuestos de la lista anterior de fórmula (I) como se definen arriba se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto precursor. Dichas sales incluyen sales de adición ácida con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, perclórico, y similares, o con ácidos orgánicos como ácido acético, ascórbico, trifluoroacético, propiónico, glicólico, (D) o (L) láctico, (D) o (L) málico, oxálico, fumárico, maleico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzoico, p-toluenosulfónico, salicílico, cinámico, mandélico, tartárico, cítrico, succínico, isetiónico y malónico.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la lista anterior incluyen también las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

35 A menos que se especifique de otro modo, al referirse a los compuestos de la lista anterior per se así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todos los isómeros ópticos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

40 En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

Con el término "halógeno" se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado", se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, y similares.

45 Con el término "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se indica una cadena alifática de hidrocarburo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a, eternillo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1- o 2-butenilo, y similares.

Con el término “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” se indica una cadena alifática de hidrocarburo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1- o 2-butinilo, y similares.

5 Con el término “alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado” se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi y similares.

Con el término “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>” se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo todo de carbono monocíclico de 3 a 7 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico π completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

10 Con el término “heterociclilo” se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 8 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

15 El término “arilo” se refiere a un hidrocarburo mono-, bi- o poli-carbocíclico con sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí por enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es “aromático”, donde el término “aromático” se refiere a un sistema electrónico π completamente conjugado. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo, fenilo, α- o β -naftilo o grupos bifenilo.

20 El término “heteroarilo” como se utiliza aquí se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 8 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; el anillo heteroarilo opcionalmente también puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, benzo-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo; benzopirano, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

Con el término “ciano” se indica un residuo –CN.

Con el término “nitro” se indica un grupo –NO<sub>2</sub>.

30 Con el término “alqueno” o “alquinilo” se indica cualquiera de los grupos alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados mencionados anteriormente, que poseen además un doble o triple enlace. Son ejemplos no limitantes de los grupos alqueno o alquinilo de la invención, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propeno, isopropeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-penteno, 1-hexeno, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

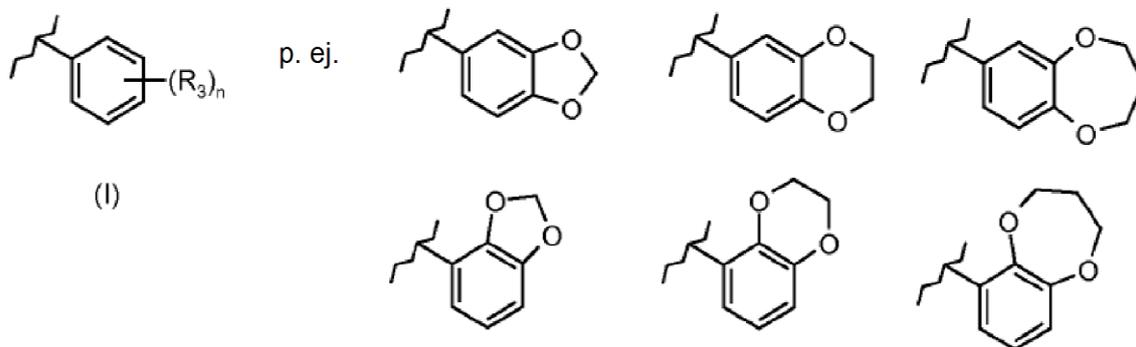
35 Con el término “alquilo polifluorado” o “alcoxi polifluorado” se indica cualquiera de los grupos alcoxi o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados anteriores los cuales están sustituidos por más de un átomo de flúor, como por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con el término “hidroxialquilo” se indica cualquiera de los alquilos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anteriores, que poseen un grupo hidroxilo como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

40 A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto, como por ejemplo, arilamino, se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino el cual está sustituido por arilo, donde arilo es como se define arriba.

45 Asimismo, cualquiera de los términos como, por ejemplo, ariloxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, cicloalquiloalcoxilamino y similares, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterociclilo son como se define arriba.

Cuando R<sub>3</sub> representa un anillo dioxolilo, dioxinilo o dioxepinilo, fundido con el anillo fenilo, esto representa que los compuestos de fórmula (I) se indican como se representa abajo:



De acuerdo con la presente invención y a menos que se especifique lo contrario, cualquiera de los grupos  $R_2$  y  $R_3$  pueden estar opcionalmente sustituidos, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: halógeno, nitro, grupos oxo ( $=O$ ), ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  polifluorado, alcoxi  $C_1-C_6$  polifluorado, alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , hidroxi-alquilo  $C_1-C_6$ , arilo, aril-alquilo  $C_1-C_6$ , heteroarilo, heteroaril-alquilo  $C_1-C_6$ , heterociclilo, heterociclil-alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , hidroxi, alcoxi  $C_1-C_6$ , ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquil-carboniloxi  $C_1-C_6$ , arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi  $C_3-C_7$ , heterociclilcarboniloxi, alquilidenaminooxi  $C_1-C_6$ , carboxi, alcocarbonil  $C_1-C_6$ , ariloxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo  $C_3-C_7$ , heterociclil-alcocarbonilo  $C_1-C_6$ , amino, ureido, alquilamino  $C_1-C_6$ , di-alquilamino  $C_1-C_6$ , arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino  $C_1-C_6$ , arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $C_1-C_6$ , di-alquilaminocarbonilo  $C_1-C_6$ , arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, alcocarbonilamino  $C_1-C_6$ , hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilamino  $C_1-C_6$ , arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo  $C_1-C_6$ , arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo  $C_3-C_7$ , heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo  $C_1-C_6$ , di-alquilaminosulfonilo  $C_1-C_6$ , arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio  $C_1-C_6$ , fosfonato y alquilsulfonato  $C_1-C_6$ . A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido adicionalmente por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

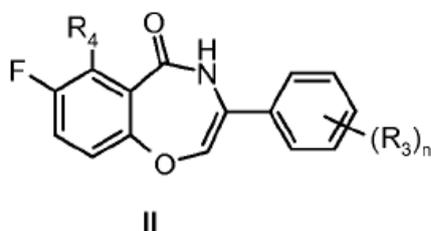
La presente revelación proporciona también procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se definen arriba.

Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar de acuerdo con los procesos sintéticos generales descritos a continuación en el método A y el método B.

#### Método A

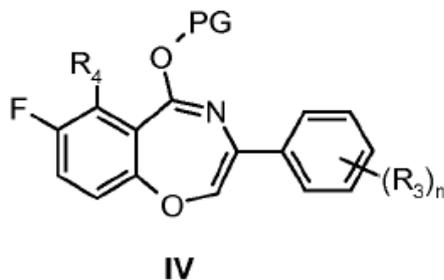
En consecuencia, un proceso de la presente invención comprende las etapas siguientes:

Etapa 1) protección de un compuesto de fórmula (II):



donde  $R_3$  y  $R_4$  son como se define arriba, con un compuesto de fórmula PG-X (III), donde PG es un grupo protector apropiado y X es un grupo saliente apropiado;

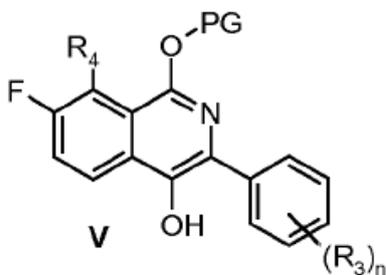
etapa 2) reorganización del compuesto resultante de fórmula (IV):



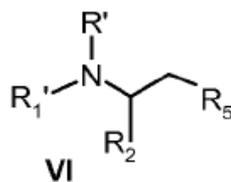
donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y PG son como se define arriba;

etapa 3) alquilación del compuesto resultante de fórmula (V):

5



donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y PG son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (VI):

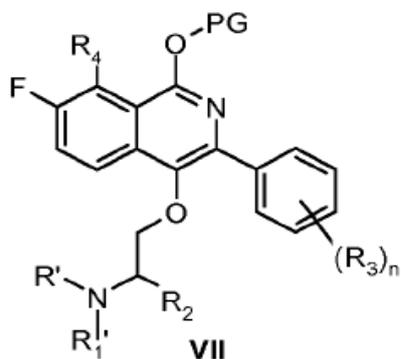


10

donde R<sub>2</sub> es como se define para el compuesto de fórmula (I); R' y R<sub>1</sub> son hidrógeno, pero también pueden ser independientemente COOR<sub>6</sub> donde R<sub>6</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, como por ejemplo, terc-butilo, o un aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, como por ejemplo, bencilo; R<sub>5</sub> representa un grupo apropiado, tal como halógeno, como bromuro, cloruro o yoduro, p-toluensulfonato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato o grupo hidroxilo;

15

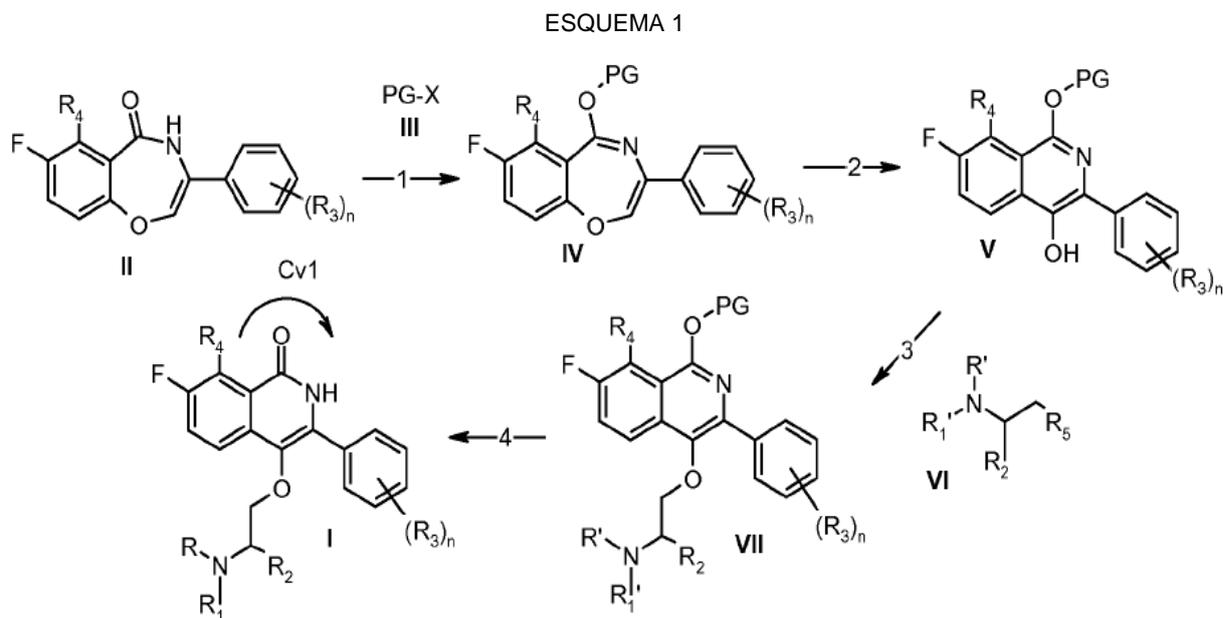
etapa 4) desprotección del compuesto resultante de fórmula (VII):



- 5 donde  $R'$ ,  $R_1'$  y  $R_2$  son como se define en la etapa 3),  $R_3$ ,  $R_4$  y PG son como se define en la etapa 1), para obtener un compuesto de fórmula (I), como se define arriba, convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

El Esquema 1 inferior ilustra la secuencia de etapas del proceso de acuerdo con la presente invención con el método A.

10



- 15 De acuerdo con la etapa 1 del proceso, un compuesto de fórmula (II), como se define arriba, reacciona con un compuesto de fórmula (III), donde PG es un grupo protector como metilo, 1-feniletilo, p-metoxibencilo, bencilo, y similares, en presencia de una base, como carbonato de plata, y similares, en un disolvente apropiado, como tolueno, benceno, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), acetonitrilo (ACN), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), dioxano, y similares, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo para obtener un compuesto de fórmula (IV), como se define arriba.

- 20 De acuerdo con la etapa 2 del proceso, un compuesto de fórmula (IV), como se define arriba, se calienta, bien convencionalmente o por irradiación de microondas, en un disolvente como isopropanol, etanol, metanol, y similares, para obtener un compuesto de fórmula (V), como se define arriba. La reordenación se puede llevar a cabo como se describe en Schenker, K. *Helv. Chim. Acta* 1968, 51, 413-21; o en Wang, S. y col., *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 2367-2370.

De acuerdo con la etapa 3 del proceso, un compuesto de fórmula (V), como se define arriba, reacciona con un compuesto de fórmula (VI), como se define arriba, en presencia de una base apropiada, como carbonato de sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, diisopropilamina, piridina, hidruro de sodio o potasio y similares, en un disolvente apropiado, como DMF, DMA, ACN, acetona, metanol, etanol, THF, dioxano, diclorometano (DCM) y similares, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo para rendir un compuesto de fórmula (VII), como se define arriba. Cuando R<sub>5</sub> es bromo la reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente (TA) en DMA como disolvente, usando carbonato de cesio como base. Cuando R<sub>5</sub> es hidroxilo la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un reactivo apropiado como, por ejemplo, dietilazodicarboxilato (DEAD), diisopropilazodicarboxilato (DIAD), ditercbutilazodicarboxilato (DBAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), y un reactivo como por ejemplo, trimetilfosfina, tritercbutilfosfina, trifenilfosfina y similares, en un disolvente apropiado, como THF, DMF, DCM, tolueno, benceno, y similares, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta TA.

De acuerdo con la etapa 4 del proceso, la desprotección final de un compuesto de fórmula (VII), como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (I), como se define arriba, se puede llevar a cabo en una o varias etapas, dependiendo de la naturaleza de los grupos PG, R' y R<sub>1</sub>'.

Por ejemplo, cuando PG es un grupo bencilo, p-metoxibencilo o metilo, y al menos uno de los grupos R' y R<sub>1</sub>' de un compuesto de fórmula (VII) es un grupo protector de nitrógeno lábil al ácido, como grupo tercbutoxicarbonilo y similares, la desprotección de la lactama y del grupo amino se lleva a cabo simultáneamente y un compuesto de fórmula (I) como se define arriba se puede obtener mediante la eliminación de estos grupos protectores bajo condiciones ácidas, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico como TFA, ácido clorhídrico o metanosulfónico, tribromuro de boro o tricloruro de aluminio en un disolvente apropiado como DCM, dicloroetano, dioxano, un alcohol inferior, como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo entre TA hasta reflujo.

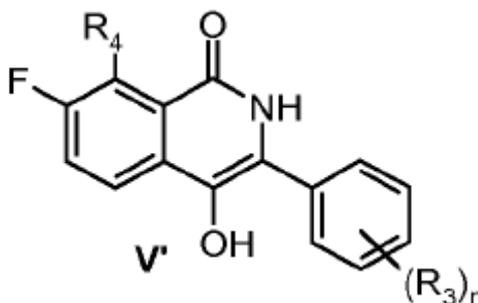
Alternativamente, cuando PG es un grupo bencilo y al menos uno de los grupos R' y R<sub>1</sub>' de un compuesto de fórmula (VII) es un grupo protector de nitrógeno como benciloxicarbonilo y similares, la desprotección de la lactama y del grupo amino se lleva a cabo simultáneamente y un compuesto de fórmula (I) como se define arriba se puede obtener mediante la eliminación de estos grupos protectores bajo condiciones ácidas, como por ejemplo, en presencia de hidrógeno o una fuente de hidrógeno, como por ejemplo, ácido fórmico, formiato amónico, ciclohexeno, 1,4-ciclohexadieno y 1,3-ciclohexadieno, y un catalizador de hidrogenación en un disolvente apropiado, como etanol, metanol, EtOAc, o una mezcla de los mismos, y donde el catalizador es normalmente un metal, más a menudo un derivado de paladio como, por ejemplo, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio o negro de paladio.

Alternativamente, cuando PG es un grupo bencilo y al menos uno de los grupos R' y R<sub>1</sub>' de un compuesto de fórmula (VII) es un grupo protector de nitrógeno como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo y similares, un compuesto de fórmula (I) como se define arriba se puede obtener mediante la eliminación primero de estos grupos protectores bajo condiciones básicas, como por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, hidróxido de sodio, potasio o bario, hidracina, piperidina, morfolina y similares, en un disolvente apropiado como metanol, etanol, agua, DMF, DMA y similares, a una temperatura en el intervalo entre TA hasta reflujo, y después eliminando el grupo bencilo (PG) bajo condiciones ácidas o reductoras, como se describe arriba, o viceversa.

#### 40 Método B

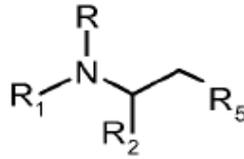
El método B, que no es un objeto de la presente invención, se presenta con finalidad de referencia y comprende las etapas siguientes:

etapa 3') alquilación de un compuesto de fórmula (V'),



45

donde  $R_3$  y  $R_4$  son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (VIa):



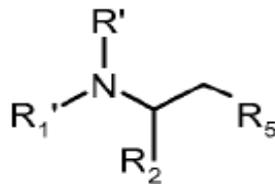
**VIa**

5 donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son como se define arriba, de modo que se obtiene un compuesto de fórmula (I), como se define arriba;

o

etapa 3'') alquilación del un compuesto de fórmula (V'), como se define arriba, con un compuesto de fórmula (VIb),

10

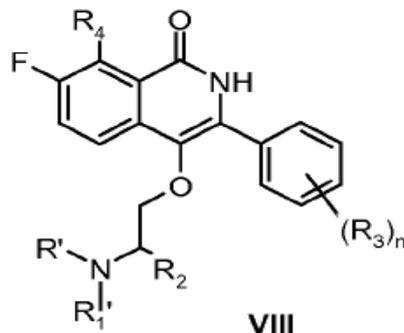


**VIb**

donde R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son como se define arriba y uno o los dos R' y R<sub>1</sub>' es COOR<sub>6</sub>, donde R<sub>6</sub> es como se define arriba;

etapa 4') desprotección del compuesto resultante de fórmula (VIII):

15

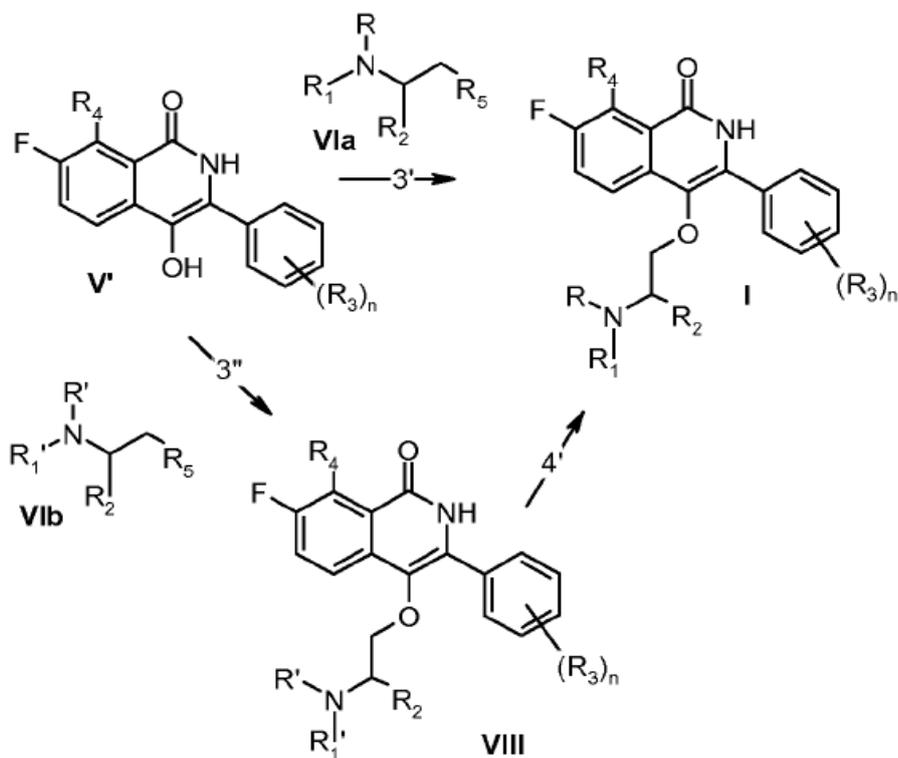


**VIII**

20 donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se define arriba y uno o los dos R' y R<sub>1</sub>' es COOR<sub>6</sub>, donde R<sub>6</sub> es como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (I), como se define arriba, convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sala farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

El Esquema 2 inferior ilustra la secuencia de etapas del proceso de acuerdo con la presente invención con el Método B.

ESQUEMA 2



5

De acuerdo con la etapa 3' del proceso y en analogía con la etapa 3 del Método A, un compuesto de fórmula (V'), como se define arriba, reacciona con un compuesto de fórmula (VIa), como se define arriba, en presencia de una base apropiada, como carbonato de sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidruro de sodio o potasio y similares, en un disolvente apropiado, como DMF, DMA, ACN, acetona, metanol, etanol, THF, dioxano, diclorometano (DCM) y similares, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo para rendir un compuesto de fórmula (I), como se define arriba. Cuando R<sub>5</sub> es bromo la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un reactivo apropiado como, por ejemplo, dietilazodicarboxilato (DEAD), diisopropilazodicarboxilato (DIAD), dtercbutilazodicarboxilato (DBAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), y un reactivo como por ejemplo, trimetilfosfina, tritercbutilfosfina, trifenilfosfina y similares, en un disolvente apropiado, como THF, DMF, DCM, tolueno, benceno, y similares, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta TA.

De acuerdo con la etapa 3'' del proceso y en analogía con la etapa 3', un compuesto de fórmula (V'), como se define arriba, reacciona con un compuesto de fórmula (VIb), llevando al menos un grupo protector de nitrógeno COOR<sub>6</sub>, en las mismas condiciones descritas arriba.

De acuerdo con la etapa 4' del proceso, la desprotección final de un compuesto de fórmula (VIII), como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (I), como se define arriba, se lleva a cabo de acuerdo con la naturaleza de lo(s) grupo(s) R<sub>6</sub>.

Por ejemplo, cuando COOR<sub>6</sub> es un grupo protector de nitrógeno lábil al ácido, como por ejemplo el grupo tercbutoxicarbonilo, se puede eliminar preferentemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico como TFA, ácido clorhídrico o metanosulfónico, tribromuro de boro o tricloruro de aluminio en un disolvente apropiado como DCM, dicloroetano, dioxano, un alcohol inferior, como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo entre TA hasta reflujo.

Alternativamente, cuando COOR<sub>6</sub> es un grupo protector de nitrógeno lábil a la base, como por ejemplo el grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo, se puede eliminar preferentemente bajo condiciones básicas, como por ejemplo

30

carbonato de sodio, potasio o cesio, hidróxido de sodio, potasio o bario, hidracina, piperidina, morfolina y similares, en un disolvente apropiado como metanol, etanol, agua, DMF, DMA y similares, a una temperatura en el intervalo entre TA hasta reflujo.

- 5 Alternativamente, cuando COOR<sub>6</sub> es un grupo protector de nitrógeno, como por ejemplo el grupo benciloxicarbonilo, se pueden eliminar grupos bajo condiciones reductoras, como por ejemplo, en presencia de hidrógeno o de una fuente de hidrógeno, como por ejemplo, ácido fórmico, formiato amónico, ciclohexeno, 1,4-ciclohexadieno y 1,3-ciclohexadieno, y un catalizador de hidrogenación en un disolvente apropiado, como etanol, metanol, EtOAc, o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre TA hasta reflujo, y donde el catalizador es normalmente un metal, más a menudo un derivado de paladio como, por ejemplo, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio o negro de paladio.

10 Si es necesario o se desea, los procesos comprenden convertir un compuesto de fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII) en el correspondiente compuesto de fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII), respectivamente, por reacciones químicas conocidas.

- 15 Las reacciones químicas conocidas para posibles conversiones de compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII) en los correspondientes compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII), respectivamente, son, por ejemplo:

20 Conversión A): Conversión de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII), como se define arriba, donde R<sub>3</sub> es halógeno, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII), respectivamente, donde R<sub>3</sub> es ciano.

25 Conversión B): Conversión de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII), como se define arriba, donde R<sub>3</sub> es halógeno, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII), respectivamente, donde R<sub>3</sub> es heterociclilo.

30 Conversión C): Conversión de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (VII), como se define arriba, donde al menos uno de R y R<sub>1</sub> es hidrógeno, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) o fórmula (VII), respectivamente, donde R y R<sub>1</sub> son como se define arriba pero no son ambos átomos de hidrógeno.

30 Conversión D): Conversión de un compuesto de fórmula (I), como se define arriba, donde R<sub>3</sub> es hidrógeno, en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R<sub>3</sub> es halógeno.

- 35 Todos los procesos anteriores son procesos de analogía, que se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos y bajo condiciones apropiadas conocidas en la técnica, como se presenta, por ejemplo, en: Smith, Michael – March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure – 6ª edición, Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 2007.

40 De acuerdo con la conversión A, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII), como se define arriba, donde R<sub>3</sub> es halógeno, se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII), respectivamente, donde R<sub>3</sub> es ciano, por tratamiento con una fuente de cianuro como, por ejemplo, cianuro de cobre (I), cianuro de cinc, ferrocianuro de potasio y similares, opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio, como por ejemplo, diacetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y similares; opcionalmente la presencia de un ligando apropiado, como por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina y similares; opcionalmente en presencia de cinc metal; opcionalmente en presencia de una base apropiada, como por ejemplo, carbonato de sodio o cesio, y similares, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, DMF, DMA, ACN, dioxano, N-metilpirrolidona y similares, a una temperatura en el intervalo entre TA hasta reflujo.

50 De acuerdo con la conversión B, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII), como se define arriba, donde R<sub>3</sub> es halógeno, preferentemente bromo, se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o fórmula (IV) o fórmula (V) o fórmula (VII) o fórmula (V') o fórmula (VIII), respectivamente, donde R<sub>3</sub> es heterociclilo, por tratamiento con un heterociclo, como por ejemplo, piperidina y pirrolidina, en presencia de un catalizador de paladio, como por ejemplo, diacetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y similares; una base apropiada, como por ejemplo, *tert*-butóxido sódico, carbonato de sodio o cesio, y similares, y un ligando apropiado, como por ejemplo, 2-(di-*tert*-butilfosfino)-bifenilo y similares, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, DMF, DMA, ACN, dioxano, N-metilpirrolidona, tolueno y similares, a una temperatura en el intervalo entre TA hasta reflujo.

De acuerdo con la conversión C, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (VII), como se define arriba, donde uno o los dos grupos R y R1 es hidrógeno, se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (I) o fórmula (VII), respectivamente, donde R y R1 son como se define arriba pero no son ambos átomos de hidrógeno, por reacción del material de partida con el aldehído o cetona apropiados en presencia de un agente reductor, como triacetoxiborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico, cinc, opcionalmente en presencia de ácido prótico, como TFA, ácido clorhídrico, acético, fórmico y similares, o en presencia de un ácido de Lewis, como cloruro de cinc, bromuro de cinc, cloruro de estaño(IV), cloruro de titanio(IV), trifluoruro de boro y similares, en un disolvente apropiado, como metanol, etanol, DCM, ácido acético, DMF y similares, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta TA.

De acuerdo con la Conversión D, un compuesto de fórmula (I), como se define arriba, donde R<sub>3</sub> es hidrógeno, se puede convertir en el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R<sub>3</sub> es halógeno, por tratamiento con una fuente de halógeno electrófilo, por ejemplo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida, hidrobromuro de piridinio, perbromuro, bromo, yodo, ácido hidrobromico/peróxido de hidrógeno, en un disolvente apropiado, como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, ácido acético, agua a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un periodo de tiempo variable entre aproximadamente 1 hora hasta unas 96 horas.

A partir de todo lo anterior, resulta claro para el experto en la materia que cualquier compuesto de fórmula (I) que posea un grupo funcional que puede seguirse elaborando hasta otro grupo funcional, trabajando de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, conduciendo así a otros compuestos de fórmula (I), está comprendido dentro del alcance de la presente invención.

De acuerdo con cualquier variante del proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I), los materiales de partida y cualquier otro reactivo son conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con métodos conocidos. En particular, los compuestos de fórmula (III), (VI), (VIa) y (VIb) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos, y los compuestos de fórmula (II) y (V') se pueden preparar de acuerdo con el documento WO2010133647.

A partir de todo lo anterior, resulta claro para el experto en la materia que al preparar compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las variantes de proceso mencionadas anteriormente, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o los intermedios de los mismos que pueden dar lugar a reacciones secundarias no deseadas, necesitan estar protegidos adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales. Del mismo modo, la conversión de estos últimos en los compuestos no protegidos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos descritos, por ejemplo, en: Green, Theodora W. y Wuts, Peter G.M. – Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1999.

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

Las técnicas convencionales para la resolución del racemato incluyen, por ejemplo, la cristalización particionada de derivados de sal diastereoisomérica o HPLC preparativa quiral y similares. Los métodos generales para la separación de compuestos que contienen uno o varios centros asimétricos se presentan, por ejemplo, en Jacques, Jean; Collet, André; Wilen, Samuel H., Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1981.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la invención también se pueden preparar de acuerdo con técnicas de química combinatoria convencional ampliamente conocidas en la técnica, por ejemplo realizando las reacciones mencionadas anteriormente entre intermedios de forma paralela y/o secuencial y trabajando bajo condiciones de síntesis en fase sólida (SPS).

#### 45 FARMACOLOGÍA

PARP-1 es una polimerasa inducida por daños en el ADN que cataliza la hidrólisis de NAD<sup>+</sup> en nicotinamida y ADP-ribosa y a continuación utiliza esta última para sintetizar ácidos nucleicos ramificados en forma de polímeros [poli(ADP-ribosa)]. *In vivo*, la proteína poli(ADP-ribosilada) más abundante es la propia PARP-1, seguida de las histonas. PARP-1 es responsable del 90% de esta actividad inducida por el daño en el ADN, mientras que el 10% restante se debe a PARP-2.

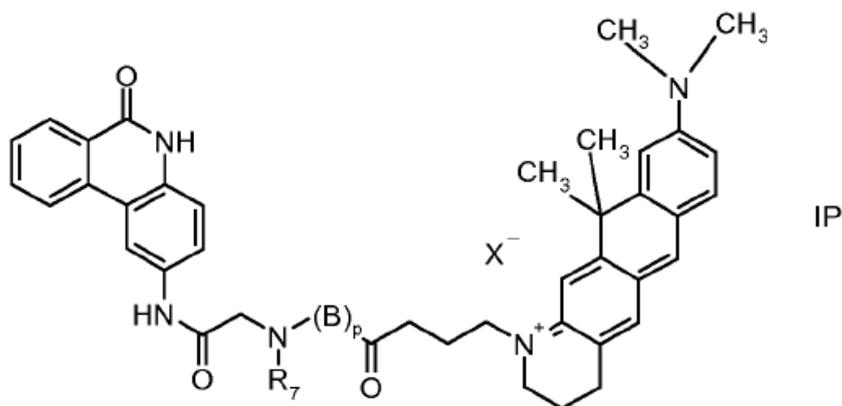
#### Ensayo bioquímico

La evaluación de la afinidad de los compuestos ensayados y su selectividad con respecto a las diferentes isoformas de PARP de interés se evaluó en un ensayo de desplazamiento.

La identificación de los compuestos capaces de unirse a varias proteínas PARP se lleva a cabo mediante un método de cribaje incluyendo las etapas de

- 5 a) Proporcionar una mezcla de reacción que contiene:

la isoforma bajo investigación de la proteína PARP,  
un compuesto de fórmula (IP):



10

donde  $R_7$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, B es un grupo  $(CH_2)_m-NH$  donde m es 2 a 6; p es 0 o 1 y  $X^-$  es un contraión, y

diluciones en serie del compuesto de ensayo;

- 15 b) Comparación de la señal de polarización generada en ausencia del compuesto de ensayo con la generada en presencia de diferentes concentraciones del compuesto de ensayo, y  
c) Evaluación de la capacidad del compuesto de ensayo para desplazar el compuesto de fórmula (IP) como se define arriba indicado desde un nivel reducido de polarización de fluorescencia.

20 Preferentemente, mediante el método de cribaje arriba citado, tanto la proteína PARP como la muestra derivada de 5H-fenantridin-6-ona de fórmula (IP) se pre-mezclan, o la proteína PARP y el compuesto de ensayo se pre-mezclan. En otro método de cribaje preferido, las proteínas PARP son PARP-1 y PARP-2. El término "proteína PARP" abarca proteínas nativas de longitud completa, así como fragmentos de las mismas. Más preferentemente,  $R_7$  es hidrógeno o metilo, p es 0; si p es 1, m es 3 o 6,  $X^-$  es trifluoroacetato. La muestra derivada de 5H-fenantridin-6-ona (IP) se seleccionó por su capacidad de unión a las proteínas PARP, abarcando ambas proteínas nativas de longitud completa y fragmentos de las mismas.

25 La señal de polarización se puede medir, p. ej., mediante un lector de placas como el Safire2 (Tecan). El ensayo se usó para analizar compuestos de la presente invención. La capacidad de desplazamiento de los compuestos de ensayo de la fórmula (I) está en correlación con la afinidad de los compuestos por el bolsillo NAD del enzima. Las muestras específicas de fórmula (IP) usadas en el ensayo son:

- 30 P1. Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-(3-{metil-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-carbamoil}-propil)-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio;  
P2. Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(3-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino)-propilcarbamoil]-propil]-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio;  
P3. Trifluoroacetato de 9-dimetilamino-11,11-dimetil-1-[3-(6-[(6-oxo-5,6-dihidro-fenantridin-2-ilcarbamoil)-metil]-amino)-hexilcarbamoil]-propil]-2,3,4,11-tetrahidro-nafto[2,3-g]quinolinio.

35 Un compuesto de fórmula (IP) como se define arriba se puede preparar como se describe en el documento WO2010133647.

El ensayo se basa en el uso de una muestra de fórmula (IP) que se une al bolsillo de unión a NAD y saca partido del cambio significativo en la señal de polarización observada tras la unión de la muestra a PARP-1 y PARP-2. La capacidad de la muestra de fórmula (IP) para unir PARP-1 y PARP-2 de longitud completa y la validación del ensayo se ha presentado anteriormente en el documento WO2010133647.

- 5 La constante de afinidad de unión (KD) y/o DC<sub>50</sub>s de los compuestos de ensayo se puede determinar como se explica en el documento WO2010133647.

El ensayo, mediante el uso de la muestra P1 o la muestra P3, se usó para evaluar la potencia bioquímica de los compuestos de fórmula (I), como se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	PARP-1 (DC <sub>50</sub> μM)	PARP-1 (Kd μM)*	PARP-2 (DC <sub>50</sub> μM)	PARP-2 (Kd μM)	PARP-3 (DC <sub>50</sub> μM)	PARP-3 (Kd μM)
(1)	< 0,25†	< 0,01†	1,89	1,03	< 0,20†	0,02
(2)	< 0,25	0,03	2,73	1,96	0,75	-
(3)	< 0,25	0,04	8,3	7,2	0,38	-
(4)	< 0,25	< 0,01	0,53	0,24	0,32	0,09
(5)	< 0,25	0,01	1,59	1	0,29	-
(6)	< 0,25	0,01	1,06	0,54	0,36	-
(7)	< 0,25	0,04	1,65	1,19	0,29	-
(8)	< 0,25	< 0,01	2,62	-	0,22	0,03
(10)	< 0,25	0,03	1,93	-	0,27	0,07
(11)	< 0,25	0,02	1,73	-	< 0,20	0,02
(12)	< 0,25	< 0,01	1,7	-	< 0,20	0,02
(13)	< 0,25	< 0,01	2,31	-	0,21	0,034
(14)	< 0,25	< 0,01	1,21	-	< 0,20	0,01
(15)	< 0,25	0,01	2,04	-	< 0,20	0,02
(18)	< 0,25	0,06	1,78	-	< 0,20	0,02
(19)	< 0,25	0,03	> 10	-	< 0,20	0,02
(20)	< 0,25	0,02	3,22	-	< 0,20	< 0,01†
(21)	< 0,25	< 0,01	2,72	-	0,25	0,05

\*Ensayo realizado con compuesto P3 como muestra. En todos los otros casos se usó el compuesto P1 como muestra. † Límites de sensibilidad del ensayo basados en un error de ajuste < 50%.

10

A partir de los datos anteriores, resulta claro para un experto en la materia que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son altamente potentes como inhibidores de PARP-1 y extremadamente selectivos frente a PARP-2 (compare los valores DC<sub>50</sub> y Kd de PARP-1, PARP-2 y PARP-3 en la Tabla 1 anterior).

#### Ensayos celulares

- 15 Ensayo PAR

La actividad celular de los inhibidores de PARP-1 se evaluó mediante la medición de la inhibición de la formación de PAR inducida por peróxido de hidrógeno en células HeLa (ECACC). Los niveles celulares de PAR se midieron

mediante inmunocitoquímica, y se cuantificaron utilizando un instrumento ArrayScan vTi (Cellomics Thermo Scientific).

Los estudios se realizaron como sigue: se sembraron 6000 células/pocillo en placas de 96 pocillos (Perkin Elmer) en MEM/10% FCS y se incubaron durante 24 horas a 37 °C, con un 5% de dióxido de carbono. Después se añadieron los compuestos de ensayo a la concentración requerida durante 30'. Se indujo daño en el ADN mediante la adición de peróxido de hidrógeno a una concentración de 0,1 mM durante 15 min. Las curvas de concentración se prepararon en MEM/10% FCS a partir de compuestos estándar en DMSO, y la concentración final de DMSO fue 0,002% (v/v). Se prepararon pocillos duplicados para cada punto de concentración con una concentración más alta típica del compuesto de 20 µM y una dilución en serie de 1:3. Se secaron las placas y se fijaron añadiendo una solución fría de metanol-acetona (70:30) durante 15 min a temperatura ambiente, se aspiró la solución fijadora y se secaron los pocillos con aire durante 5 min y a continuación se deshidrataron en PBS. Los sitios de unión no específicos se bloquearon mediante la incubación de los pocillos durante 30 min en PBS conteniendo FBS 5% (p/v) y tween20 0,05%. Se incubaron entonces los pocillos durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS conteniendo anticuerpo monoclonal de ratón anti PAR (Anti-PAR, ratón mAb 10H, Tulip Cat N° 1020) diluido 1:200 en solución bloqueante. Después de 3 lavados con PBS, se incubaron los pocillos en PBS, 5% (p/v) FBS y Tween20 0,05% conteniendo 2 µg/mL de anticuerpo Cy2-conjugado de cabra anti-ratón (Amersham Farmacia Biotech cat. N° PA 42002) (Absorción máxima a 489 nm fluorescencia máxima a 506 nm) y 1 µg/mL de DAPI (Absorción máxima a 359 nm fluorescencia máxima a 461 nm) (4',6-diamidino-2-fenilindol dilactato) (Sigma cat. N° D9564), un colorante de alta sensibilidad para la tinción de ácidos nucleicos. Después de 3 lavados adicionales con PBS, se comprobó la inmunoreactividad celular PAR utilizando el instrumento ArrayScan vTi, con un objetivo Zeiss 10X 0,5 N.A., y aplicando el algoritmo CytotoxicityV3 (Cellomics/ThermoFisher) con un filtro XF100. Al menos 10 campos, correspondientes a al menos 900 células, se leyeron para cada pocillo. Los valores de IC<sub>50</sub> representan la concentración del compuesto a la cual la señal celular PAR disminuye un 50% comparada con los controles sin tratamiento.

Se utilizó la siguiente fórmula:

$$IC_{50} = Fondo + (Pico-Fondo)/(1+10^{((LogEC_{50}-X))});$$

X es el logaritmo de la concentración. IC<sub>50</sub> es la respuesta; IC<sub>50</sub> comienza en el fondo y llega hasta el pico con una forma sigmoidea. Según los ensayos anteriores, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención inhibieron la formación de PAR con valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 1 µM, como se indica en la tabla 2, donde se comparan con el compuesto de referencia A, 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-fenoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona, que se describe en la solicitud de patente WO2010133647 y corresponde al segundo compuesto reivindicado de la presente solicitud de patente.

Tabla 2

Compuesto	Ensayo PAR (IC <sub>50</sub> µM)	Compuesto	Ensayo PAR (IC <sub>50</sub> µM)
Compuesto de referencia A	0,23	(12)	0,02
(1)	0,01	(13)	0,0002
(2)	0,03	(14)	0,001
(4)	0,02	(15)	0,13
(5)	0,1	(18)	0,13
(7)	0,21	(19)	0,07
(8)	0,01	(18)	0,08
(10)	0,06	(21)	0,006
(11)	0,01		

## Ensayo de formación de colonias

5 Células MDA-MB-436 de cáncer de mama mutadas en BRCA-1 se hicieron crecer hasta la densidad de 600 células/cm<sup>2</sup> en medio RPMI suplementado con Suero Fetal Bovino al 10%. Veinticuatro horas más tarde se añadieron por duplicado dosis diferentes de los compuestos partiendo de la concentración 10 µM. Diez días después, las células se fijaron y se tiñeron con Violeta Cristal. Las colonias se contaron usando un escáner de infrarrojos (Odyssey Li-Cor). Se calculó el IC<sub>50</sub> antiproliferativo usando Prism.

Farmacocinética

10 El perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de los compuestos han sido investigados en el ratón (Balb, Nu/Nu, Harlan, Italia) en estudios farmacocinéticos *ad hoc*. Se formularon los compuestos en tween80/dextrosa al 10% para la administración de bolo intravenoso, mientras que las administraciones orales se realizaron utilizando los compuestos formulados en metilcelulosa al 0,5%. Se proporcionó una sola administración con una dosificación de 10 mg/kg y se utilizaron tres animales macho para cada ruta. Todas las muestras de sangre se tomaron de la vena retro-orbital a los 5 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 24 h tras la administración intravenosa y 15 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 24 h tras la administración oral. Las muestras de plasma se prepararon mediante la precipitación de las proteínas plasmáticas añadiendo 200 µL de acetonitrilo a 20 µL plasma en una placa de 96 pocillos. Después de tapar y mezclar en vórtex, se centrifugó la placa durante 15 min a 4000 rpm. Se consideró el sobrenadante como extracto final y se inyectó en el sistema LC-MS-MS (sistema UPLC: Waters Acquity usando la columna analítica BEH C18 50\*2,1mm 1,7 µm; Instrumento MS: Waters TQD equipado con fuente de electroespray operando en modo de ión positivo). El límite inferior de cuantificación es 5,0 ng/mL, el límite superior de cuantificación es 5000 ng/mL. Se utilizó el método no-compartimentado (regla de trapezoide lineal y análisis de regresión lineal de datos de las concentraciones de plasma transformadas mediante logaritmo natural vs tiempo). La biodisponibilidad absoluta (F) se calculó a partir de la relación de los valores promedio orales respecto a IV (intravenosos) de las AUC (área bajo la curva) de plasma normalizado con respecto a la dosis.

25 Las abreviaturas usadas aquí tienen el significado siguiente:

- AUC (área bajo la curva de concentración de plasma vs tiempo hasta la última concentración detectable)
- CI (aclaramiento plasmático)
- C<sub>max</sub> (máxima concentración de plasma)
- T 1/2 (vida media terminal)
- 30 V<sub>dss</sub> (volumen de distribución en estado estacionario)

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de varios compuestos representativos de fórmula (I) tal y como se indica en la Tabla 3 como valor medio.

Tabla 3

Compuesto	CI (bolo IV) mL/min/kg	V <sub>dss</sub> (bolo IV) L/Kg	AUC (oral) µM•horas	C <sub>max</sub> (oral) µM	T1/2 (oral) horas	F en AUC %
(1)	12	3,6	27	6	3,9	107
(4)	44,45	7,8	5,6	3	1,43	83
(8)	28,2	5,2	7,5	2,85	3	74
(12)	46,3	4,5	8,15	3,15	1,77	109
(13)	45	5,7	10	2	3	128
(14)	20,5	4,2	20,3	2,8	3,5	136
(21)	45,4	6,5	10,5	4,6	3,9	133

35 A partir de lo anterior, resulta evidente para el experto en la materia que los compuestos de fórmula (I) poseen unos perfiles farmacocinéticos y una biodisponibilidad oral de buenos a excelentes.

Estudios de eficacia in vivo

5 Ratones macho CD1, Nu/Nu atímicos de Charles River (Italia), se mantuvieron -de acuerdo con la Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas nº. 86/609/EEC respecto a la protección de animales para su uso experimental u otros propósitos científicos - en jaulas cubiertas con papel de filtro, con comida, agua acidulada y lecho esterilizado. Se implantaron de forma subcutánea fragmentos de tumores cancerígenos pancreáticos humanos Capan-1. Se seleccionaron los ratones poseedores de un tumor palpable (100-200 mm<sup>3</sup>) y se aleatorizaron entre los grupos de control y de tratamiento. Cada grupo incluía siete animales. Se comenzó el tratamiento un día después de la aleatorización. Se administraron compuestos de fórmula (I) por vía oral en forma de suspensión de metocel. Se midió regularmente la dimensión del tumor con calibradores durante el experimento y se calculó la masa del tumor como se describe en Simeoni M. y col., Cancer Res 64, 1094-1101 (2004). Se calculó la inhibición del crecimiento del tumor (TGI, %) de acuerdo con la ecuación: %TGI = 100 – (peso promedio del tumor del grupo tratado/ peso promedio del tumor del grupo de control)\*100.

10 Se evaluó la actividad antitumoral de un compuesto representativo de fórmula (I), comp. 1, en el modelo de ratón mutado con Capan-1 BRCA-2 en combinación con temozolomida. El comp. 1 se administró por vía oral a la dosis de mg/kg diariamente durante catorce días consecutivos (días 1 a 14). La temozolomida se administró por vía oral a la dosis de 50 mg/kg los días 3, 4, 5, 6, 7 y 8. El crecimiento del tumor y el peso corporal se midieron cada 3 días. El crecimiento del tumor se midió mediante calibrador. Los dos diámetros se registraron y el peso del tumor se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente: longitud (mm) x anchura<sup>2</sup> / 2. El efecto del tratamiento antitumoral se evaluó como el retraso en el inicio de un crecimiento exponencial del tumor (véase para referencias Anticancer drugs 7:437-60, 1996). Este retraso (valor T-C) se definió como la diferencia de tiempo (en días) necesario para los tumores del grupo de tratamiento (T) y el grupo de control (C) para alcanzar un tamaño predeterminado (1 g). Se evaluó la toxicidad basándose en la relación de la reducción del peso corporal y la supervivencia del animal. Los resultados se indican en la Tabla 4.

Tabla 4

Tratamiento	TGI (%)	BWL (%)	T-C (días)	Toxicidad
Comp.1100 mg/kg*	21	3	4	0/7
Temozolomida 50 mg/kg**	13	2,5	1	0/7
Temozolomida 50 mg/kg+Comp.1100 mg/kg***	94	8	> 40	0/7
*Tratamientos orales hechos del día 1 al 14 diariamente. **Tratamientos hechos por vía oral una vez al día, los días 3, 4, 5, 6, 7 y 8. ***Tratamientos de comp. 1 los días 1 a 14, tratamientos de temozolomida los días 3, 4, 5, 6, 7, 8.				

25

El T-C observado cuando el comp.1 se combinó con temozolomida fue superior al esperado por la simple adición de T-C obtenidos mediante los tratamientos individuales, indicando un fuerte sinergismo. A partir de lo anterior, resulta claro para el experto en la materia que los compuestos de fórmula (I) poseen buenas actividades sinérgicas de inhibición del crecimiento tumoral en combinación con agentes citotóxicos.

30

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) útiles en terapia.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, apropiados para la administración a un mamífero, p. ej. ahumanos, se pueden administrar mediante las vías usuales y con niveles de dosificación dependiendo de la edad, el peso, las condiciones del paciente y la vía de administración.

35

Por ejemplo, una dosificación apropiada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede oscilar entre aproximadamente 1 hastaaproximadamente 1000 mg por dosis, desde 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención pueden ser administrados en una variedad de formas de dosificación, p.ej. oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej. intramuscularmente, o vía intravenosa y/o por inyecciones o infusiones intratecales o intraespinales.

40

Tal y como se mencionó anteriormente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas comprendiendo un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un portador o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas conteniendo los compuestos de la invención se preparan normalmente siguiendo los métodos convencionales y son administradas en una forma farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes agregantes, p. ej., almidones, goma arábica, gelatina de metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o almidón glicolato de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como la lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y en general, sustancias no-tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden prepararse de forma conocida, por ejemplo mediante procesos de mezclado, granulado, compresión, grajeado o recubrimiento de película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y emulsiones pueden contener, como ejemplo de portadores, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato etílico, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad apropiada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente pueden estar en la forma de soluciones salinas, isotónicas, acuosas, estériles o pueden contener propilenglicol como portador.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un surfactante de polioxietilén sorbitano de éster de ácido graso o lecitina.

#### SECCIÓN EXPERIMENTAL

Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones. En referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los métodos descritos aquí, u otros métodos, los cuales son bien conocidos en la técnica.

Las formas cortas y las abreviaturas usadas aquí tienen el significado siguiente:

30       $\mu\text{M}$  (micromolar)  
           $\mu\text{L}$  (microlitro)  
           $\mu\text{m}$  (micrómetro)  
          mol (moles)  
          mM (milimolar)  
 35      mmol (milimoles)  
          nm (nanómetros)  
          g (gramos)  
          mg (miligramos)  
          ng (nanogramos)  
 40       $\text{DC}_{50}$  (la mitad de la concentración de desplazamiento máxima)  
           $\text{IC}_{50}$  (la mitad de la concentración inhibidora máxima)  
          PAR [poli (ADP-ribosa)]  
          MEM (Medio esencial mínimo)  
          FCS (suero de ternera fetal)  
 45      FBS (suero bovino fetal)  
          PBS (fosfato salino tamponado)  
          LC-MS (cromatografía líquida-espectrometría de masas)  
          HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia)  
          TLC (cromatografía de capa fina)  
 50      RMN (resonancia magnética nuclear)  
          MHz (megahercio)  
          Hz (hercio)  
          J (constante de acoplamiento)  
          ppm (parte por millón)  
 55       $\delta$  (desplazamiento químico)  
          DMSO- $d_6$  (dimetilsulfóxido deuterado)  
           $\text{CDCl}_3$  (cloroformo deuterado)

- ACN (acetonitrilo)  
 EtOAc (acetato de etilo)  
 DCM (diclorometano)  
 DMA (*N,N*-dimetilacetamida)  
 5 DMF (*N,N*-dimetilformamida)  
 THF (tetrahidrofurano)  
 TFA (ácido trifluoroacético)  
 ESI (ionización por electroespray)  
 TA (temperatura ambiente)  
 10  $R_t$  (tiempo de retención)  
 min (minutos)  
 h(s) [hora(s)]

Con la intención de ilustrar mejor la presente invención, sin poner ninguna limitación a la misma, ahora se indican los ejemplos siguientes.

- 15 Como se emplean aquí, los símbolos y convenciones usadas en los procesos, esquemas y ejemplo son consistentes con aquellos empleados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*.

- 20 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales, del mejor grado y usados sin purificación adicional. El disolvente anhidro como DMF, THF, DCM y tolueno se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que involucran compuestos sensibles al aire o la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

#### Métodos analíticos y de purificación generales

La cromatografía flash se llevó a cabo en gel de sílice (Merck grado 9395, 60Å).

- 25 Cuando fue necesario los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna Phenomenex Gemini C18 (21 x 250 mm, 10µm) o una columna Waters X Terra RP 18 (19 x 100 mm, 5 µm) usando un sistema Waters Fractionlynx equipado con un detector PDA 2996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple ZQ2000, con ionización por electroespray (modo positivo y negativo). La fase móvil A fue TFA 0,1%/ACN 95/5, y fase móvil B fue ACN. Gradiente de 10 a 90% B en 15 min, manteniendo 90% B 3 min. Velocidad de flujo 20 mL/min. Alternativamente, la fase móvil A fue hidróxido amónico 0,05% /ACN 95/5 y la fase móvil B fue ACN. Gradiente de 10 a 90% de B en 12 min, manteniendo 90% de B 2 min. Velocidad de flujo 20 mL/min.

- 30 Los análisis HPLC-MS/UV se llevaron a cabo en un instrumento de trampa de iones LCQ DecaXP (Thermo, San José, USA), equipado con una fuente de iones por electroespray. El espectrómetro de masas se conectó a un sistema HPLC Surveyor (Thermo, San José, USA) con un detector UV de matriz de diodos (detección UV 215-400 nm). Se usó una columna Phenomenex Gemini C18 110 A 50x4,6 mm, 3 µm de tamaño de partícula. La fase móvil A fue tampón acetato amónico 5 mM (f 5,5 con ácido acético)/ACN 95/5, y la fase móvil B fue tampón acetato amónico 5 mM (f 5,5 con ácido acético)/ACN 5/95. Gradiente de 0 a 100 % de B en 7 minutos, manteniendo 100% de B 2 minutos. Velocidad de flujo 1 mL/min. Volumen de inyección 10 µL. Los tiempos de retención (HPLC  $R_t$ ) se indican en minutos. Las masas se indican como la relación m/z.

- 35 Como se indicó anteriormente (M. Colombo, F. R. Sirtori, V. Rizzo, *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004, 18(4), 511-517), los espectros de masas de alta resolución ESI(+) (HRMS) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Q-ToF Ultima (Waters, Manchester, UK) conectado directamente a un sistema micro-HPLC Agilent 1100 (Palo Alto, USA).

- 45 Los espectros  $^1\text{H}$ -RMN se registraron a una temperatura constante de 28°C en un espectrómetro Varian INOVA 400 operando a 400,5 MHz y equipado con una sonda de detección indirecta PFGz-axis 5 mm ( $^1\text{H}\{^{15}\text{N}-^{31}\text{P}\}$ ).

- 50 Los desplazamientos químicos  $^1\text{H}$  se referenciaron con respecto a las señales de disolvente residual (DMSO- $d_6$  a 2,50 ppm y  $\text{CDCl}_3$  a 7,27 ppm). Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico ( $\delta$ ), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br. s. = singulete ancho, td = triplete o dobletes, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, m = multiplete), constantes de acoplamiento (J, Hz), y número de protones.

#### Materiales de partida para el método A

Los nuevos compuestos siguientes de fórmula (II) se obtuvieron como se describe en el documento

W02010133647, empleando materiales de partida adecuados:

- 3-(4-Bromo-fenil)-7-fluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.  
 [(II), R<sub>3</sub> = 4-Br, R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 6,08 min.  
 5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,94 (s, 1 H), 7,20 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 3 H), 7,50 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 3,1 Hz, 1 H), 7,57 - 7,61 (m, 2 H), 9,97 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 333,9874, encontrado 333,9877.
- 3-(3-Bromo-fenil)-7-fluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.  
 [(II), R<sub>3</sub> = 3-Br, R<sub>4</sub> = H]  
 10 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 6,06 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,98 (s, 1 H), 7,20 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1 H), 7,34 - 7,36 (m, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,48 - 7,52 (m, 2 H), 7,56 - 7,59 (m, 1 H), 7,67 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,97 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 333,9874, encontrado 333,9876.
- 4-(7-Fluoro-5-oxo-4,5-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepin-3-il)-benzocnitrilo.  
 [(II), R<sub>3</sub> = 4-CN, R<sub>4</sub> = H]  
 15 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 5,16 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,10 (s, 1 H), 7,23 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1 H), 7,42 - 7,47 (m, 1 H), 7,50 (dd, J<sub>HF</sub> = 8,8, J<sub>HF</sub> = 3,3 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 10,05 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 281,0721, encontrado 281,0725.
- 3-(4-Cloro-fenil)-7-fluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.  
 [(II), R<sub>3</sub> = 4-Cl, R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 6,52 min.  
 20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,93 (s, 1 H), 7,20 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1 H), 7,41 - 7,44 (m, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 5 H), 9,97 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 290,0379, encontrado 290,0376.
- 7-Fluoro-3-(4-metansulfonil-fenil)-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.  
 [(II), R<sub>3</sub> = 4-SO<sub>2</sub>Me, R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,60 min.  
 30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,23 (s, 3 H), 7,08 (s, 1 H), 7,23 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,51 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 3,3 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 10,06 (s, 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FNO<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 334,0544, encontrado 334,0546.
- 7-Fluoro-3-(4-fluoro-fenil)-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.  
 [(II), R<sub>3</sub> = 4-F, R<sub>4</sub> = H]  
 35 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 6,13 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,87 (s, 1 H), 7,20 (dd, J<sub>HF</sub> = 8,9, J<sub>HH</sub> = 4,5 Hz, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 3 H), 9,94 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 274,0674, encontrado 274,0681.
- 7-Fluoro-3-(3-trifluorometil-fenil)-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.  
 [(II), R<sub>3</sub> = 3-CF<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H]  
 40 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 6,88 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,05 (s, 1 H), 7,20 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,4 Hz, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,51 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 3,3 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 7,7, 6,8 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 10,05 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 324,0642, encontrado 324,0628.
- 7-Fluoro-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.  
 [(II), R<sub>3</sub> = 4-(morfolin-4-ilo), R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 5,32 min.  
 50 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,11 - 3,15 (m, 4 H), 3,70 - 3,75 (m, 4 H), 6,77 (s, 1 H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,18 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,49 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 3,3 Hz, 1 H), 9,82 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 341,1296, encontrado 341,1294.
- 3-(3-Bromo-4-morfolin-4-il-fenil)-7-fluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.  
 [(II), R<sub>3</sub> = 3-Br-4-(morfolin-4-ilo), R<sub>4</sub> = H]  
 55 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 6,03 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,95 - 3,00 (m, 4 H), 3,70 - 3,77 (m, 4 H), 6,90 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 3,3 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,91 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 419,0401, encontrado 419,0401.
- 3-(4-Bromo-fenil)-6,7-difluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.  
 [(II), R<sub>3</sub> = 4-Br, R<sub>4</sub> = F]  
 60 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 6,55 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,05 - 7,12 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,43 - 7,50 (m, 2 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H),

7,60 - 7,67 (m, 1 H), 10,12 (br. s., 1H).

HRMS (ESI) calculado para  $C_{15}H_9BrF_2NO_2$   $[M + H]^+$  351,9779, encontrado 351,9778.

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

[(II),  $R_3 = 3,4$ -Dicloro,  $R_4 = H$ ]

5 HPLC (254 nm):  $R_t$  6,91 min.

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,03 (s, 1 H), 7,20 (dd,  $J_{HF} = 9,0$ ,  $J_{HH} = 4,6$  Hz, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 2 H), 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,75 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 9,99 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $C_{15}H_9Cl_2FNO_2$   $[M + H]^+$  323,9989, encontrado 323,9992.

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

10 [(II),  $R_3 = 4$ -Cloro-3-metilo,  $R_4 = H$ ]

HPLC (254 nm):  $R_t$  6,92 min.

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,33 (s, 3 H), 6,91 (s, 1 H), 7,20 (dd,  $J_{HF} = 9,0$ ,  $J_{HH} = 4,6$  Hz, 1 H), 7,32 (dd,  $J = 8,4$ , 2,0 Hz, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 - 7,52 (m, 2 H), 9,93 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{12}ClFNO_2$   $[M + H]^+$  304,0535, encontrado 304,0540.

15 3-(3,4-Difluoro-fenil)-7-fluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.

[(II),  $R_3 = 3,4$ -Difluoro,  $R_4 = H$ ]

HPLC (254 nm):  $R_t$  5,47 min.

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6,95 (s, 1 H), 7,20 (dd,  $J_{HF} = 9,0$ ,  $J_{HH} = 4,6$  Hz, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 9,97 (br. s., 1 H).

20 HRMS (ESI) calculado para  $C_{15}H_9ClF_3NO_2$   $[M + H]^+$  292,0580, encontrado 292,0586.

3-(3-Bromo-4-pirrolidin-1-il-fenil)-7-fluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.

[(II),  $R_3 = 3$ -Bromo-4-pirrolidin-1-ilo,  $R_4 = H$ ]

HPLC (254 nm):  $R_t$  7,53 min.

25  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,84 - 1,90 (m, 4 H), 3,30 - 3,40 (m solapado con la señal de agua, 4 H), 6,82 (s, 1 H), 6,93 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,19 (dd,  $J_{HF} = 9,0$ ,  $J_{HH} = 4,6$  Hz, 1 H), 7,31 (dd,  $J = 8,8$ , 2,2 Hz, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,49 (dd,  $J_{HF} = 9,0$ ,  $J_{HH} = 3,3$  Hz, 1 H), 7,55 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 9,87 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $C_{19}H_{17}BrFN_2O_2$   $[M + H]^+$  403,0452, encontrado 403,0451.

3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-fluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.

[(II),  $R_3 = 2,3$ -Dihidro-[1,4]dioxinilo,  $R_4 = H$ ]

30 HPLC (254 nm):  $R_t$  5,95 min.

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,24 (s, 4 H), 6,79 (s, 1 H), 6,86 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,93 (dd,  $J = 8,4$ , 2,2 Hz, 1 H), 6,95 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,19 (dd,  $J_{HF} = 9,0$ ,  $J_{HH} = 4,6$  Hz, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 1 H), 9,83 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $C_{17}H_{13}FNO_4$   $[M + H]^+$  314,0823, encontrado 314,0825.

35 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-7-fluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona.

[(II),  $R_3 = [1,3]$ dioxolilo,  $R_4 = H$ ]

HPLC (254 nm):  $R_t$  5,13 min.

40  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6,04 (s, 4 H), 6,81 (s, 1 H), 6,92 - 6,96 (m, 2 H), 7,04 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 7,19 (dd,  $J_{HF} = 9,0$ ,  $J_{HH} = 4,6$  Hz, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 7,49 (dd,  $J_{HF} = 9,0$ ,  $J_{HH} = 3,3$  Hz, 1 H, 1 H), 9,86 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{11}FNO_4$   $[M + H]^+$  300,0667, encontrado 300,0660.

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

[(II),  $R_3 = 3$ -fluoro-4-metoxi,  $R_4 = H$ ]

HPLC (254 nm):  $R_t$  6,08 min.

45  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,85 (s, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 (dd,  $J = 8,4$ , 2,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd,  $J_{HF} = 12,6$ ,  $J_{HH} = 2,2$  Hz, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 7,49 (dd,  $J_{HF} = 9,0$ ,  $J_{HH} = 3,3$  Hz, 1 H), 9,91 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $C_{16}H_{12}F_2NO_3$   $[M + H]^+$  304,0780, encontrado 304,0781.

### Ejemplo 1

50 Método A

Etapa 1

5-Benciloxi-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-benzo[f][1,4]oxazepina.

[(IV),  $R_3 = 4$ -Br,  $R_4 = H$ , PG = Bencilo]

55 3-(4-Bromo-fenil)-7-fluoro-4H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (7,0 g, 0,021 mol) se disolvió en tolueno (100 mL). Se añadió bromuro de bencilo (4,3 g, 0,025 mol) y  $Ag_2CO_3$  (8,6 g, 0,031 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta la desaparición del material de partida. La solución se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice ( $n$ -hexano/ EtOAc = 7 : 1) para obtener el compuesto del título (5,3 g, 60% de rendimiento) como un aceite amarillo denso.

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 9,10 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,47 (s, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,20 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 3 H), 7,50 - 7,53 (m, 2 H), 7,46 - 7,53 (m, 3 H), 7,54 - 7,57 (m, 2 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 424,0343, encontrado 424,0331.

- 5 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos siguientes:

5-Benciloxi-3-(3-bromo-fenil)-7-fluoro-benzo[f][1,4]oxazepina.

[(IV), R<sub>3</sub> = 3-Br, R<sub>4</sub> = H, PG = Bencilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 9,11 min.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,47 (s, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 7,21 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1 H), 7,24 - 7,28 (m, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 5 H), 7,55 - 7,59 (m, 3 H), 7,74 (t, J = 1,8 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 424,0343, encontrado 424,0331.

5-Benciloxi-3-(3,4-dicloro-fenil)-7-fluoro-benzo[f][1,4]oxazepina.

[(IV), R<sub>3</sub> = 3,4-Dicloro, R<sub>4</sub> = H, PG = Bencilo]

15

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 9,14 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,48 (s, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,21 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 4,6 Hz, 1 H), 7,34 - 7,38 (m, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 4 H), 7,53 - 7,58 (m, 3 H), 7,77 (t, J = 1,8 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 414,0459, encontrado 414,0457.

20 Etapa 2

1-Benciloxi-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-ol.

[(V), R<sub>3</sub> = 4-Br, R<sub>4</sub> = H, PG = Bencilo]

- 25 5-Benciloxi-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-benzo[f][1,4]oxazepina (830 mg, 1,96 mmol) se disolvió en isopropanol, se desgasificó bajo presión reducida y se purgó con argón. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C bajo irradiación por microondas durante 1 h. Después el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido, el cual se usó sin ninguna purificación posterior (750 mg, 90% de rendimiento).

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 8,75 min.

- 30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,59 (s, 2 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,39 - 7,43 (m, 2 H), 7,54 - 7,59 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,83 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,6 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 8,32 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 9,51 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 424,0343 encontrado, 424,0335.

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

- 35 1-Benciloxi-3-(3-bromo-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-ol.

[(V), R<sub>3</sub> = 3-Br, R<sub>4</sub> = H, PG = Bencilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 8,40 min.

- 40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,59 (s, 2 H), 7,30 - 7,46 (m, 4 H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 - 7,59 (m, 2 H), 7,73 - 7,76 (m, 1 H), 7,85 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,5, J<sub>HF</sub> = 2,4 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,32 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,2, J<sub>HF</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 9,59 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 424,0343, encontrado 424,0337.

1-Benciloxi-3-(3,4-dicloro-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-ol.

[(V), R<sub>3</sub> = 3,4-Dicloro, R<sub>4</sub> = H, PG = Bencilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 9,14 min.

- 45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,60 (s, 2 H), 7,32 - 7,35 (m, 1 H), 7,39 - 7,43 (m, 2 H), 7,54 - 7,58 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 7,86 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HF</sub> = 2,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 8,33 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,2, J<sub>HF</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,75 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 414,0459, encontrado 414,0447.

Etapa 3

- 50 Éster *terc*-butílico del ácido {2-[1-benciloxi-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-iloxi-etil]-carbámico.

[(VII), R' = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *terc*-butoxicarbonilo, R<sub>3</sub> = 4-Br, PG = Bencilo]

A una solución de 1-benciloxi-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-ol (2,34 g, 5,5 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico disponible comercialmente [(VI), R' = R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *terc*-

butoxicarbonilo) (1,48 g, 6,6mmol) en DMA (20 mL), se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,34 g, 0,7 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. Después la solución se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía flash (*n*-hexano / EtOAc = 9 : 1), obteniéndose así el compuesto de

5 título (1,87 g, 60% de rendimiento).  
HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 9,24 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,39 (s, 9 H), 3,27 - 3,33 (m solapado con la señal de agua, 2 H), 3,66 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 5,63 (s, 2 H), 7,12 (t, J = 7,0, 1 H), 7,32 - 7,37 (m, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,56 - 7,60 (m, 2 H), 7,69 (d, J = 8,4Hz, 2 H), 7,73 - 7,79 (m, 1 H), 7,88 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,2, J<sub>HH</sub> = 2,6 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 8,22 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1H).

10 HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 567,1289, encontrado 567,1298.

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

Éster *terc*-butílico del ácido {2-[1-Benciloxi-3-(3-bromo-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

15 [(VII), R<sup>1</sup> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *terc*-butoxicarbonilo, R<sub>3</sub> = 3-Br, PG = Bencilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 9,71 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 3,23 - 3,28 (m, 2 H), 3,67 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 5,63 (s, 2 H), 7,04 (t, J = 5,1Hz, 1 H), 7,33 - 7,37 (m, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 2 H), 7,46 (dd, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,56 - 7,60 (m, 2 H), 7,60 (dd, J = 7,8,1,1 Hz, 1 H), 7,74 - 7,79 (m, 1 H), 7,90 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,2, J<sub>HH</sub> = 2,4 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,22 (m, 1 H), 8,24 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H).

20 HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 567,1289, encontrado 567,1302.

Éster *terc*-butílico del ácido {2-[1-benciloxi-3-(3-ciano-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

[(VII), R<sup>1</sup> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *terc*-butoxicarbonilo, R<sub>3</sub> = 3-CN, PG = Bencilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 7,69 min.

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 3,22 - 3,26 (m, 2 H), 3,67 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 7,06 (t, J = 5,9Hz, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H), 7,69 - 7,73 (m, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 7,87 - 7,94 (m, 2 H), 8,24 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,2, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,42 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,46 (ddd, J = 7,9, 1,6, 1,1 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>, 514,2137, encontrado 514,2142.

Éster *terc*-butílico del ácido {2-[1-benciloxi-3-(3,4-dicloro-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

[(VII), R<sup>1</sup> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *terc*-butoxicarbonilo, R<sub>3</sub> = 3,4-Dicloro, PG = Bencilo]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 9,72 min.

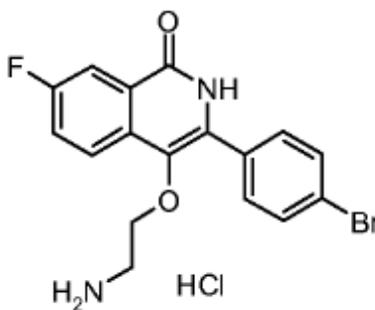
35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 3,26 - 3,32 (m, 2 H), 3,69 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 5,63 (s, 2 H), 7,09 (t, J = 5,3Hz, 1 H), 7,33 - 7,36 (m, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 2 H), 7,57 - 7,60 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 1H), 7,90 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,4 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,2, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,27(d, J = 2,0 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>, 557,1405, encontrado 557,1420.

#### Etapas 4

Clorhidrato de 4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

40 [(I), comp. 1, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-Br]



45 Éster *terc*-butílico del ácido {2-[1-benciloxi-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico(1,51 g, 2,6 mmol) se trató con ácido trifluoroacético/ DCM = 1 : 2 (7,5 mL) y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El crudo resultante se recogió con

éter dietílico, se filtró, se disolvió en metanol y se añadió HCl 4M en dioxano (6 mL). La solución se dejó agitar durante 1 h a TA, se concentró y se recogió con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para rendir el compuesto del título.

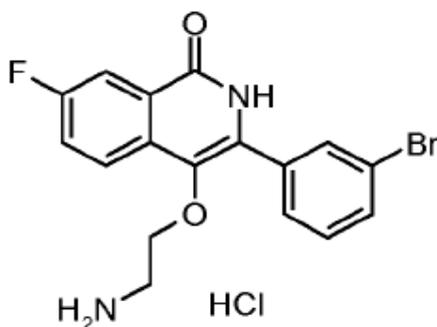
HPLC (254 nm):  $R_t$  3,99 min.

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,97 - 3,04 (m, 2 H), 3,68 (t,  $J = 5,3$  Hz, 2 H), 7,64 - 7,69 (m, 2 H), 7,69 - 7,72 (m, 2 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H), 7,92 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,0$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 7,98 (br. s., 3 H), 8,04 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,0$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,1$  Hz, 1 H), 11,51 (br., s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrFN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  377,0296, encontrado 377,0296.

10 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos siguientes:

Clorhidrato de 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-bromo-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona;  
[(I), comp. 5,  $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = 3\text{-Br}$ ]



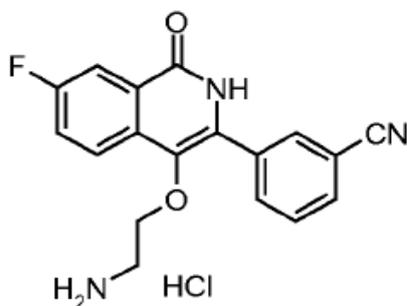
15

HPLC (254 nm):  $R_t$  3,99.

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,96 - 3,01 (m, 2 H), 3,70 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2 H), 7,46 - 7,50 (m, 1 H), 7,68 - 7,71 (m, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,92 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,3$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,6$  Hz, 1 H), 8,01 (br. s., 3 H), 8,04 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,3$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,3$  Hz, 1 H), 11,52 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrFN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  377,0296, encontrado 377,0298.

Clorhidrato de 3-[4-(2-Amino-etoxi)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-benzonitrilo;  
[(I), comp. 11,  $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = 3\text{-CN}$ ]



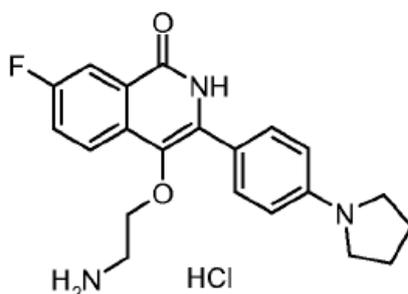
25

HPLC (254 nm):  $R_t$  3,55 min.

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,94 - 3,03 (m, 2 H), 3,68 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 7,73 - 7,79 (m, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 2 H), 7,99 (br. s., 3 H), 8,01 - 8,06 (m, 1 H), 8,06 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8,9$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,1$ , 1 H), 8,13 (s, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  324,1143, encontrado 324,1152.

Clorhidrato de 4-(2-aminoetoxi)-7-fluoro-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona;  
[(I), comp. 7,  $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = 4\text{-pirrolidin-1-ilo}$ ]



5 HPLC (254 nm):  $R_t$  4,48 min.

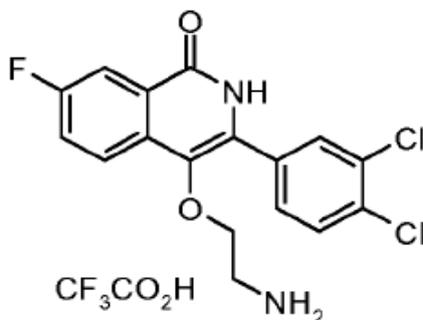
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,95 - 2,02 (m, 4 H), 2,97 -3,03 (m, 2 H), 3,28 - 3,32 (m, 4 H), 3,65 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2 H), 6,62 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,57 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,66 - 7,70 (m, 1 H), 7,87 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,3$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,6$  Hz, 1 H), 7,99 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,0$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,1$ , 1 H), 8,00 (br. s., 3 H), 11,23 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  368,1769, encontrado 368,1769.

10 Trifluoroacetato de 4-(2-amino-etoxi)-3-(3,4-dicloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 14, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 3,4-Dicloro]

Éster *terc*-butílico del ácido {2-[1-Benciloxi-3-(3,4-dicloro-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico (85 mg, 0,15 mmol) se trató con ácido trifluoroacético / DCM = 1 : 10 (4,5 mL) y se agitó durante 8 h a TA. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo presión reducida. El crudo resultante se recogió con éter dietílico y se filtró, obteniéndose entonces 55 mg del compuesto del título (rendimiento 76%) como un sólido blanco.



20

HPLC (254 nm):  $R_t$  3,50 min.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,04 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H), 3,69 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H), 7,70 - 7,77 (m, 4 H), 7,90 (br. s., 3 H), 7,93 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8,4$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 8,04 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8,4$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,1$  Hz, 1 H), 11,55 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  367,0411, encontrado 367,0421.

## 25 Materiales de partida para Método B

Los siguientes nuevos compuestos de fórmula (V') se obtuvieron como se describe en el documento WO2010133647, empleando materiales de partida apropiados:

4-(7-Fluoro-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzonitrilo.

[(V'), R<sub>3</sub> = 4-CN, R<sub>4</sub> = H]

30

HPLC (254 nm):  $R_t$  4,88 min.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,70 - 7,75 (m, 1 H), 7,85 - 7,88 (m, 3 H), 7,91 - 7,94 (m, 2 H), 8,05 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,0$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,3$  Hz, 1 H), 8,77 (br. s., 1 H), 11,29 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  281,0721, encontrado 281,0729.

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

- 5 [(V'), R<sub>3</sub> = 4-Cl, R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,38 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,50 - 7,54 (m, 2 H), 7,66 - 7,72 (m, 3 H), 7,87(dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,51 (br. s., 1 H), 11,20 (br. s., 1 H).  
 m/z (ESI) 290 [M + H]<sup>+</sup>  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 290,0379, encontrado 290,0381.  
 7-Fluoro-4-hidroxi-3-(4-metansulfonil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona.
- 10 [(V'), R<sub>3</sub> = 4-SO<sub>2</sub>Me, R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 3,70 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,27 (s, 3 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H), 7,90 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,92 - 7,95 (m, 2 H), 7,99 - 8,02 (m, 2 H), 8,06 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,1 Hz, 1 H), 8,75 (br. s., 1 H), 11,30 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FNO<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 334,0544, encontrado 334,0535.  
 7-Fluoro-3-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona.
- 15 [(V'), R<sub>3</sub> = 4-F, R<sub>4</sub> = H]  
 m/z (ESI) 274 [M + H]<sup>+</sup>  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 274,0674, encontrado 274,0680.  
 7-Fluoro-4-hidroxi-3-(3-trifluorometil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona.
- 20 [(V'), R<sub>3</sub> = 3-CF<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 5,73 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,66 - 7,78 (m, 3 H), 7,89 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,95 - 7,99 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,04 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,1 Hz, 1 H), 8,67 (br. s., 1 H), 11,33 (br. s., 1 H).  
 25 HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 324,0642, encontrado 324,0642.  
 7-Fluoro-4-hidroxi-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-2H-isoquinolin-ona.
- 30 [(V'), R<sub>3</sub> = 4-(morfolin-4-ilo), R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,10 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,17 - 3,20 (m, 4 H), 3,74 - 3,78 (m, 4 H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,63 - 7,68 (m, 1 H), 7,83 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,22 (br. s., 1 H), 10,99 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 341,1296, encontrado 341,1287.  
 3-(3-Bromo-4-morfolin-4-il-fenil)-7-fluoro-4-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona.
- 35 [(V'), R<sub>3</sub> = 3-Br-4-(morfolin-4-ilo), R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,77 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,01 - 3,05 (m, 4 H), 3,76 - 3,80 (m, 4 H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H), 7,86 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,01 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H), 11,14 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 419,0401, encontrado 419,0385.  
 40 3-(4-Bromo-fenil)-7,8-difluoro-4-hidroxi-2H-isoquinolin-ona.
- 45 [(V'), R<sub>3</sub> = 4-Br, R<sub>4</sub> = F]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 5,44 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 7,63 - 7,68 (m, 2 H), 7,74 - 7,80 (m, 1 H), 7,83 - 7,91 (m, 1 H), 8,52 (br. s., 1 H), 11,15 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 351,9779, encontrado 351,9778.  
 3-(3,4-Dicloro-fenil)-7-fluoro-4-hidroxi-2H-isoquinolin-ona.
- 50 [(V'), R<sub>3</sub> = 3,4-Dicloro, R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 2,32 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,64 - 7,67 (m, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 1 H), 7,71 - 7,74 (m, 1 H), 7,88 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,04 (J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,69 (br. s., 1 H), 11,25 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 323,9989, encontrado 323,9988.  
 3-(4-Cloro-3-metil-fenil)-7-fluoro-4-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona.
- 55 [(V'), R<sub>3</sub> = 4-Cloro-3-metilo, R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 5,72 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,38 (s, 3 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,67 - 7,61 (m, 1 H), 7,86 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 8,01 (J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H), 11,13 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 304,0535, encontrado 304,0536.  
 60 3-(3,4-Difluoro-fenil)-7-fluoro-4-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona.
- [(V'), R<sub>3</sub> = 3,4-Difluoro, R<sub>4</sub> = H]  
 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,23 min.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,30 - 7,34 (m, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 2 H), 7,68 - 7,73 (m, 1 H), 7,87 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 8,01 (J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,60 (br. s., 1 H), 11,21 (br. s., 1 H).  
 HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 292,0580, encontrado 292,0581.

3-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-fluoro-4-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona.

[(V'), R<sub>3</sub> = 2,3-Dihidro-[1,4]dioxinilo, R<sub>4</sub> = H]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,82 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,28 (s, 4 H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,84 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,98 (J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,30 (br. s., 1H), 11,01 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FNO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 314,0823, encontrado 314,0825.

3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-7-fluoro-4-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona.

[(V'), R<sub>3</sub> = [1,3]dioxolilo, R<sub>4</sub> = H]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,78 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,07 (s, 2 H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,85 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,99 (J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,3 Hz, 1 H), 8,33 (br. s., 1H), 11,04 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FNO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 300,0667, encontrado 300,0659.

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

[(V'), R<sub>3</sub> = 3-fluoro-4-metoxi, R<sub>4</sub> = H]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,99 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,89 (s, 3 H), 7,25 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 8,4, 1 H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J<sub>HF</sub> = 12,8, J<sub>HH</sub> = 2,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,86 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 8,01 (J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,1 Hz, 1H), 8,45 (br. s., 1 H), 11,11 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 304,0780, encontrado 304,0777.

## Ejemplo 2

Método B

Etapas 3"

Éster *terc*-butílico del ácido {2-[3-(4-Cloro-fenil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

[(VIII), R' = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *terc*-butoxicarbonilo, R<sub>3</sub> = 4-Cl]

A una solución de 3-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-4-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,346 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico [(VIb), R' = R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *terc*-butoxicarbonilo] (78 mg, 0,346 mmol) en DMF (2 mL), se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (135 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 haTA hasta que se consumió el material de partida.

El disolvente se evaporó a sequedad, el residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. El extracto orgánico se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía flash (*n*-hexano / EtOAc = 7 : 3) para rendir el compuesto del título (100 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

m/z (ESI) 433 [M + H]<sup>+</sup>

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 433,1325, encontrado 433,1327.

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

Éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-Fluoro-3-(4-metanosulfonil-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

[(VIII), R' = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *terc*-butoxicarbonil, R<sub>3</sub> = 4-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>]

m/z (ESI) 494 [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 477,1490, encontrado 477,1482.

Éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-Fluoro-3-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico

[(VIII), R' = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *terc*-butoxicarbonilo, R<sub>3</sub> = 4-F]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 6,32 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 3,04 - 3,11 (m, 2 H), 3,45 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 6,82 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 2 H), 7,89 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,1, J<sub>HH</sub> = 5,6 Hz, 1 H), 11,41 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 439,1440, encontrado 439,1423.

Éster *terc*-butílico del ácido {2-[3-(4-Bromo-fenil)-7,8-difluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico

[(VIII), R' = R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *terc*-butoxicarbonilo, R<sub>3</sub> = 4-Br, R<sub>4</sub> = F]

HPLC (254 nm):  $R_t$  6,66 min.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,37 (s, 9 H), 3,03 - 3,14 (m, 2 H), 3,44 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2 H), 6,87 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1 H), 7,61- 7,72 (m, 5 H), 7,82 - 7,92 (m, 1 H), 11,37 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  495,0726, encontrado 495,0720.

5 Éster *terc*-butílico del ácido 2-[3-(3,4-dicloro-fenil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico

[(VIII),  $\text{R}' = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1' = \text{terc}$ -butoxicarbonilo,  $\text{R}_3 = 3,4$ -Dicloro]

HPLC (254 nm):  $R_t$  3,53 min.

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  467,0935, encontrado 467,0934.

10 Éster *terc*-butílico del ácido {2-[3-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

[(VIII),  $\text{R}' = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1' = \text{terc}$ -butoxicarbonilo,  $\text{R}_3 = 4$ -Cloro-3-metilo]

HPLC (254 nm):  $R_t$  6,94 min.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,37 (s, 9 H), 2,41 (s, 3 H), 3,08 - 3,14 (m, 2 H), 3,48 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H), 6,84 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 7,50 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,89 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,3$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 7,94 ( $J_{\text{HF}} = 8,2$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,3$  Hz, 1 H), 11,34 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClFN}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  447,1482, encontrado 447,1476.

15 Éster *terc*-butílico del ácido {2-[3-(3,4-difluoro-fenil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

20 [(VIII),  $\text{R}' = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1' = \text{terc}$ -butoxicarbonilo,  $\text{R}_3 = 3,4$ -Difluoro]

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  435,1526, encontrado 435,1521.

Éster *terc*-butílico del ácido {2-[3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico

[(VIII),  $\text{R}' = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1' = \text{terc}$ -butoxicarbonilo,  $\text{R}_3 = 2,3$ -Dihidro-[1,4]dioxinilo]

25 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  457,1769, encontrado 457,1772.

Éster *terc*-butílico del ácido 2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi)-etil}-carbámico.

[(VIII),  $\text{R}' = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1' = \text{terc}$ -butoxicarbonilo,  $\text{R}_3 = [1,3]$ dioxolilo]

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  443,1613, encontrado 443,1616.

30 Éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

[(VIII),  $\text{R}' = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1' = \text{terc}$ -butoxicarbonilo,  $\text{R}_3 = 3$ -fluoro-4-metoxi]

HPLC (254 nm):  $R_t$  6,29 min.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,36 (s, 9 H), 3,05 - 3,12 (m, 2 H), 3,48 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 6,85 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1 H), 7,27 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8,9$  Hz,  $J_{\text{HH}} = 8,4$ , 1 H), 7,50 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,56 (d,  $J_{\text{HF}} = 11,9$  Hz, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,89 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,3$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 7,93 ( $J_{\text{HF}} = 8,6$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,1$  Hz, 1 H), 11,33 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  447,1726, encontrado 447,1713.

Etapa 3"

40 Éster *terc*-butílico del ácido {2-[3-(4-ciano-fenil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

[(VIII),  $\text{R}' = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1' = \text{terc}$ -butoxicarbonilo,  $\text{R}_3 = 4$ -CN]

Una mezcla de  $\text{Ph}_3\text{P}$  (422 mg, 1,6 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (174 mg, 1,08 mmol) se disolvió en THF anhidro (3 mL) y la solución resultante se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató con DEAD (235 mg, 1,35 mmol) y se agitó durante 10 min. Después se añadió 4-(7-fluoro-4-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-benzocarbonitrilo (150 mg, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 h a TA hasta la desaparición del material de partida. El disolvente se eliminó al vacío y el crudo se purificó mediante cromatografía flash (DCM / metanol = 95 : 5) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC (254 nm):  $R_t$  5,66 min.

50  $m/z$  (ESI) 424  $[\text{M} + \text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  424,1667, encontrado 424,1672.

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

55 Éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-fluoro-1-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

[(VIII),  $\text{R}' = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1' = \text{terc}$ -butoxicarbonilo,  $\text{R}_3 = 3$ -CF<sub>3</sub>]

HPLC (254 nm):  $R_t$  6,54 min.

$m/z$  (ESI) 467  $[\text{M} + \text{H}]^+$

60 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  467,1589, encontrado 467,1592.

Éster *tert*-butílico del ácido {2-[7-fluoro-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

[(VIII), R' = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *tert*-butoxicarbonilo, R<sub>3</sub> = 4-(morfolin-4-ilo)]

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 5,74 min.

5 m/z (ESI) 484 [M + H]<sup>+</sup>

HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 484,2242, encontrado 484,2237.

Éster *tert*-butílico del ácido {2-[3-(3-bromo-4-morfolin-4-il-fenil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico

[(VIII), R' = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>1</sub>' = *tert*-butoxicarbonilo, R<sub>3</sub> = 3-Br-4-(morfolin-4-ilo)]

10 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 6,42 min.

m/z (ESI) 562 [M + H]<sup>+</sup>

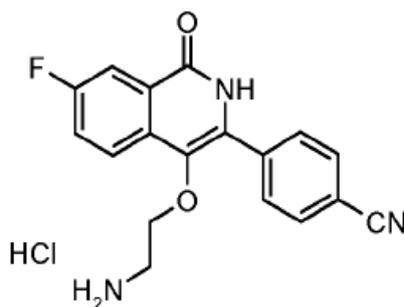
HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 562,1347, encontrado 562,1341.

Etapas 4'

15

Clorhidrato de 4-[4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il]-benzonitrilo.

[(I), comp. 6, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-CN]



20 Éster *tert*-butílico del ácido {2-[3-(4-ciano-fenil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico (40 mg, 0,09 mmol) se disolvió en metanol y se trató con HCl 4M (0,6 mL, 2,4 mmol) en dioxano durante 5 h. El disolvente se evaporó, el residuo resultante se enjuagó con metanol y éter dietílico hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg, 80% de rendimiento).

25 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 3,52 min.

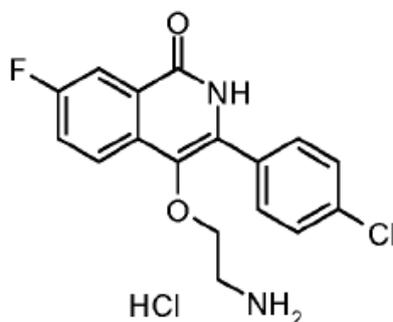
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2.97 - 3.04 (m, 2 H). 3.65 (t, J = 5.3 Hz, 2 H). 7.74 - 7.78 (m, 1 H). 7.88 - 7.92 (m, 2 H). 7.94 (dd, J<sub>HF</sub> = 9.3, J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1 H). 7.96 (br. s., 3 H). 7.96 - 8.00 (m, 2 H). 8.07 (dd, J<sub>HF</sub> = 9.0, J<sub>HH</sub> = 5.3 Hz, 1 H). 11.65 (br. s., 1H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 324,1143, encontrado 324,1150.

30 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos siguientes:

Clorhidrato de 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 8, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-Cl]



HPLC (254 nm):  $R_t$  3,93.

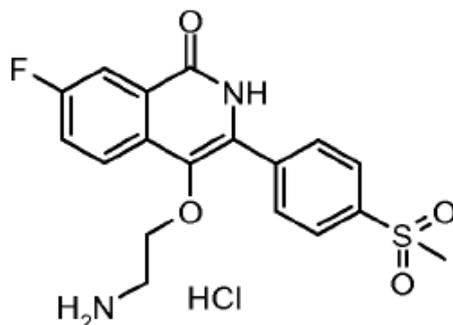
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,00 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2 H), 3,67 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2 H), 7,55 - 7,59 (m, 2 H), 7,70 - 7,77 (m, 3H), 7,92 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,4$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 7,96 (br. s., 3 H), 8,03 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,1$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,2$  Hz, 1 H), 11,51 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  333,0801, encontrado 333,0797.

Clorhidrato de 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-metanosulfonil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 9,  $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = 4\text{-SO}_2\text{Me}$ ]

10



HPLC (254 nm):  $R_t$  3,37 min.

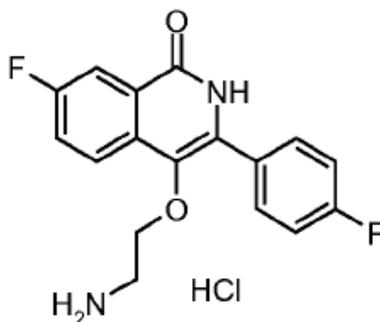
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,02 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,70 (t,  $J = 5,3$  Hz, 2 H), 7,74 - 7,79 (m, 1 H), 7,94 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,2$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,5$  Hz, 1 H), 7,97 - 8,02 (m, 5 H), 8,03 - 8,06 (m, 2 H), 8,07 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8,8$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,1$  Hz, 1 H), 11,61 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  377,0966, encontrado 377,0963.

Clorhidrato de 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-fluoro-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 10,  $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = 4\text{-F}$ ]

20



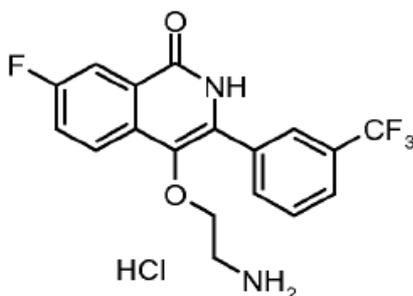
HPLC (254 nm):  $R_t$  3,64 min.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,94 - 3,03 (m, 2 H), 3,66 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,70 - 7,78 (m, 3 H), 7,92 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,3$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,8$  Hz, 1 H), 7,97 (br. s., 3 H), 8,03 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8,8$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,4$  Hz, 1 H), 11,49 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  317,1096, encontrado 317,1101.

5 Clorhidrato de 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-trifluorometil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 2, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 3-CF<sub>3</sub>]



10

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,25 min.

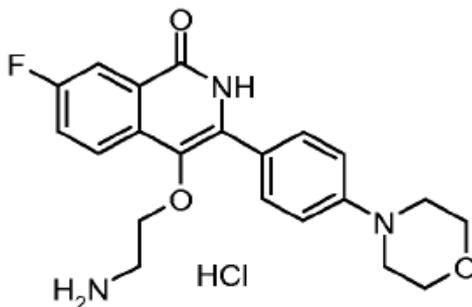
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,90 - 2,96 (m, 2 H), 3,66 (d,  $J = 5,1$  Hz, 2 H), 7,70 - 7,76 (m, 2 H), 7,83 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,2$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 7,98 (br. s., 3 H), 7,98 - 8,02 (m, 2 H), 8,04 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8,8$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,5$  Hz, 1H), 11,61 (br. s., 1 H).

15

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  367,1064, encontrado 367,1067.

Clorhidrato de 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 3, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-(morfolin-4-ilo)]



20

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 3,70 min.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,97 - 3,03 (m, 2 H), 3,21 - 3,25 (m, 4 H), 3,67 (t,  $J = 5,3$  Hz, 2 H), 3,74 - 3,79 (m, 4 H), 7,04 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2 H), 7,68 - 7,72 (m, 1 H), 7,62 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2 H), 7,88 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,3$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 8,02 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8,8$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,3$  Hz, 1 H), 8,04 (br. s., 3 H), 11,29 (br. s., 1H).

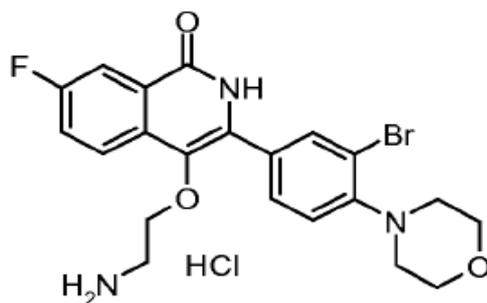
25

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  384,1718, encontrado 384,1722.

Clorhidrato de 4-(2-amino-etoxi)-3-(3-bromo-4-morfolin-4-il-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

30

[(I), comp. 4, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 3-Br-4-(morfolin-4-ilo)]



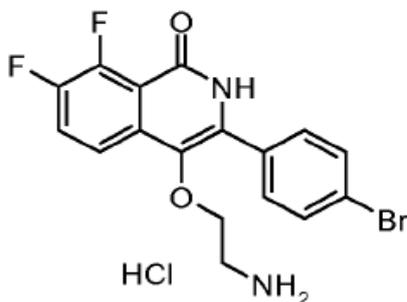
HPLC (254 nm):  $R_t$  4,17 min.

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,97 - 3,04 (m, 2 H), 3,04 - 3,09 (m, 4 H), 3,70 (t,  $J = 5,3$  Hz, 2 H), 3,77 - 3,81 (m, 4 H), 7,25 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 2 H), 7,90 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,2$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 7,93 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,03 (br. s., 3 H), 8,04 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,0$ ,  $J_{\text{HH}} = 4,8$  Hz, 1 H), 11,43 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrFN}_3\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  462,0823, encontrado 462,0833.

Clorhidrato de 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-fenil)-7,8-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

10 [(I), comp. 12,  $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = 4\text{-Br}$ ,  $\text{R}_4 = \text{F}$ ]



15

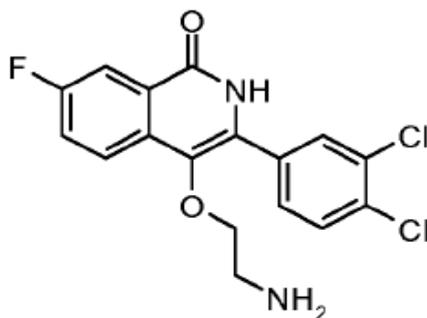
HPLC (254 nm):  $R_t$  3,96 min.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,64 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2 H), 7,63 - 7,68 (m, 2 H), 7,69 - 7,73 (m, 2 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 7,86 - 7,95 (m, 1 H), 7,97 (br. s., 3 H), 11,45 (br. s., 1 H).

20 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  395,0201, encontrado 395,0199.

4-(2-Amino-etoxi)-3-(3,4-dicloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 14,  $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = 3,4\text{-Dicloro}$ ]



25 El clorhidrato crudo, preparado como se describe arriba, se purificó a través de HPLC preparativa en una

columna Phenomenex Gemini C18 (21 x 250 mm, 10 µm) usando un sistema Waters Fractionlynx equipado con detector PDA 2996 y espectrómetro de masas de cuadrupolo simple ZQ2000, con ionización por electroespray (modo positivo y negativo). La fase móvil A fue NH<sub>3</sub> 0,05%/ACN 95/5, y la fase móvil B fue ACN. Gradiente de 30 a 100% de B en 15 min, manteniendo 100% de B 3 min. Velocidad de flujo 20 mL/min.

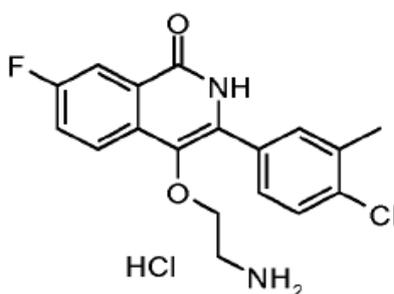
5 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 3,50 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,67 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,49 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,68 - 7,71 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 2H), 7,89 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,3, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,1 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 367,0411, encontrado 367,0421.

10 Clorhidrato de 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 13, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-Cloro-3-metilo]



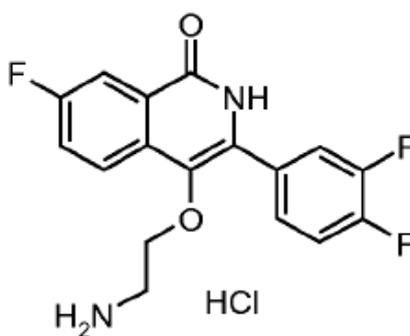
15 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,20 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 3,01 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,67 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,52 - 7,55 (m, 1 H), 7,56 - 7,60 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,90 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,2, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,98 (br. s., 3H), 8,04 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,1 Hz, 1 H), 11,45 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 347,0957, encontrado 347,0964.

20 Clorhidrato 4-(2-Amino-etoxi)-3-(3,4-difluoro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 15, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 3,4-Difluoro]



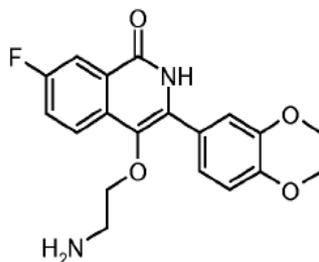
25 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 2,85 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,02 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,68 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 7,55 - 7,60 (m, 2 H), 7,72 - 7,76 (m, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1 H), 7,92 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,2, J<sub>HH</sub> = 2,7 Hz, 1 H), 7,98 (br. s., 3 H), 8,05 (dd, J<sub>HH</sub> = 9,0, J<sub>HF</sub> = 5,1 Hz, 1H), 11,52 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 335,1002, encontrado 335,1006.

30 4-(2-Amino-etoxi)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 19, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 2,3-Dihidro-[1,4]dioxinilo]



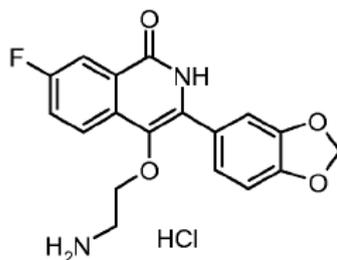
El clorhidrato crudo, preparado como se describe arriba, se purificó a través de HPLC preparativa en una columna Phenomenex Gemini C18 (21 x 250 mm, 10  $\mu$ m) usando un sistema Waters Fractionlynx equipado con detector PDA 2996 y espectrómetro de masas de cuadrupolo simple ZQ2000, con ionización por electroespray (modo positivo y negativo). La fase móvil A fue  $\text{NH}_3$  0,05%/ACN 95/5, y la fase móvil B fue ACN. Gradiente de 5 a 95% de B en 25 min, manteniendo 95% de B 3 min. Velocidad de flujo 20 mL/min. HPLC (254 nm):  $R_t$  3,67 min.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,65(t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,47 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 4,27 - 4,32 (m, 4 H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,66 - 7,70 (m, 1 H), 7,88 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,3$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 7,99 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,0$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,3$  Hz, 1 H). HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  357,1245, encontrado 357,1241.

15

Clorhidrato de 4-(2-amino-etoxi)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 20, R =  $R_1 = R_2 = R_4 = \text{H}$ ,  $R_3 = [1,3]$ dioxolilo]



20

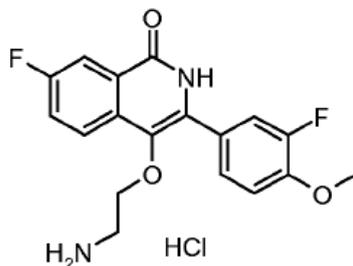
HPLC (254 nm):  $R_t$  2,74 min.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,97 - 3,04 (m, 2 H), 3,68 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 6,11 (s, 2 H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 7,89 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,2$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 8,00 (br, s., 3 H), 8,02 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8,8$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,1$  Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  343.1089, encontrado 343.1082.

Clorhidrato de 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona.

[(I), comp. 21, R =  $R_1 = R_2 = R_4 = \text{H}$ ,  $R_3 = 3$ -fluoro-4-metoxi]



HPLC (254 nm):  $R_t$  3,75 min.

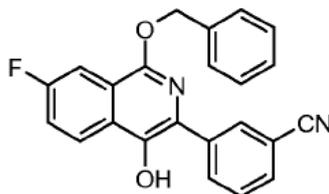
- 5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,98 - 3,04 (m, 2 H), 3,67 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,28 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,0$ ,  $J_{\text{HH}} = 8,4$  Hz, 1 H), 7,52 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,58 (dd,  $J_{\text{HF}} = 12,6$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,0$  Hz, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,3$ ,  $J_{\text{HH}} = 2,7$  Hz, 1 H), 8,00 (br. s., 3 H), 8,03 (dd,  $J_{\text{HF}} = 9,2$ ,  $J_{\text{HF}} = 4,8$  Hz, 1 H), 11,42 (br. s., 1 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  347,1202, encontrado 347,1196.

#### 10 Conversión A

3-(1-Benciloxi-7-fluoro-4-hidroxi-isoquinolin-3-il)-benzonitrilo.

[(V),  $R_3 = 3\text{-CN}$ ,  $R_4 = \text{H}$ , PG = Bencilo]



#### 15

Una mezcla de 1-benciloxi-3-(3-bromo-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-ol (400 mg, 0,94 mmol), Zn (33 mg, 0,5 mmol),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (241 mg, 2 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (59 mg, 0,056 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina (44 mg, 0,15 mmol) se disolvió en N-metilpirrolidona desgasificada (20 mL).

- 20 Tras la desgasificación de la mezcla bajo presión reducida, se expuso a nitrógeno y se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se enfrió, se filtró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía flash (*n*-hexano / EtOAc = 8 : 2) para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo (210 mg, 60 % de rendimiento).

- 25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 5,10 (s, 2 H), 7,20 - 7,46 (m, 9 H), 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 8,13 - 8,21 (m, 1 H), HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  371,1191, encontrado 371,1193.

#### Conversión B

Éster *terc*-butílico del ácido {2-[7-fluoro-1-oxo-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico.

[(VII),  $R' = R_2 = \text{H}$ ,  $R_1' = \text{terc-butoxicarbonilo}$ ,  $R_3 = 4\text{-pirrolidin-1-ilo}$ ,  $R_4 = \text{H}$ , PG = Bencilo]

- 30 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 2-[1-benciloxi-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-isoquinolin-4-iloxi]-etil}-carbámico (100 mg, 0,176 mmol), *terc*-butóxido sódico (26 mg, 0,264 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2 mg, 0,007 mmol), 2-(di-*terc*-butilfosfina)-bifenilo (5 mg, 0,016 mmol) y pirrolidina (18 mg, 0,25 mmol) se disolvió en tolueno (3 mL). La mezcla de reacción se desgasificó, se purgó con argón y se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 h. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se secó con sosa. El extracto orgánico se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (*n*-hexano / EtOAc = 85 : 15) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco.

#### 35

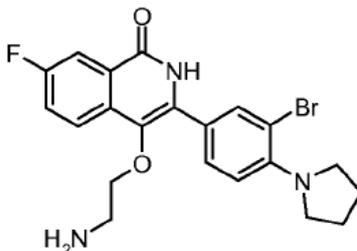
m/z (ESI) 558 [M + H]<sup>+</sup>

HRMS (ESI) calculado para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 558,2763, encontrado 558,2768.

Conversión D

4-(2-Amino-etoxi)-3-(3-bromo-4-pirrolidin-1-il-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona.

5 [(I), comp. 18, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R<sub>3</sub> = 3-bromo-4-pirrolidin-1-ilo]



10 A una suspensión agitada de clorhidrato de 4-(2-aminoetoxi)-7-fluoro-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-2H-isoquinolin-  
1-ona[(I), comp. 7, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = 4-pirrolidin-1-ilo, R<sub>4</sub> = H] (15 mg, 0,037 mmol) en THF seco (0,3  
mL), mantenida a temperatura ambiente, se añadió perbromuro hidrobromuro de piridinio (13 mg, 0,04  
mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se evaporaron los volátiles al vacío y el  
15 crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Phenomenex Gemini C18 (21 x 250  
mm, 10 μm) usando un sistema Waters Fractionlynx equipado con un detector PDA 2996 y un espectrómetro  
de masas de cuadrupolo simple ZQ2000, con ionización por electroespray (modo positivo y negativo). La fase  
móvil A fue NH<sub>3</sub> 0,05% / ACN 95/5, y la fase móvil B fue ACN. Gradiente de 5 a 95% de B en 25 min,  
manteniendo 95% de B 3 min. Velocidad de flujo 20 mL/min.

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub> 4,76 min.

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,88 - 1,93 (m, 4 H), 2,69 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,40 - 3,44 (m, 4 H), 3,48 (t, J = 5,7  
Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,66 - 7,70 (m, 1 H), 7,85 - 7,88 (m, 2 H),  
7,99 (dd, J<sub>HF</sub> = 9,0, J<sub>HH</sub> = 5,1 Hz, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 446,0874, encontrado 446,0880.

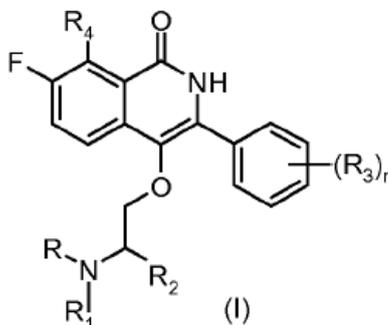
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo consistente en:

- 5 (comp. 1) 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (comp. 4) 4-(2-amino-etoxi)-3-(3-bromo-4-morfolin-4-il-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (comp. 8) 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (comp. 12) 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-fenil)-7,8-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (comp. 13) 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 10 (comp. 14) 4-(2-amino-etoxi)-3-(3,4-dicloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,  
 (comp. 21) 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona;

o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



donde R y R<sub>1</sub> son hidrógeno;

15 R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, donde el término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" indica un anillo todo de carbono monocíclico de 3 a 7 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico π completamente conjugado;

20 R<sub>3</sub> es flúor, cloro, bromo, ciano, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> polifluorado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> polifluorado, heterociclilo, ariloxi, arilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sub>3</sub> puede estar representado por un anillo dioxolilo, dioxinilo o dioxepinilo, fundido con el anillo fenilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor, y

cuando R<sub>4</sub> es hidrógeno, n es un número entre 1 y 5;

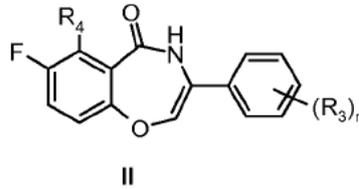
25 cuando R<sub>4</sub> es flúor, n es un número entre 0 y 5; o un isómero óptico, tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde los sustituyentes opcionales de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> polifluorado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> polifluorado, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo, heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquil-carboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilcarboniloxi, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclicarboniloxi, alquildenaminooxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclil-alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, ureido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilaminocarbonilo, heterociclicarbonilamino, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxiaminocarbonilo, alcoximino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilsulfonilamino, heterocicliculfonilamino, formilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclicarbonilo, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilaminosulfonilo, heterociclicaminosulfonilo, ariltio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fosfonato y alquifosfonato C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

40 donde los compuestos se seleccionan entre 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona, 4-(2-amino-etoxi)-3-(3-bromo-4-morfolin-4-il-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona, 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona, 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-fenil)-7,8-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona, 4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona, 4-(2-amino-etoxi)-3-(3,4-dicloro-fenil)-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona, 4-(2-amino-etoxi)-7-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cuyo proceso comprende:

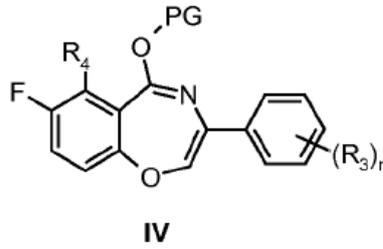
45

Etapa 1) protección de un compuesto de fórmula (II):



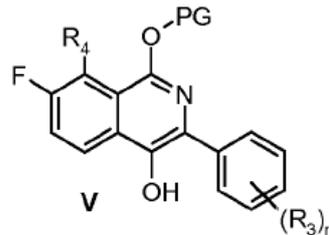
5

donde  $R_3$  y  $R_4$  son como se define arriba, con un compuesto de fórmula PG-X (III), donde PG es un grupo protector y X es un grupo saliente;  
etapa 2) reorganización del compuesto resultante de fórmula (IV):



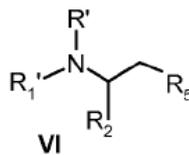
10

donde  $R_3$ ,  $R_4$  y PG son como se define en la etapa 1);  
etapa 3) alquilación del compuesto resultante de fórmula (V):



15

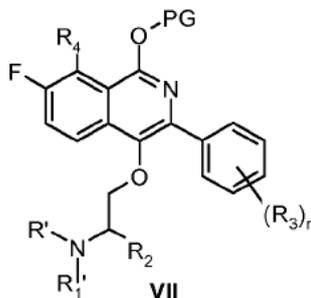
donde  $R_3$ ,  $R_4$  y PG son como se define en la etapa 1), con un compuesto de fórmula (VI):



20

donde  $R_2$  es como se define para el compuesto de fórmula (I);  $R'$  y  $R_1'$  son hidrógeno pero también pueden ser independientemente  $\text{COOR}_6$ , donde  $R_6$  es un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado o un aril-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado;  $R_5$  representa un grupo, tal como halógeno, p-toluensulfonato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato o grupo hidroxilo;

etapa 4) desprotección del compuesto resultante de fórmula (VII):



- 5            donde R', R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub> son como se define en la etapa 3), R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y PG son como se define en la etapa 1), para obtener un compuesto de fórmula (I), como se define arriba; convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I);
- 10           además, convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (II) o de fórmula (IV) o de fórmula (V) o de fórmula (VII) en un compuesto correspondiente de fórmula (II) o de fórmula (IV) o de fórmula (V) o de fórmula (VII), respectivamente, mediante reacciones químicas conocidas.
3. Un método *in vitro* para la inhibición selectiva de la actividad de la proteína PARP-1 el cual comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto, como se define en la reivindicación 1.
- 15           4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20           5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende uno o varios agentes quimioterapéuticos.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, donde el agente quimioterapéutico es un agente alquilante.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, donde el agente alquilante es temozolomida.
- 25           8. Un producto que comprende un compuesto, como se define en la reivindicación 1, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer.
9. Un producto de acuerdo con la reivindicación 8, donde el agente quimioterapéutico es un agente alquilante.
- 30           10. Un producto de acuerdo con la reivindicación 9, donde el agente alquilante es temozolomida.
11. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.
12. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína PARP-1 seleccionada entre el grupo consistente en cáncer, enfermedades cardiovasculares, daño del sistema nervioso e inflamación.