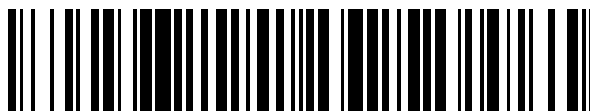


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 424**

51 Int. Cl.:

A61K 31/472	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61P 27/06	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)	C07D 239/88	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 239/90	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61K 31/541	(2006.01)	C07D 487/08	(2006.01)
C07D 217/24	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2007 PCT/US2007/078343**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2008 WO08036540**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2007 E 07814835 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2068878**

54 Título: **Inhibidores de Rho cinasa**

30 Prioridad:

20.09.2006 US 826284 P
06.11.2006 US 864484 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2019

73 Titular/es:

AERIE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
7020 Kit Creek Road, Suite 270, P. O. box 12320
Research Triangle Park, NC 27709, US

72 Inventor/es:

BOSANAC, TODD;
GINN, JOHN, DAVID;
HICKEY, EUGENE, RICHARD;
KIRRANE, THOMAS, MARTIN;
LIU, WEIMIN;
PROKOPOWICZ, ANTHONY, S.;
SHIH, CHENG-KON;
SNOW, ROGER, JOHN;
TURNER, MICHAEL, ROBERT;
WU, FRANK;
YOUNG, ERICK, RICHARD y
SCHLYER, SABINE, K.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 729 424 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

Inhibidores de Rho cinasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados sustituidos de 2H-isoquinolin-1-ona y 3H-quinazolin-4-ona que son útiles como inhibidores de Rho cinasa y son útiles por tanto para tratar una diversidad de enfermedades y trastornos que son mediados o sostenidos por la actividad de Rho cinasa, incluyendo enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, asma bronquial, disfunción eréctil y glaucoma. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, a procesos para preparar estos compuestos e intermedios útiles en estos procesos.

Antecedentes

15 Rho cinasa (ROCK) es un miembro de la familia de proteína serina-treonina cinasas. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (T. Ishizaki *et al.*, EMBO J., 1996, 15, 1885-1893). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de unión a GTP (proteína G) que desempeña un papel fundamental en las vías de señalización celular múltiples. ROCK y RhoA son expresadas de forma ubicua en los tejidos. La vía de señalización de RhoA/ROCK está implicada en una serie de funciones celulares, tales como organización de la acción, adhesión celular, migración celular y citocinesis (K. Riento and A. J. Ridley, Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4, 446-56). También está implicada directamente en la regulación de la contracción del músculo liso (A.P. Somlyo, Nature, 1997, 389, 908-911). Tras la activación de su receptor, RhoA es activada y a su vez activa ROCK. ROCK activada fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y conduce a contracción. La contracción del músculo liso en la vasculatura aumenta la tensión arterial, conduciendo a hipertensión.

25 Existen evidencias considerables en la literatura de que la vía de señalización de RhoA/ROCK desempeña una función importante en la transducción de señal iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo, angiotensina II, urotensina II, endotelina-1, serotonina, norepinefrina y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de enfermedad cardiovascular.

30 Otros estudios en la literatura, algunos que usan conocidos inhibidores de ROCK, fasudilo (T. Asano *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1987, 24, 1033-1040) o Y-27632 (M. Uehata *et al.*, Nature, 1997, 389, 990-994) ilustran adicionalmente la relación entre ROCK y enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, la expresión y actividad de ROCK han mostrado elevarse en ratas espontáneamente hipertensas, sugiriendo una relación con el desarrollo de hipertensión en estos animales. El inhibidor de ROCK Y-27632 (M. Uehata *et al.*, Nature, *ibid*) ha mostrado que reduce de forma significativa la tensión arterial en tres modelos de rata de hipertensión, incluyendo los modelos de rata espontáneamente hipertensa, de rata con hipertensión renal y de rata hipertensa con sal acetato de desoxicortisona mientras que solo tiene un efecto menor sobre la tensión arterial en ratas control, reforzando la relación entre ROCK e hipertensión.

40 Otros estudios sugieren una relación entre ROCK y aterosclerosis. Por ejemplo, la transferencia génica de una forma negativa dominante de ROCK suprimió la formación de neointima después de una lesión por globo en arterias femorales porcinas. En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación de neointima en ratas. En un modelo porcino de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta, el tratamiento de larga duración con el inhibidor de ROCK fasudilo mostró reducir de forma progresiva la estenosis coronaria así como promover una regresión de la remodelación constrictiva coronaria.

45 Otras investigaciones sugieren que un inhibidor de ROCK podría ser útil en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de accidente cerebrovascular de rata, fasudilo mostró reducir tanto el tamaño del infarto como el déficit neurológico. El inhibidor de ROCK Y-27632 mostró mejorar la hipertrofia ventricular y la función en un modelo de insuficiencia cardíaca congestiva en ratas sensibles a la sal de Dahl.

Otros estudios en animales o clínicos han implicado a ROCK en otras enfermedades incluyendo vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina, enfermedad renal y disfunción eréctil.

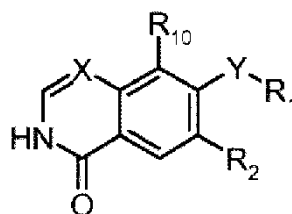
50 Los anteriores estudios proporcionan evidencia de una relación entre ROCK y enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK también pueden ser útiles en otras enfermedades que impliquen hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma. Además, Rho cinasa ha sido indicada como un fármaco diana para el tratamiento de otras diversas enfermedades, incluyendo inflamación e hipersensibilidad de las vías aéreas, cáncer, así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular y dolor neuropático.

Existe una necesidad médica no satisfecha de nuevos fármacos para tratar la enfermedad cardiovascular. Un estudio publicado en 2003 estimó que casi un 29% de la población adulta de los Estados Unidos tenía hipertensión en 1999-2000 (I. Hajjar *et al.*, JAMA, 2003, 290, 199-206). Además, un 69% de los individuos hipertensos estudiados durante este período no tenía su hipertensión controlada en el momento en que se midió su tensión arterial. Este dato fue peor en pacientes hipertensos con diabetes, en los que un 75% de estos pacientes estudiados no tenía su tensión arterial controlada al nivel deseado. Otro estudio más reciente mostró resultados similares, con menos de un tercio de pacientes hipertensos estudiados que tenía la tensión arterial controlada al nivel deseado (V. Andros, Am. J. Manag. Care, 2005, 11, S215-S219). Por tanto, a pesar del número de medicaciones disponibles para tratar la hipertensión, incluyendo diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de angiotensina y bloqueadores del canal de calcio, la hipertensión sigue estando mal controlada o resistente a la actual medicación para muchos pacientes. Si no se trata de forma adecuada, la hipertensión puede conducir a otras enfermedades cardiovasculares y fallo orgánico incluyendo arteriopatía coronaria, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y arteriopatía periférica.

Aunque hay muchos informes de inhibidores de ROCK bajo investigación (véase, por ejemplo, E. Hu and D. Lee, Expert Opin. Ther. Targets, 2005, 9, 715-736), hasta ahora, fasudilo es el único inhibidor de ROCK comercializado. Una formulación iv de fasudilo fue aprobada en Japón para el tratamiento de vasoespasma cerebral. Existe una necesidad de nuevos agentes terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, asma bronquial, disfunción eréctil y glaucoma.

20 Breve compendio de la invención

La presente invención está dirigida a los compuestos de la siguiente fórmula (I):



(I)

R₁ se elige de ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, tienilmetilo, piperidinilo, pirrolidinilo, -CH₂Sfenilo y -CH(R₃)N(R₄)(R₅);

25 R₂ se elige de H, Br y Cl;

R₃ se elige de H, fenilo, alquilo C₁₋₆, bencilo y feniletilo;

R₄ se elige de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, cicloalquil C₃₋₇metilo, bencilo, tieniletilo y tetrahidropiran-4-ilmetilo;

y R₅ se elige de H y metilo;

o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados pueden formar un grupo piperidina;

30 R₁₀ es H;

X es CH;

Y es -NHC(O)-;

35 donde cada grupo ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, tienilmetilo, piperidinilo y pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, fenilo, pirimidilo, piridilo, morfolinilo, bencilo, fenilo, fenilo, fenilo, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ o un grupo C(O)alquilo C₁₋₆;

donde cada grupo fenilo, bencilo, pirimidilo y piridilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ o un grupo C(O)alquilo C₁₋₆;

40 o un tautómero de los mismos o una sal de los mismos, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

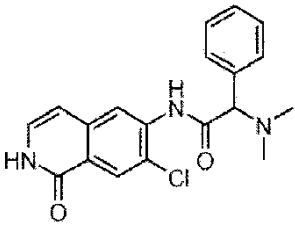
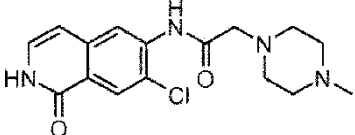
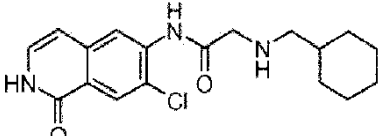
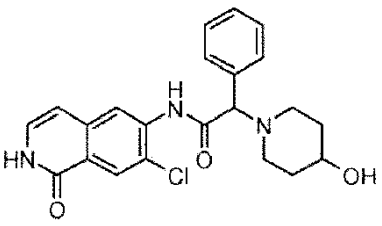
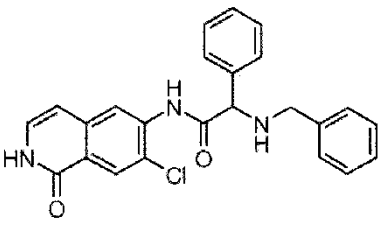
En otro aspecto, la presente invención está dirigida al compuesto para su uso como medicamento.

5 En otro aspecto, la presente invención está dirigida al compuesto, o un tautómero o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de glaucoma.

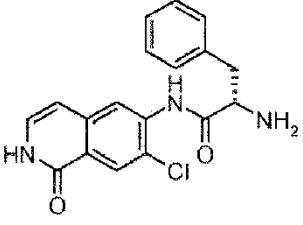
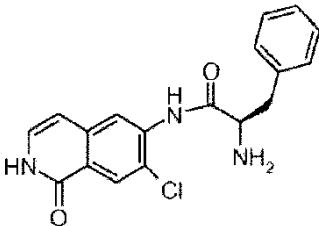
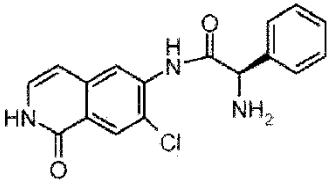
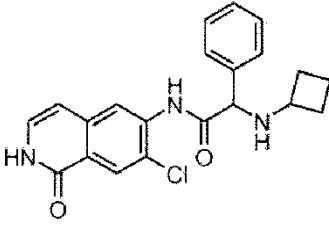
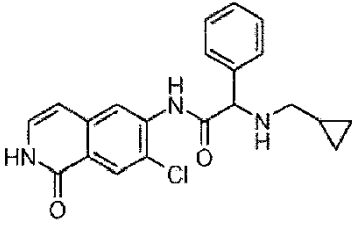
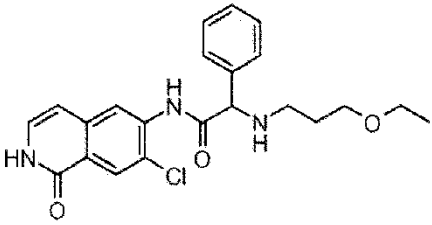
En otro aspecto, la presente invención está dirigida al uso del compuesto, o un tautómero o una sal del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma.

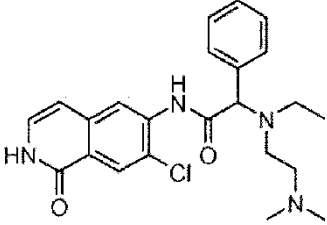
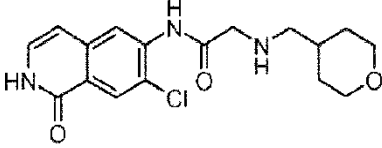
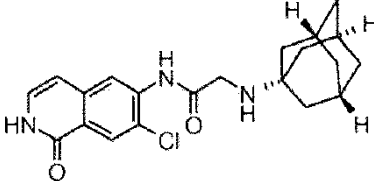
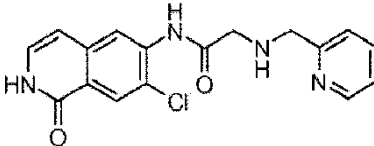
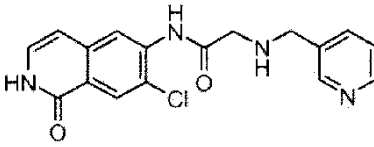
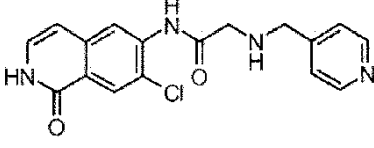
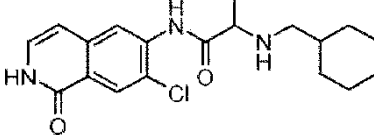
Descripción detallada de la invención

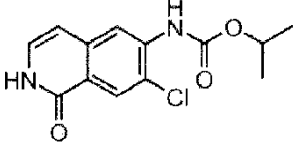
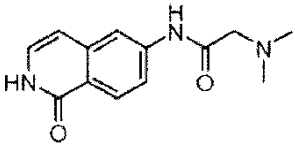
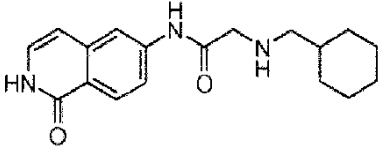
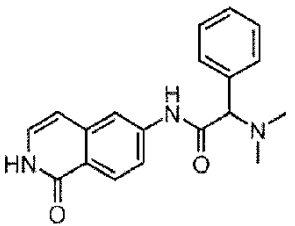
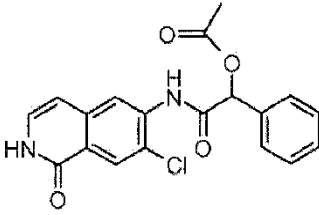
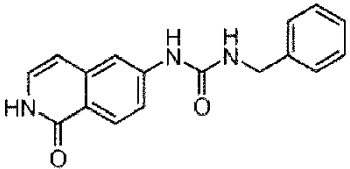
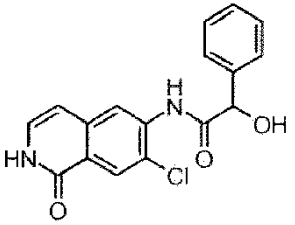
10 En una forma de realización de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I) seleccionados del grupo siguiente o un tautómero de los mismos o una sal de los mismos, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

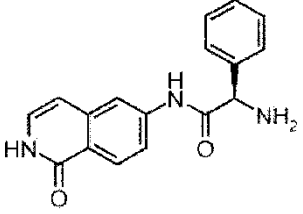
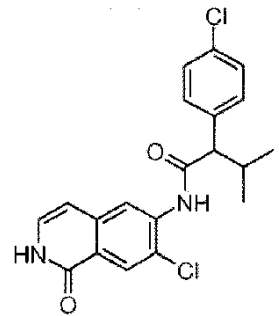
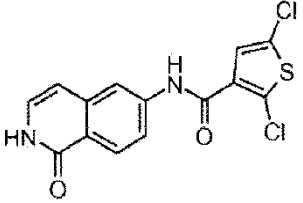
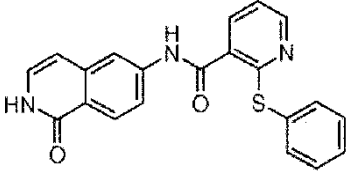
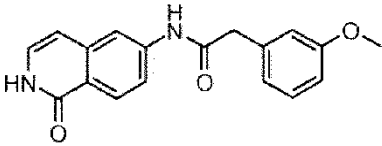
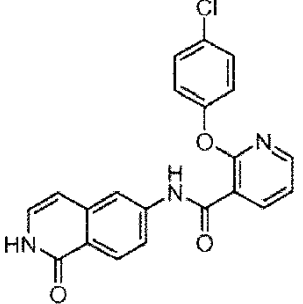
Estructura	Nombre
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-dimetilamino-2-fenil-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(ciclohexilmetil-amino)-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-acetamida</p>
	<p>2-Bencilamino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida</p>

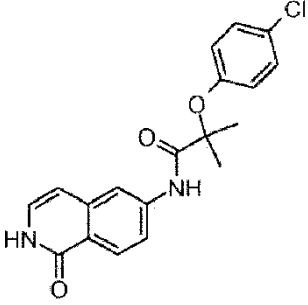
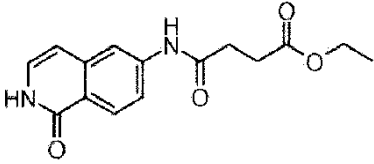
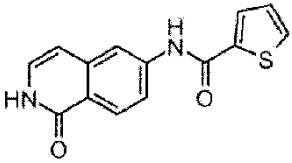
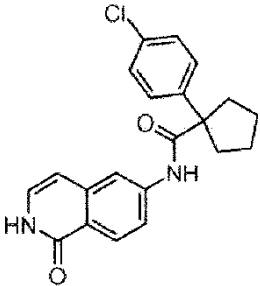
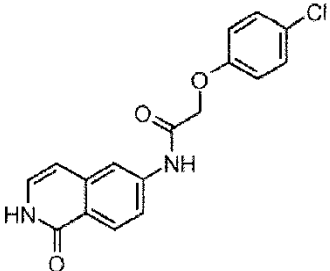
Estructura	Nombre
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-tiomorfolin-4-il-propionamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(2-tiofen-2-il-etilamino)-propionamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metilamino-2-fenil-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclopropilamino-2-fenil-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(etil-metil-amino)-2-fenil-acetamida</p>

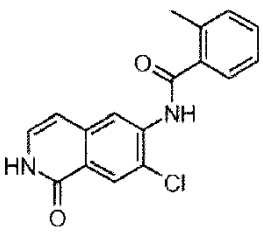
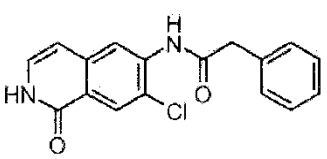
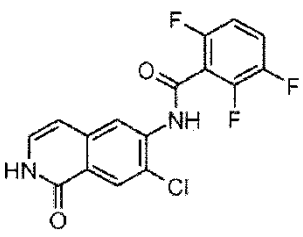
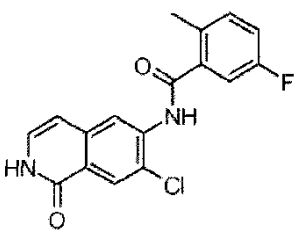
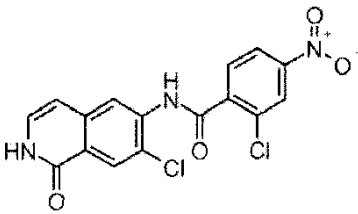
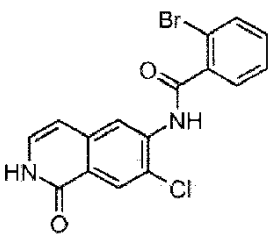
Estructura	Nombre
	(S)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-fenil-propionamida
	(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-fenil-propionamida
	(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida
	N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclobutilamino-2-fenil-acetamida
	N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(ciclopropilmetil-amino)-2-fenil-acetamida
	N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(3-etoxi-propilamino)-2-fenil-acetamida

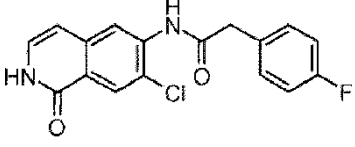
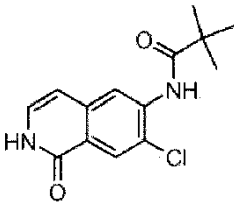
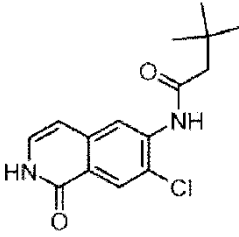
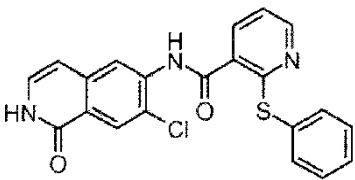
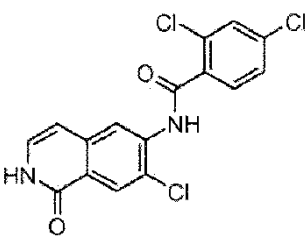
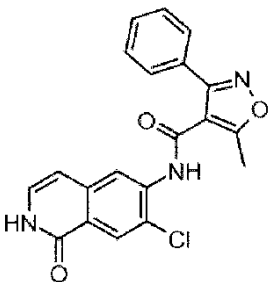
Estructura	Nombre
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-fenil-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-acetamida</p>
	<p>2-(Adamantan-1-ilamino)-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(ciclohexilmetil-amino)-propionamida</p>

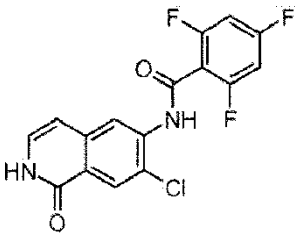
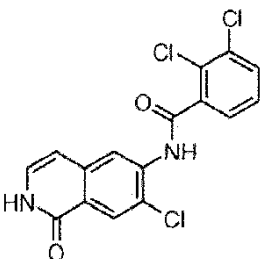
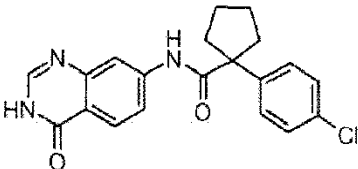
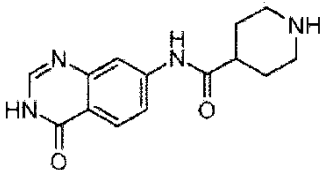
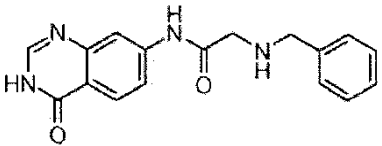
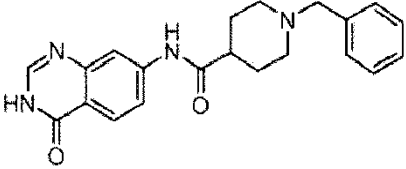
Estructura	Nombre
	<p>Éster isopropílico del ácido (7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-carbámico</p>
	<p>2-Dimetilamino-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida</p>
	<p>2-(Ciclohexilmetil-amino)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida</p>
	<p>2-Dimetilamino-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida</p>
	<p>Éster (7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ilcarbamoil)-fenil-metílico del ácido acético</p>
	<p>1-Bencil-3-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-urea</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-acetamida</p>

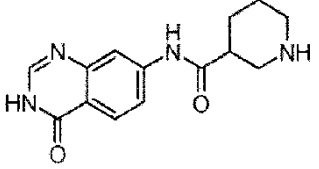
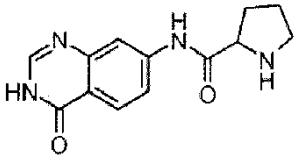
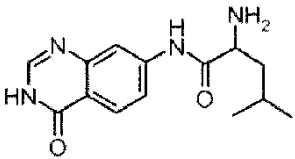
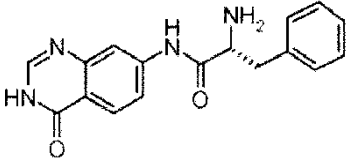
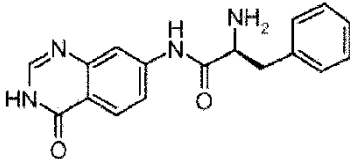
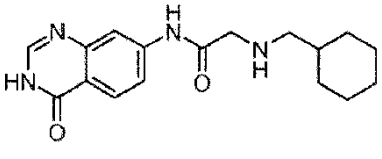
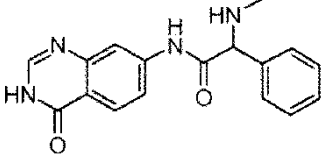
Estructura	Nombre
	<p>(R)-2-Amino-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-cloro-fenil)-3-metil-butiramida</p>
	<p>(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-carboxílico</p>
	<p>N-(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenilsulfanil-nicotinamida</p>
	<p>2-(3-Metoxi-fenil)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida</p>
	<p>2-(4-Cloro-fenoxi)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-nicotinamida</p>

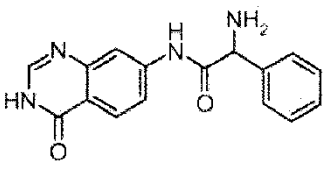
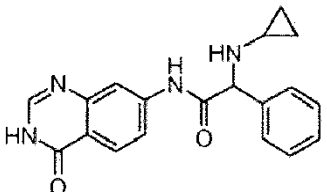
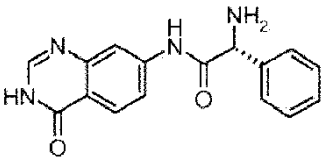
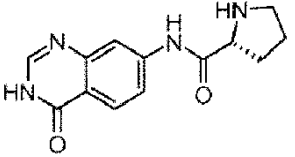
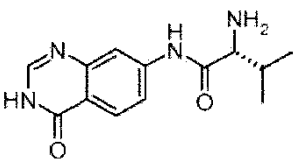
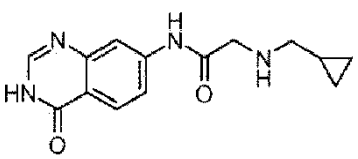
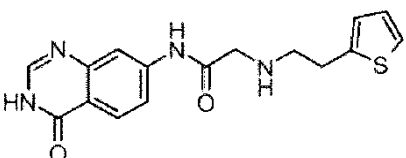
Estructura	Nombre
	2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil- <i>N</i> -(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida
	Éster etílico del ácido <i>N</i> -(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-succinámico
	(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
	(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
	2-(4-Cloro-fenoxi)- <i>N</i> -(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida

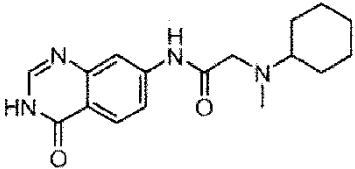
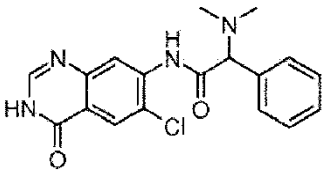
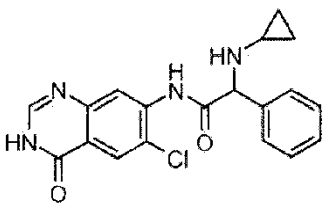
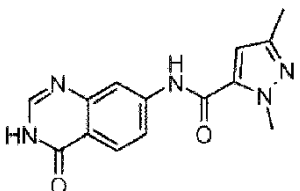
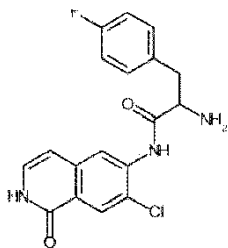
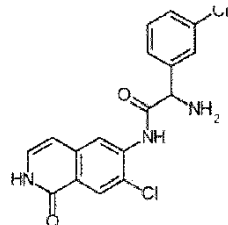
Estructura	Nombre
	<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metilbenzamida
	<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida
	<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2,3,6-trifluorobenzamida
	<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida
	2-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-nitrobenzamida
	2-Bromo- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)benzamida

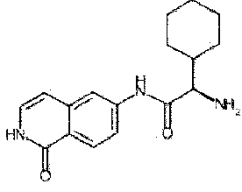
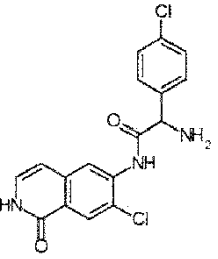
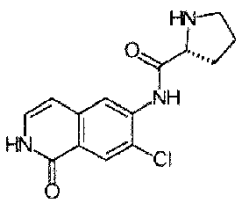
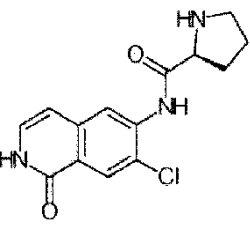
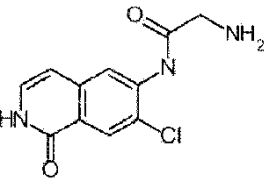
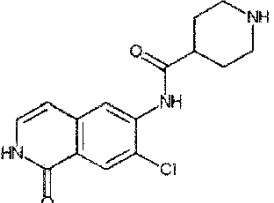
Estructura	Nombre
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-acetamida</p>
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2,2-dimetilpropionamida</p>
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3,3-dimetilbutiramida</p>
	<p><i>N</i>-(7-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenilsulfanilnicotinamida</p>
	<p>2,4-Dicloro-<i>N</i>-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico</p>

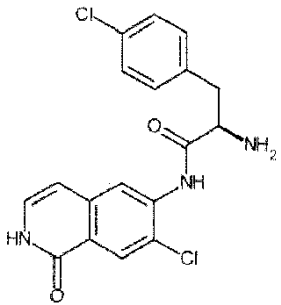
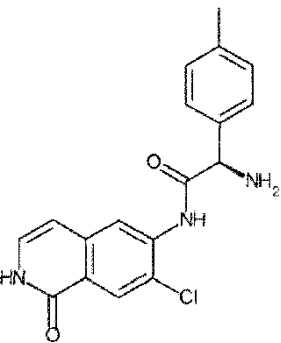
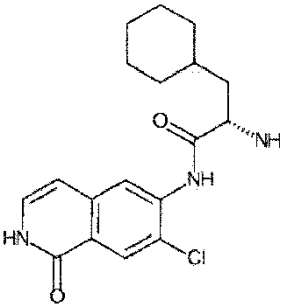
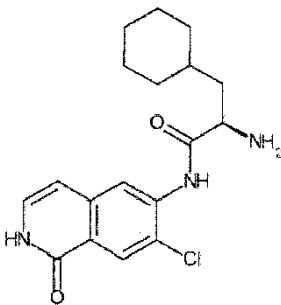
Estructura	Nombre
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2,4,6-trifluorobenzamida</p>
	<p>2,3-Dicloro-<i>N</i>-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida</p>
	<p>(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 1-(4-clorofenil)-ciclopentanocarboxílico</p>
	<p>(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>2-Bencilamino-<i>N</i>-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-acetamida</p>
	<p>(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 1-bencilpiperidin-4-carboxílico</p>

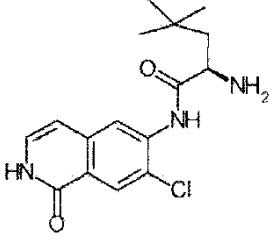
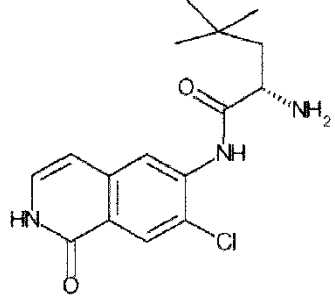
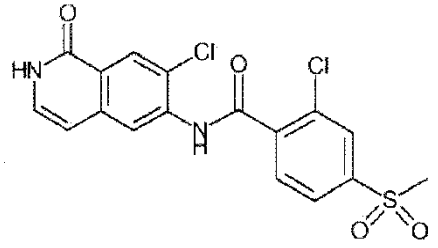
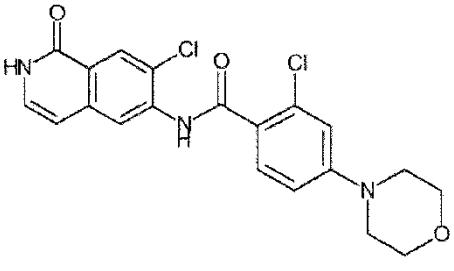
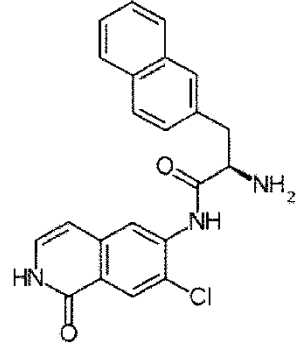
Estructura	Nombre
	(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido piperidin-3-carboxílico
	(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico
	(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico
	(R)-2-Amino-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-3-fenil-propionamida
	(S)-2-Amino-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-3-fenil-propionamida
	2-(Ciclohexilmetil-amino)-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-acetamida
	2-Metilamino-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida

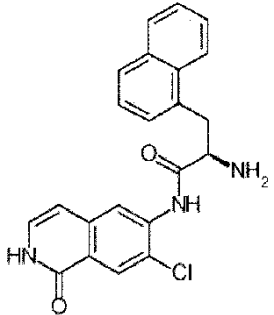
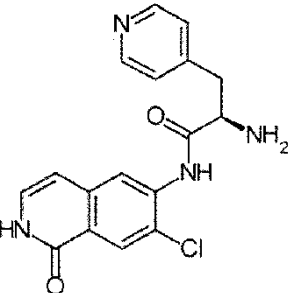
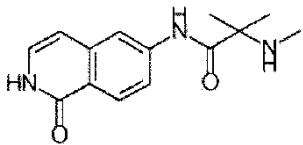
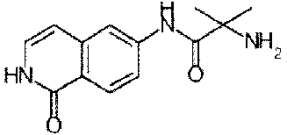
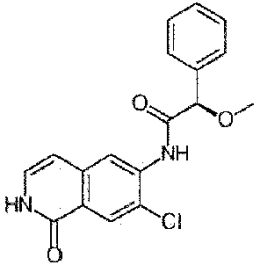
Estructura	Nombre
	2-Amino- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida
	2-Ciclopropilamino- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida
	<i>(R)</i> -2-Amino- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida
	(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido <i>(R)</i> -pirrolidin-2-carboxílico
	<i>(R)</i> -2-Amino-3-metil- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-butiramida
	2-(Ciclopropilmetil-amino)- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-acetamida
	<i>N</i> -(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-(2-tiofen-2-il-etilamino)-acetamida

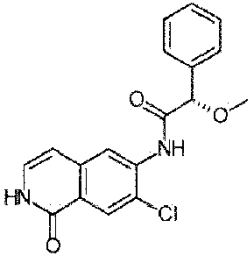
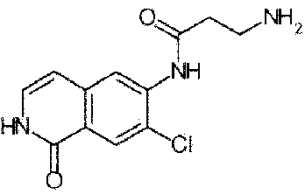
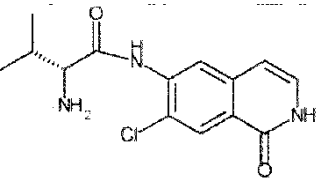
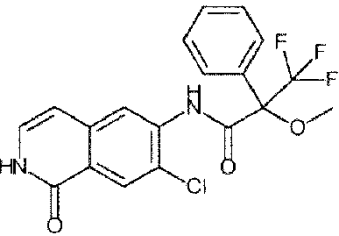
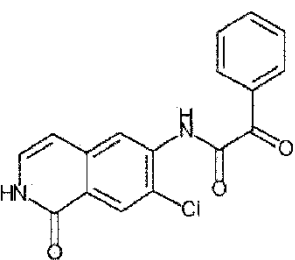
Estructura	Nombre
	2-(Ciclohexil-metil-amino)-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-acetamida
	N-(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-dimetilamino-2-fenil-acetamida
	N-(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-ciclopropilamino-2-fenil-acetamida
	(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico
	2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-(4-fluoro-fenil)-propionamida
	2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(3-cloro-fenil)-acetamida

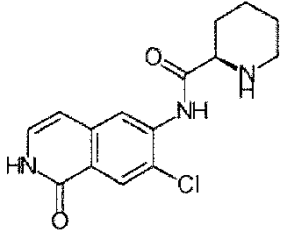
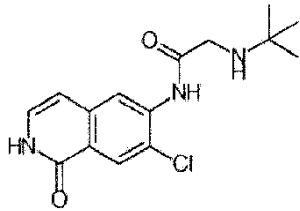
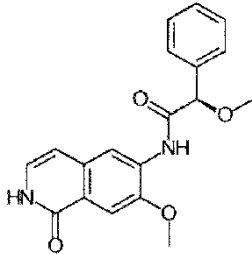
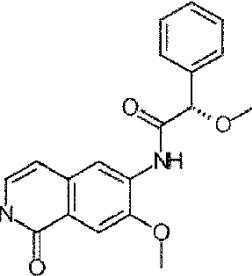
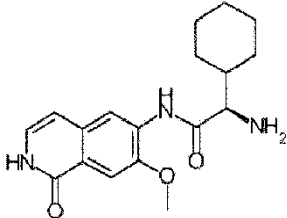
Estructura	Nombre
	<p>(R)-2-Amino-2-ciclohexil-<i>N</i>-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida</p>
	<p>(R)-2-Amino-2-(4-cloro-fenil)-<i>N</i>-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-pirrolidin-2-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico</p>
	<p>2-Amino-<i>N</i>-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido piperidin-4-carboxílico</p>

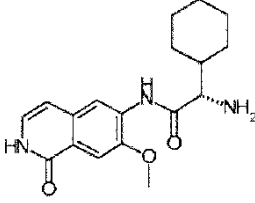
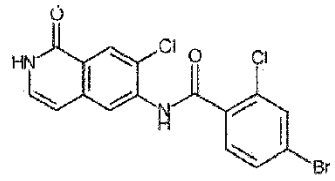
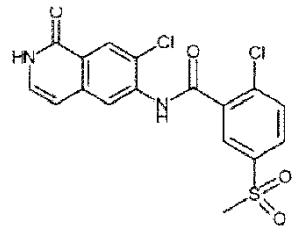
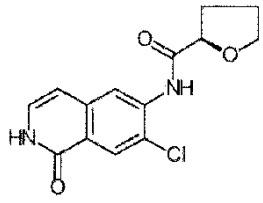
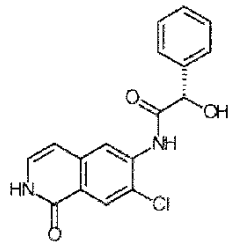
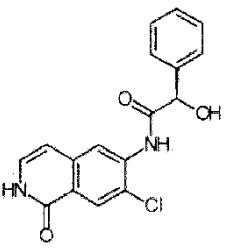
Estructura	Nombre
	<p>(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-(4-cloro-fenil)-propionamida</p>
	<p>(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-p-tolil-acetamida</p>
	<p>(S)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-ciclohexil-propionamida</p>
	<p>(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-ciclohexil-propionamida</p>

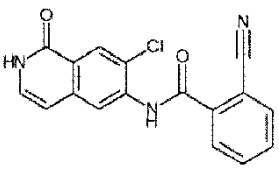
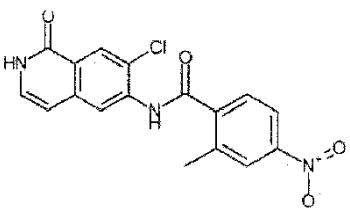
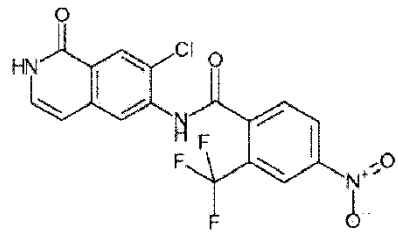
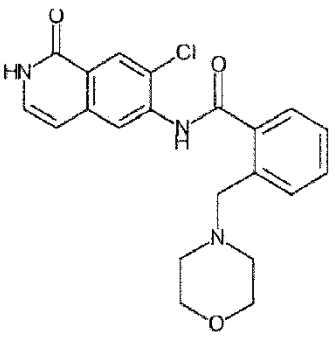
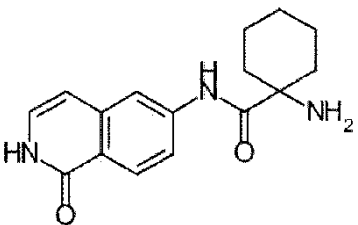
Estructura	Nombre
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-2-amino-4,4-dimetil-pentanoico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-2-amino-4,4-dimetil-pentanoico</p>
	<p>2-Cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metanosulfonyl-benzamida</p>
	<p>2-Cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-morfolin-4-il-benzamida</p>
	<p>(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-naftalen-2-il-propionamida</p>

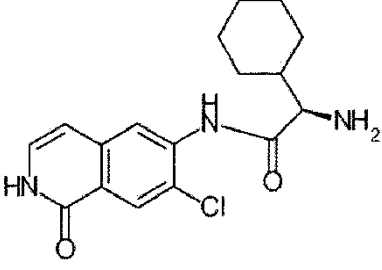
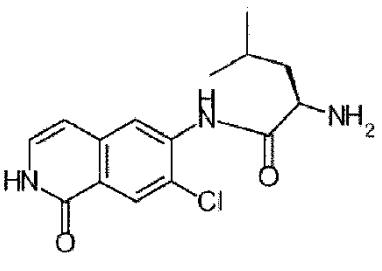
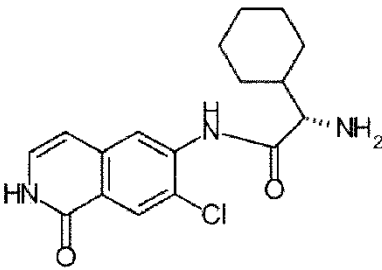
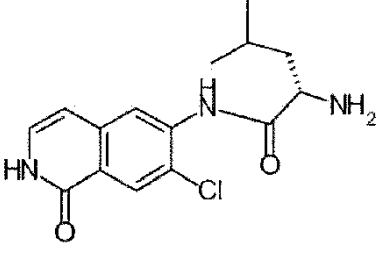
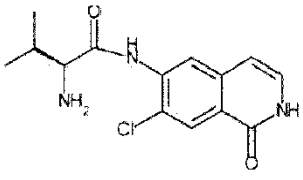
Estructura	Nombre
	(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-naftalen-1-il-propionamida
	(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-piridin-4-il-propionamida
	2-Metil-2-metilamino-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida
	2-Amino-2-metil-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida
	(R)-N-(7-Chloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metoxi-2-fenil-acetamida

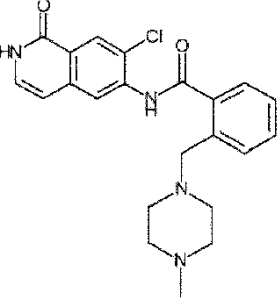
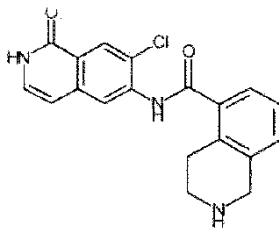
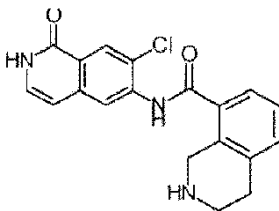
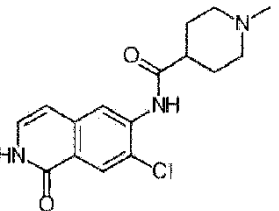
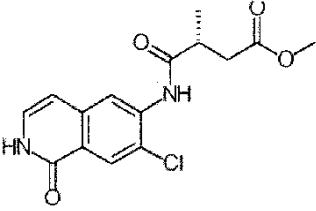
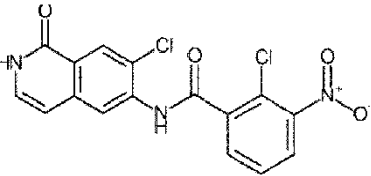
Estructura	Nombre
	(S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metoxi-2-fenil-acetamida
	3-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida
	(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metil-butiramida
	N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propionamida
	N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-oxo-2-fenil-acetamida

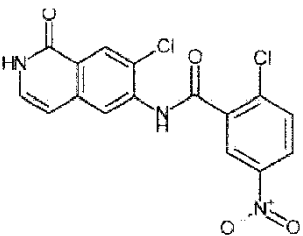
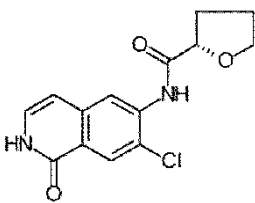
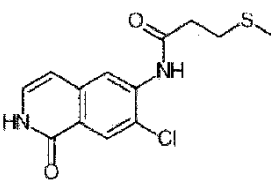
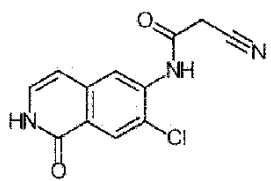
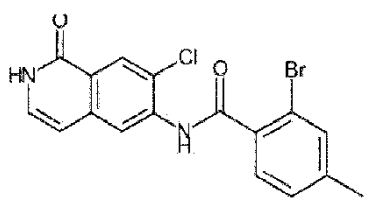
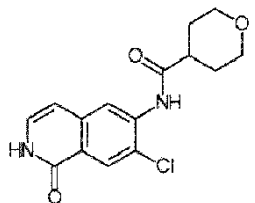
Estructura	Nombre
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-piperidin-2-carboxílico</p>
	<p>2-<i>tert</i>-Butilamino-<i>N</i>-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida</p>
	<p>(R)-2-Metoxi-<i>N</i>-(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida</p>
	<p>(S)-2-Metoxi-<i>N</i>-(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida</p>
	<p>(R)-2-Amino-2-ciclohexil-<i>N</i>-(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida</p>

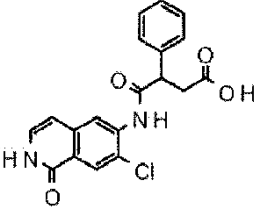
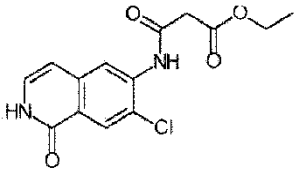
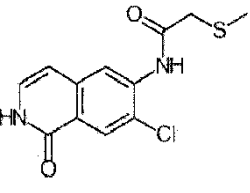
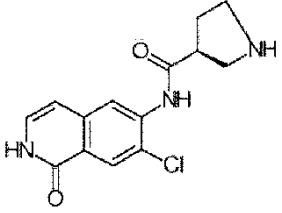
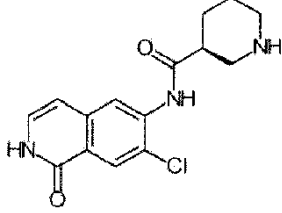
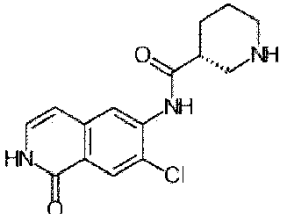
Estructura	Nombre
	(S)-2-Amino-2-ciclohexil- <i>N</i> -(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida
	4-Bromo-2-cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida
	2-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-5-metanosulfonyl-benzamida
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-tetrahydro-furan-2-carboxílico
	(S)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-acetamida
	(R)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-acetamida

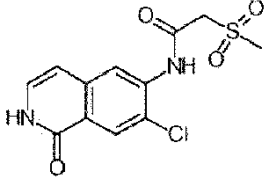
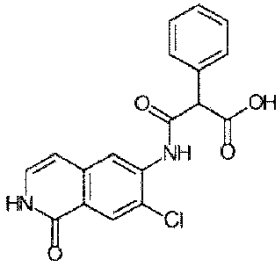
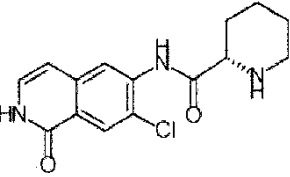
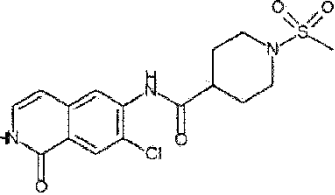
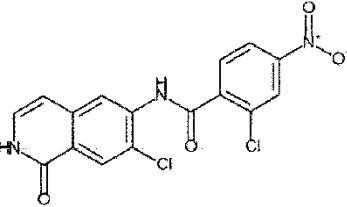
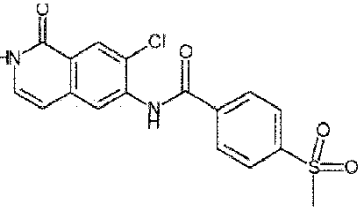
Estructura	Nombre
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciano-benzamida</p>
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-4-nitro-benzamida</p>
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-nitro-2-trifluorometil-benzamida</p>
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-morfolin-4-ilmetil-benzamida</p>
	<p>(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico</p>

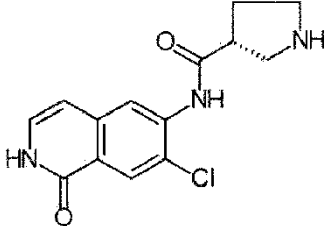
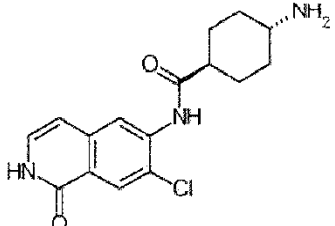
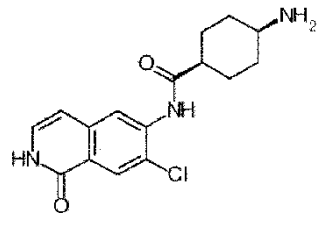
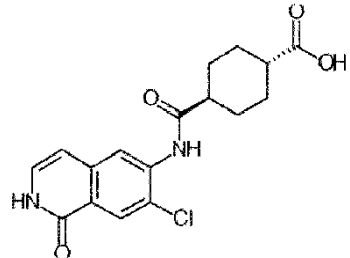
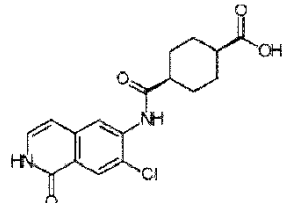
Estructura	Nombre
	<p>(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexilacetamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-2-amino-4-metil-pentanoico</p>
	<p>(S)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexilacetamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico</p>
	<p>(S)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metil-butiramida</p>

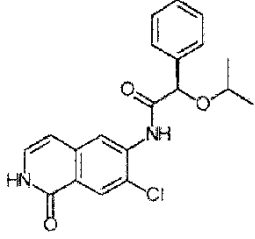
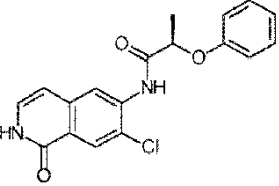
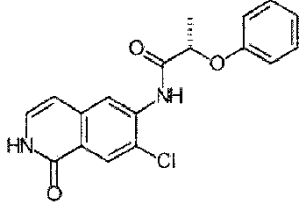
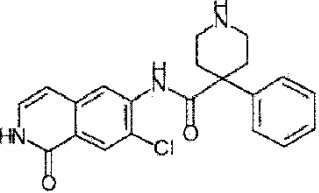
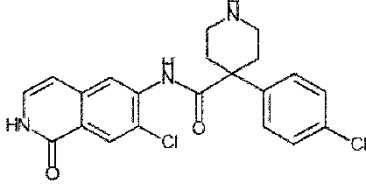
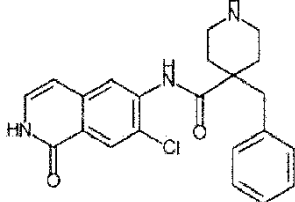
Estructura	Nombre
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>Éster metílico del ácido (R)-<i>N</i>-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metil-succinámico</p>
	<p>2-Cloro-<i>N</i>-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-nitrobenzamida</p>

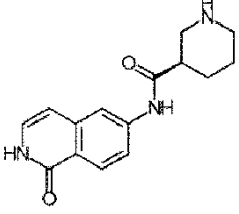
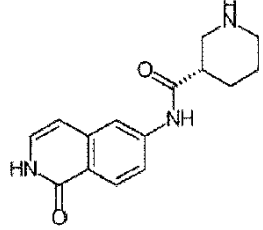
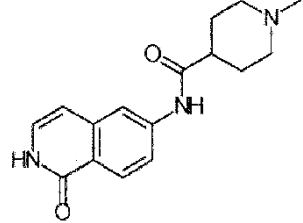
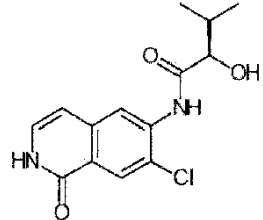
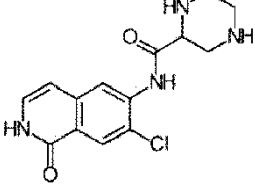
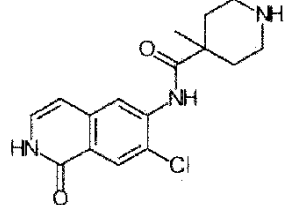
Estructura	Nombre
	2-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-5-nitrobenzamida
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-tetrahidro-furan-2-carboxílico
	<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metilsulfanil-propionamida
	<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciano-acetamida
	2-Bromo- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metil-benzamida
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

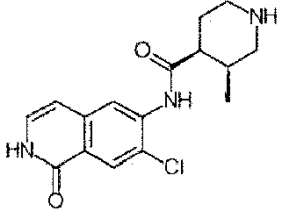
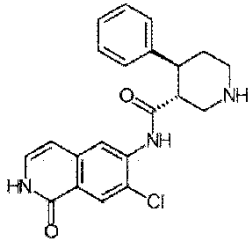
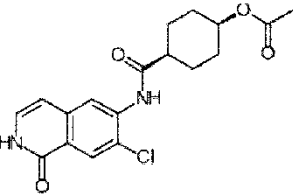
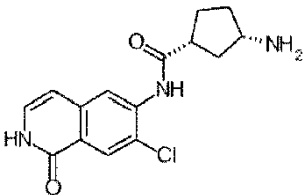
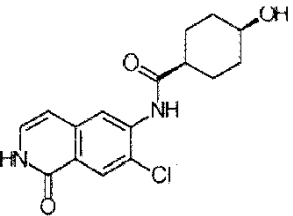
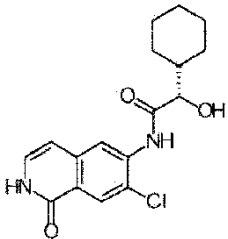
Estructura	Nombre
	<p>Ácido <i>N</i>-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-fenil-succinámico</p>
	<p>Éster etílico del ácido <i>N</i>-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-malonámico</p>
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metilsulfanil-acetamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-piperidin-3-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-piperidin-3-carboxílico</p>

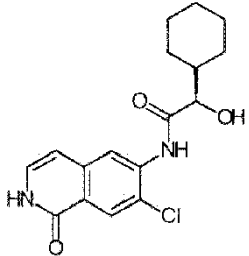
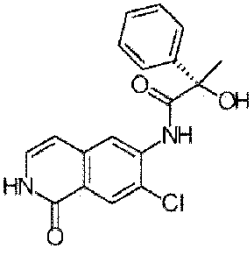
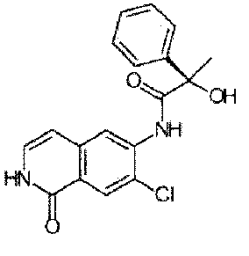
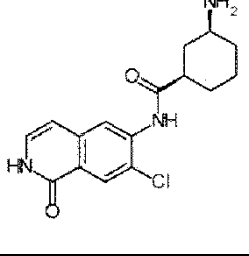
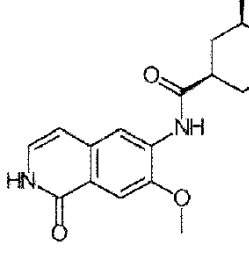
Estructura	Nombre
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metanosulfonil-acetamida</p>
	<p>Ácido <i>N</i>-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-malonámico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-piperidin-2-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metanosulfonil-4-metil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>2-Cloro-<i>N</i>-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-nitrobenzamida</p>
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metanosulfonil-benzamida</p>

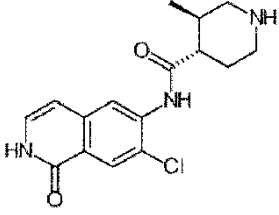
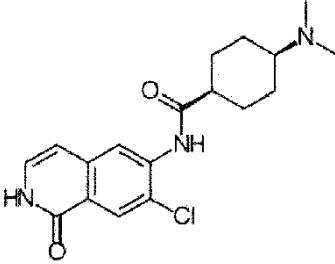
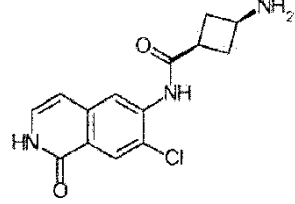
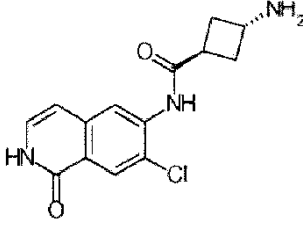
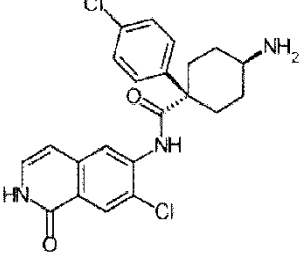
Estructura	Nombre
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-amino-ciclohexanocarboxílico
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-amino-ciclohexanocarboxílico
	Ácido 4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ilcarbamoyl)-ciclohexanocarboxílico
	Ácido 4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ilcarbamoyl)-ciclohexanocarboxílico

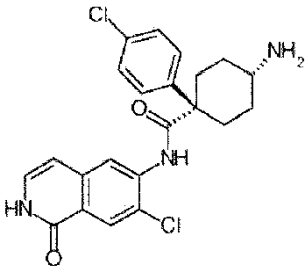
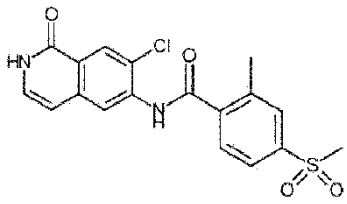
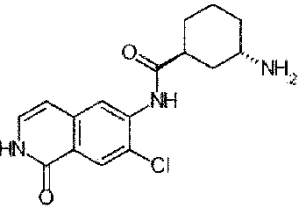
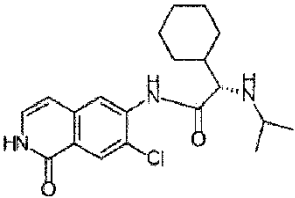
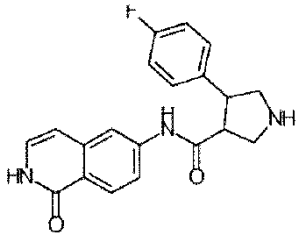
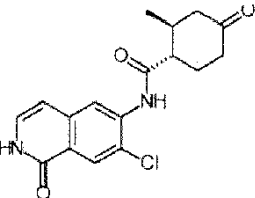
Estructura	Nombre
	<p>(R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-isopropoxi-2-fenil-acetamida</p>
	<p>(R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenoxi-propionamida</p>
	<p>(S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenoxi-propionamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-fenil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-bencil-piperidin-4-carboxílico</p>

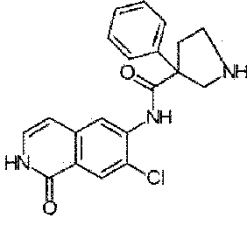
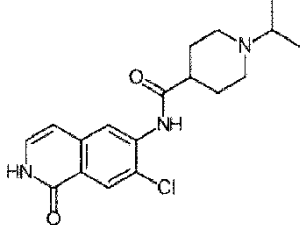
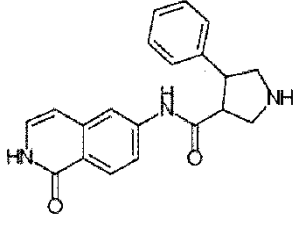
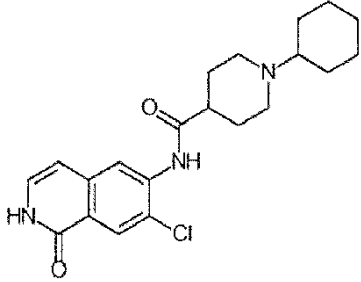
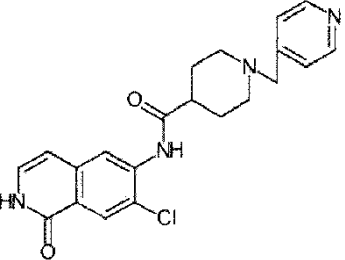
Estructura	Nombre
	<p>(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-piperidin-3-carboxílico</p>
	<p>(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-piperidin-3-carboxílico</p>
	<p>(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico</p>
<p style="text-align: center;"> </p>	
	<p>(R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-3-metil-butiramida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido piperazin-2-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-metil-piperidin-4-carboxílico</p>

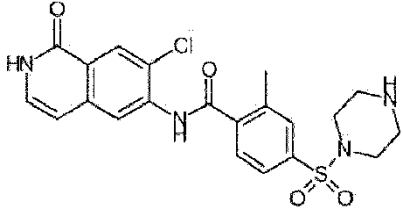
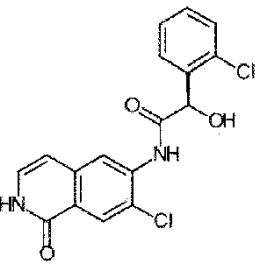
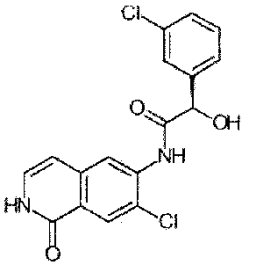
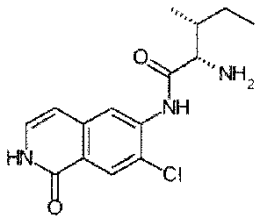
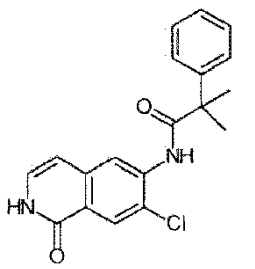
Estructura	Nombre
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3S,4S)-3-metil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-fenil-piperidin-3-carboxílico</p>
	<p>Éster 4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ilcarbamoi)-ciclohexílico del ácido acético</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,3S)-3-amino-ciclopentanocarboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico</p>
	<p>(S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetamida</p>

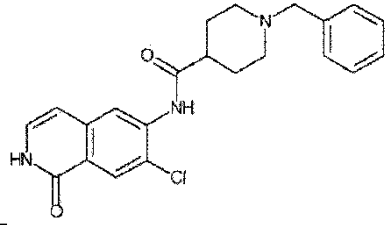
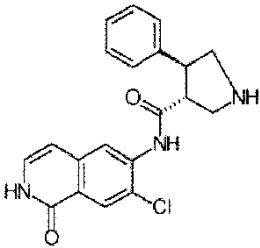
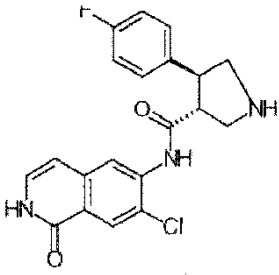
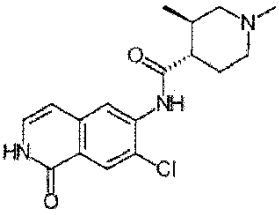
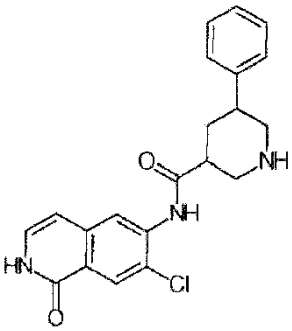
Estructura	Nombre
	(R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetamida
	(S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-propionamida
	(R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-propionamida
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,3S)-3-amino-ciclohexanocarboxílico
	(7-Metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,3S)-3-amino-ciclohexanocarboxílico

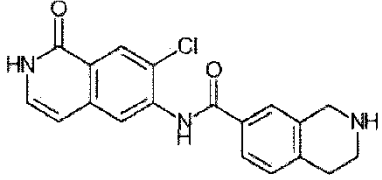
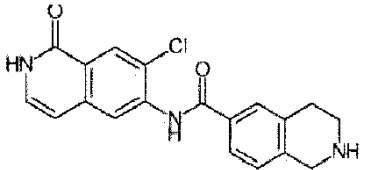
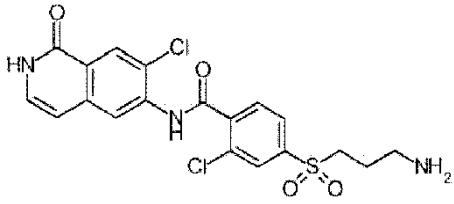
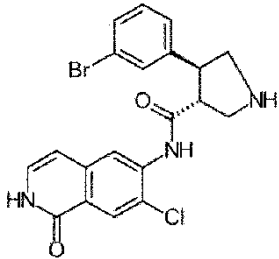
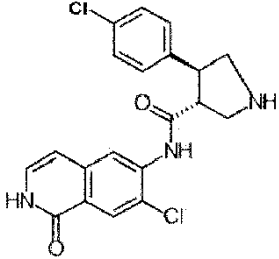
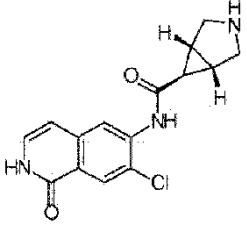
Estructura	Nombre
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3R,4S)-3-metil-piperidin-4-carboxílico
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-dimetilamino-ciclohexanocarboxílico
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 3-amino-ciclobutanocarboxílico
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 3-amino-ciclobutanocarboxílico
	(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-amino-1-(4-cloro-fenil)-ciclohexanocarboxílico

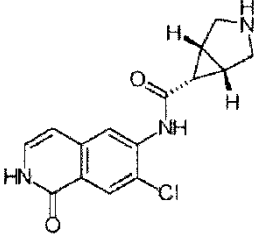
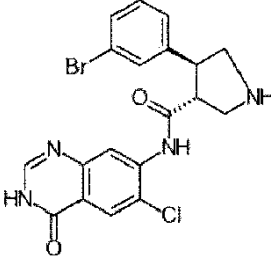
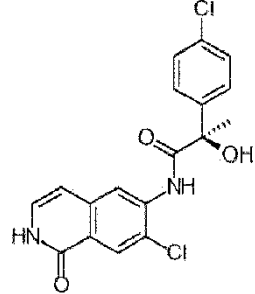
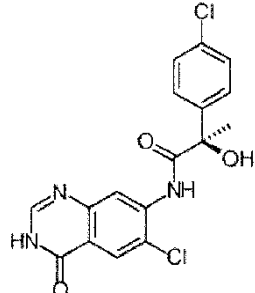
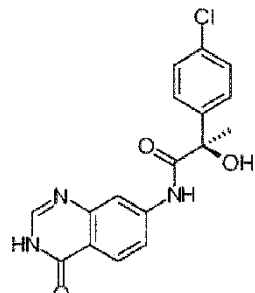
Estructura	Nombre
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-amino-1-(4-cloro-fenil)-ciclohexanocarboxílico</p>
	<p>N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metanosulfonil-2-metil-benzamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1S,3S)-3-amino-ciclohexanocarboxílico</p>
	<p>(S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-isopropilamino-acetamida</p>
	<p>(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1S,2S)-2-metil-4-oxo-ciclohexanocarboxílico</p>

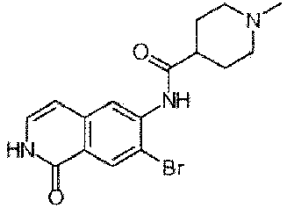
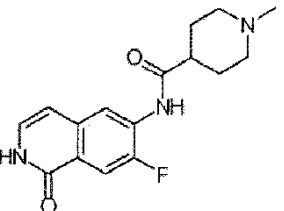
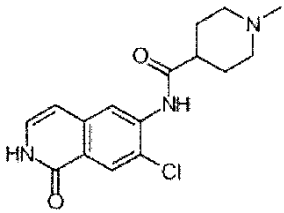
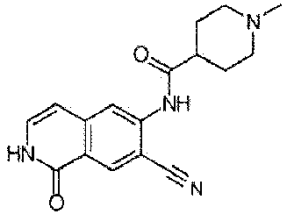
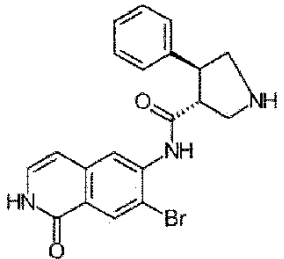
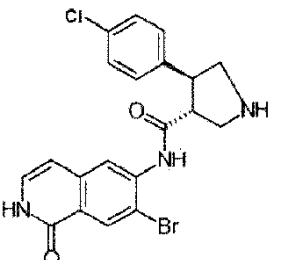
Estructura	Nombre
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 3-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-isopropil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-carboxílico</p>

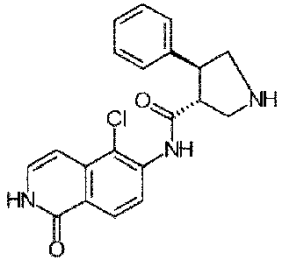
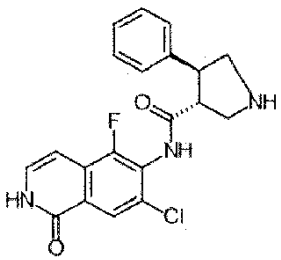
Estructura	Nombre
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-4-(piperazin-1-sulfonil)-benzamida</p>
	<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-acetamida</p>
	<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-acetamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-amino-3-metil-pentanoico</p>
	<p><i>N</i>-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-isobutiramida</p>

Estructura	Nombre
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-bencil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3R,4S)-1,3-dimetil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-fenil-piperidin-3-carboxílico</p>

Estructura	Nombre
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico</p>
	<p>4-(3-Amino-propano-1-sulfonyl)-2-cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-(3-bromo-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,5S,6R)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico</p>

Estructura	Nombre
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,5S,6S)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico</p>
	<p>(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido (trans)-4-(3-bromo-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
	<p>(R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-propionamida</p>
	<p>(R)-N-(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-propionamida</p>
	<p>(R)-2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-propionamida (ejemplo de referencia)</p>

Estructura	Nombre
	<p>(7-Bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(7-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(7-Ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico</p>
	<p>(7-Bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
	<p>(7-Bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>

Estructura	Nombre
	(5-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
	(7-Cloro-5-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico

En una forma de realización adicional de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I) seleccionados del grupo siguiente o un tautómero de los mismos o una sal de los mismos, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

- 5 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-dimetilamino-2-fenil-acetamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-1-(ciclohexilmetil-amino)-acetamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-acetamida;
2-Bencilamino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida;
- 10 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-tiomorfolin-4-il-propionamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-acetamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(2-tiofen-2-il-etilamino)-propionamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metilamino-2-fenil-acetamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclopropilamino-2-fenil-acetamida;
- 15 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(etil-metil-amino)-2-fenil-acetamida;
(S)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-fenil-propionamida;
(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-il)-3-fenil-propionamida;
(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclobutilamino-2-fenil-acetamida;
- 20 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(ciclopropilmetil-amino)-2-fenil-acetamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(3-etoxi-propilamino)-2-fenil-acetamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-fenil-acetamida;
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-acetamida;

- 2-(Adamantan-1-ilamino)-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-acetamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida;
- 5 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(ciclohexilmetil-amino)-propionamida;
 Éster isopropílico del ácido (7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-carbámico;
 2-Dimetilamino-N-(1-oxo-1,2)-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
 2-(Ciclohexilmetil-amino)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
 2-Dimetilamino-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida;
- 10 Éster (7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-carbamatoil)-fenil-metílico del ácido acético;
 1-Bencil-3-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-urea;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-acetamida;
 (R)-2-Amino-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-cloro-fenil)-3-metil-butiramida;
- 15 (1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-carboxílico;
 N-(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenilsulfanil-nicotinamida;
 2-(3-Metoxi-fenil)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
 2-(4-Cloro-fenoxi)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-nicotinamida;
 2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida;
- 20 Éster etílico del ácido N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-succinámico;
 (1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico;
 2-(4-Cloro-fenoxi)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-benzamida;
- 25 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2,3,6-trifluoro-benzamida
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-5-fluoro-2-metil-benzamida
 2-Cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-nitro-benzamida;
 2-Bromo-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida;
- 30 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida-;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2,2-dimetil-propionamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3,3-dimetil-butiramida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenilsulfanil-nicotinamida;
 2,4-Dicloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida;
- 35 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2,4,6-trifluoro-benzamida;
 2,3-Dicloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida;

- 2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-(4-fluoro-fenil)-propionamida;
 2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(3-cloro-fenil)-acetamida;
 (R)-2-Amino-2-ciclohexil-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
 (R)-2-Amino-2-(4-cloro-fenil)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
- 5 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-pirrolidin-2-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico;
 2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido piperidin-4-carboxílico;
 (R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-(4-cloro-fenil)-propionamida;
- 10 (R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-*p*-tolil-acetamida;
 (S)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-ciclohexil-propionamida,
 (R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-ciclohexil-propionamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-2-amino-4,4-dimetil-pentanoico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-2-amino-4,4-dimetil-pentanoico;
- 15 2-Cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metanosulfonil-benzamida;
 2-Cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 (R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-naftalen-2-il-propionamida;
 (R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-naftalen-1-il-propionamida;
 (R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-piridin-4-il-propionamida;
- 20 2-Metil-2-metilamino-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida;
 2-Amino-2-metil-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida;
 (R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metoxi-2-fenil-acetamida;
 (S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metoxi-2-fenil-acetamida;
 3-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida;
- 25 (R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metil-butiramida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propionamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-oxo-2-fenil-acetamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-piperidin-2-carboxílico;
 2-terc-Butilamino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
- 30 (R)-2-Metoxi-N-(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida;
 (S)-2-Metoxi-N-(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida;
 (R)-2-Amino-2-ciclohexil-N-(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
 (S)-2-Amino-2-ciclohexil-N-(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida;
- 35 4-Bromo-2-cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida;
 2-Cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-5-metanosulfonil-benzamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-tetrahidro-furan-2-carboxílico;
 (S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-acetamida;

- (R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-acetamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciano-benzamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-4-nitro-benzamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-nitro-2-trifluorometil-benzamida;
- 5 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-morfolin-4-ilmetil-benzamida;
 (1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico;
 (R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-acetamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-2-amino-4-metil-pentanoico;
 (S)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-acetamida;
- 10 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico;
 (S)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metil-butiramida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-carboxílico;
- 15 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico;
 Éster metílico del ácido (R)-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metil-succinámico;
 2-Cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-nitro-benzamida;
 2-Cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-5-nitro-benzamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 20 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metilsulfanil-propionamida;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciano-acetamida;
 2-Bromo-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metil-benzamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico;
 Ácido N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-fenil-succinámico;
- 25 Éster etílico del ácido N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-malonámico;
 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metilsulfanil-acetamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-pirrolidin-3-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-piperidin-3-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-piperidin-3-carboxílico;
- 30 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metanosulfonil-acetamida;
 Ácido N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-malonámico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-piperidin-2-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metanosulfonil-4-metil-piperidin-4-carboxílico;
 2-Cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-nitro-benzamida;
- 35 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metanosulfonil-benzamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico;
 (7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-amino-ciclohexanocarboxílico;

- (7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-amino-ciclohexanocarboxílico;
 Ácido 4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ilcarbamoil)-ciclohexanocarboxílico;
 (R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-isopropoxi-2-fenil-acetamida;
 (R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenoxi-propionamida;
- 5 (S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenoxi-propionamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-fenil-piperidin-4-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-bencil-piperidin-4-carboxílico;
 (1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-piperidin-3-carboxílico;
- 10 (1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-piperidin-3-carboxílico;
 (1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico;
 (R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-3-metil-butiramida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido piperazin-2-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-metil-piperidin-4-carboxílico;
- 15 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3S,4S)-3-metil-piperidin-4-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3R,4S)-4-fenil-piperidin-3-carboxílico;
 Éster 4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ilcarbamoil)-ciclohexílico del ácido acético;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,3S)-3-amino-ciclopentanocarboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico;
- 20 (S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetamida;
 (R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetamida;
 (S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-propionamida;
 (R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-propionamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,3S)-3-amino-ciclohexanocarboxílico;
- 25 (7-Metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,3S)-3-amino-ciclohexanocarboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3R,4S)-3-metil-piperidin-4-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-dimetilamino-ciclohexanocarboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 3-amino-ciclobutanocarboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-amino-1-(4-cloro-fenil)-ciclohexanocarboxílico;
- 30 N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metanosulfonil-2-metil-benzamida;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1S,3S)-3-amino-ciclohexanocarboxílico;
 (S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-isopropilamino-acetamida;
 (1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1S,2S)-2-metil-4-oxo-ciclohexanocarboxílico;
- 35 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 3-fenil-pirrolidin-3-carboxílico;
 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-isopropil-piperidin-4-carboxílico;
 (1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico;

- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-piperidin-4-carboxílico;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-carboxílico;
- N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-4-(piperazin-1-sulfonyl)-benzamida;
- (R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 (R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-acetamida;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2S,3R)-2-amino-3-metil-pentanoico;
- N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-isobutiramida;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-bencil-piperidin-4-carboxílico;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3R,4S)-4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico;
- 10 (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3R,4S)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3R,4S)-1,3-dimetil-piperidin-4-carboxílico;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-fenil-piperidin-3-carboxílico;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico;
- 15 4-(3-Amino-propano-1-sulfonyl)-2-cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(3-bromo-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,5S,6R)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,5S,6S)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- 20 (R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-propionamida;
- (7-Bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico;
- (7-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico;
- (7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-Metil-piperidin-4-carboxílico;
- (7-Ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico;
- 25 (7-Bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico; y
- (7-Bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico.
- También se describen compuestos seleccionados del grupo siguiente o un tautómero de los mismos o una sal de los mismos, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:
- (4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico;
- 30 (4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido piperidin-4-carboxílico;
- 2-Bencilamino-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-acetamida;
- (4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 1-bencil-piperidin-4-carboxílico;
- (4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido piperidin-3-carboxílico;
- (4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico;
- 35 (4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico;
- (R)-2-Amino-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-3-fenil-propionamida;
- (S)-2-Amino-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-3-fenil-propionamida;

- 2-(Ciclohoxilmetil-amino)-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-acetamida;
 2-Metilamino-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida;
 2-Amino-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida;
 2-Ciclopropilamino-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida;
- 5 (R)-2-Amino-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida;
 (4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido (R)-pirrolidin-2-carboxílico;
 (R)-2-Amino-3-metil-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-butiramida;
 2-(Ciclopropilmetil-amino)-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-acetamida;
 N-(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-(2-tiofen-2-il-etilamino)-acetamida;
- 10 2-(Ciclohexil-metil-amino)-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-acetamida;
 N-(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-dimetilamino-2-fenil-acetamida;
 N-(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-ciclopropilamino-2-fenil-acetamida;
 (4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
 (6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 4-(3-bromo-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico;
- 15 (R)-N-(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-propionamida; y
 (R)-2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-propionamida;

Para los compuestos descritos antes aquí en esta solicitud, en el caso de que la nomenclatura esté en conflicto con la estructura, se comprenderá que el compuesto está definido por la estructura.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) se describen en métodos para tratar una enfermedad-estado o afección mediada por Rho cinasa en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal del mismo, preferiblemente, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) se describen en métodos para tratar una enfermedad o afección cardiovascular en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal del mismo, preferiblemente, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Enfermedades o afecciones cardiovasculares preferidas son hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina, infarto de miocardio, arteriopatía periférica, arteriopatía coronaria y combinaciones de las mismas.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) se describen en métodos para tratar enfermedad renal, disfunción eréctil, asma, glaucoma, o fallo orgánico originado de hipertensión en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o tautómero del mismo, o sal del mismo, preferiblemente, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Cualquiera de los compuestos de la presente invención que contenga uno o más átomos de carbono asimétricos puede presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros aislados, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Tales formas isoméricas de estos compuestos están todas expresamente incluidas en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede estar en la configuración R o S, o una combinación de configuraciones.

- 40 Algunos de los compuestos de fórmula (I) puede existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos de uso de tales tautómeros.

Los compuestos de la invención pretenden abarcar compuestos de Fórmula (I) como los descritos en el presente documento, incluyendo los profármacos, y los solvatos e hidratos de los mismos.

- 45 Todos los términos usados en el presente documento en la presente memoria descriptiva, a no ser que se indique de otro modo, se entenderán en su significado ordinario como se conoce en la técnica. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" es un radical monovalente hidrocarbonado alifático saturado que contiene 1-4 carbonos tal como metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo o t-butilo; "alcoxi C₁₋₄" es un alquilo C₁₋₄ con un oxígeno terminal, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Se entenderá que todos los grupos alquilo, alqueniilo y alquiniilo son ramificados o no ramificados,

cicladados o no cicladados cuando sea estructuralmente posible y a no ser que se indique de otro modo. Otras definiciones más específicas son como sigue: Carbociclos que incluyen grupos cicloalquilo y cicloalquenilo, son anillos hidrocarbonados de tres a doce átomos de carbono. Estos carbociclos pueden ser sistemas de anillo aromático o no aromático, monocíclicos o policíclicos. Los sistemas de anillo no aromático pueden ser mono- o polinsaturados.

5 Carbociclos preferidos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, decahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo. Ciertos términos para cicloalquilo tales como ciclobutanilo y ciclobutilo se usarán de forma indistinta.

El término "heterociclo" se refiere a un radical monocíclico de 4-8 miembros no aromático estable (pero preferiblemente de 5 o 6 miembros) o heterocíclico bicíclico de 8-11 miembros no aromático que puede ser saturado o no saturado. Cada heterociclo consiste en átomos de carbono y uno o más, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido por cualquier átomo del ciclo, lo que da lugar a la creación de una estructura estable. A no ser que se indique de otro modo, heterociclos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, por ejemplo, pirrolidinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo sulfóxido, tiomorfolinilo sulfona,

10 dioxalanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxanilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidonilo, pentametileno sulfuro, pentametileno sulfóxido, pentametileno sulfona, tetrametileno sulfuro, tetrametileno sulfóxido y tetrametileno sulfona.

El término "heteroarilo" se entenderá que se refiere a un anillo monocíclico de 5-8 miembros aromático o bicíclico de 8-11 miembros que contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S. A no ser que se indique de otro modo, tales heteroarilos incluyen tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, triazolilo, pirazolo[3,4-b]pirimidinilo, purinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, tubercidinilo, oxazo[4,5-b]piridinilo y imidazo[4,5-b]piridinilo.

20

El término "heteroátomo" tal como se usa en el presente documento, se entenderá que se refiere a átomos distintos de carbono tales como O, N, S y P.

25

En todos los grupos alquilo o cadenas de carbono, uno o más átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados por heteroátomos: O, S o N, se entenderá que si N no está sustituido entonces es NH, también se entenderá que los heteroátomos pueden reemplazar átomos de carbono terminales o átomos de carbono internos en una cadena de carbonos ramificada o no ramificada. Tales grupos pueden estar sustituidos como antes se ha descrito en el presente documento por grupos tales como oxo para dar como resultados definiciones tales como, pero no limitadas a: alcocicarbonilo, acilo, amido y tioxo.

30

El término "arilo" tal como se usa en el presente documento se entenderá que se refiere a carbociclo aromático, tal como fenilo o naftilo o heteroarilo como se ha definido antes. Cada arilo o heteroarilo a no ser que se especifique de otro modo incluye su derivado parcial o totalmente hidrogenado. Por ejemplo, quinolinilo puede incluir decahidroquinolinilo y tetrahidroquinolinilo, naftilo puede incluir sus derivados hidrogenados tales como tetrahidronaftilo. Otros derivados parcial o totalmente hidrogenados de los compuestos arilo y heteroarilo descritos en el presente documento serán evidentes para un experto habitual en la técnica.

35

Tal como se usa en el presente documento, "nitrógeno" y "azufre" incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, para un radical -S-alquilo C₁₋₆, a no ser que se indique de otro modo, se entenderá que este incluye -S(O)-alquilo C₁₋₆ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, igualmente, -S-R_a puede estar representado como fenil-S(O)_m- cuando R_a es fenilo y cuando m es 0, 1 o 2.

40

El término "halógeno" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se entenderá que se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente, flúor o cloro. Las definiciones "parcial o totalmente halogenado"; "parcial o totalmente fluorado"; "sustituido con uno o más átomos de halógeno" incluye por ejemplo derivados mono, di o tri halo en uno o más átomos de carbono. Para alquilo, un ejemplo no limitante sería -CH₂CHF₂, -CF₃ etc.

45

Los compuestos de la invención son solo aquellos que están contemplados por ser "químicamente estables" como se apreciará por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto que tendría una "valencia libre" o un "carbanión" no son compuestos contemplados por los métodos de la invención descritos en el presente documento.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención están formulados en composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz, preferiblemente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o un tautómero, o sal del mismo, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables.

50

Se describe un kit para la determinación diagnóstica *in vitro* de la función de Rho cinasa en una muestra, que comprende: (a) una cantidad eficaz desde el punto de vista diagnóstico de un compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero del mismo o sal del mismo; y (b) instrucciones para el uso del kit de diagnóstico.

55

La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I). Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro

5 compuesto que, tras la administración a un individuo es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto útil para la invención, o un metabolito farmacológicamente activo o residuo farmacológicamente activo del mismo. Un metabolito farmacológicamente activo se entenderá que se refiere a cualquier compuesto de la invención capaz de ser metabolizado enzimática o químicamente. Estos incluyen, por ejemplo, compuestos derivados hidroxilados u oxidados de la fórmula (I).

10 Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como ácido oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de compuestos y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y de N-(alquilo C₁-C₄)₄⁺.

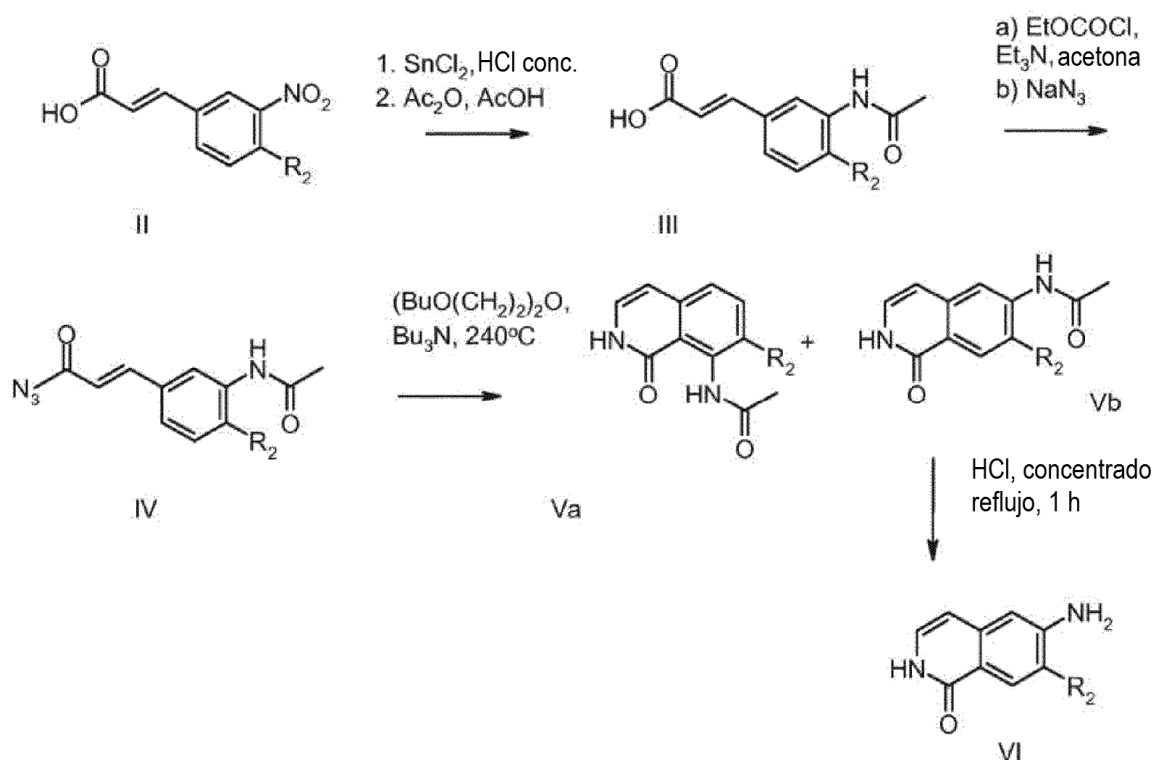
15 Además, dentro del ámbito de la invención está el uso de profármacos de compuestos de la fórmula (I). Profármacos incluyen aquellos compuestos que, tras una sencilla transformación química, se modifican para producir compuestos de la invención. Sencillas transformaciones químicas incluyen hidrólisis, oxidación y reducción. Específicamente, cuando se administra un profármaco a un individuo, el profármaco puede transformarse en un compuesto descrito antes en el presente documento, impartiendo de este modo el efecto farmacológico deseado.

MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS

20 Los compuestos de la invención pueden prepararse por métodos generales y a continuación se presentan ejemplos, y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Condiciones de reacción óptimas y tiempos de reacción pueden variar dependiendo de los reaccionantes particulares usados. A no ser que se indique de otro modo, disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto habitual en la técnica. Procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos de síntesis. El progreso de la reacción puede monitorizarse por métodos convencionales tales como cromatografía en película delgada (TLC). Los intermedios y productos pueden purificarse por métodos conocidos en la técnica, incluyendo cromatografía en columna, HPLC o recristalización.

30 Las estructuras de núcleo de isoquinolinona usadas para preparar compuestos de fórmula (I) que tienen X=C pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, F. Eloy and A. Deryckere, J. Heterocyclic Chem, 1971, 8, 57; N. Briet *et al.*, Tetrahedron, 2002, 58, 5761) y representados en el Esquema 1.

Esquema 1

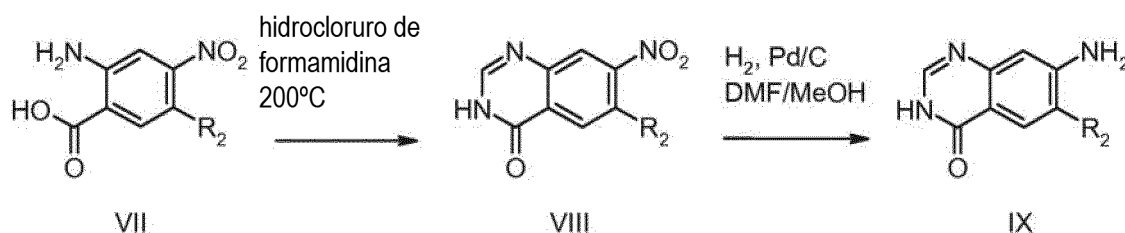


Se reduce un ácido cinámico (II) sustituido con nitro a la amina correspondiente usando, por ejemplo, cloruro de estaño II en ácido clorhídrico. La amina se protege con un grupo protector compatible con las condiciones de ciclación, tal como un grupo acetilo. El ácido cinámico (III) sustituido con amida resultante se convierte en la azida de acilo correspondiente por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, activación del ácido carboxílico por tratamiento con un cloroformiato tal como cloroformiato de etilo, en presencia de una amina tal como trietilamina, seguido de tratamiento del anhídrido mixto resultante con una solución acuosa de una azida tal como azida de sodio. La azida de acilo (IV) resultante se convierte en la isoquinolona calentando en un disolvente tal como un éter de dietilenglicol, tal como dibutil éter de dietilenglicol (dibutil carbitol) o difenil éter, preferiblemente, en presencia de una base tal como tributil amina, a una temperatura de 200-300°C, preferiblemente 230-260°C. En algunos casos, dependiendo de la naturaleza de R₁, se forma una mezcla de productos regioisoméricos. (Va y Vb) que pueden separarse por cromatografía.

El grupo protector puede retirarse del isómero 6-amino separado por hidrólisis, preferiblemente, bajo condiciones ácidas usando un ácido como ácido clorhídrico concentrado. La amino isoquinolinona resultante formada (VI) puede usarse para preparar derivados amida de fórmula (I) (X = C, Y = -NHC(O)-) acoplado con un ácido carboxílico o derivado de ácido carboxílico usando métodos bien conocidos en la técnica y descritos en la sección de Ejemplos de síntesis a continuación. Pueden prepararse ureas (X = C, Y = -NHC(O)NH-) y carbamatos (X = C, Y = -NHC(O)O-) por reacción de la isoquinolinona VI con un isocianato o cloroformiato, respectivamente.

Pueden prepararse intermedios de quinazolinona (IX) usados para preparar compuestos de fórmula (I) que tienen X=N por procedimientos conocidos en la técnica como se describe en el Esquema 2.

Esquema 2

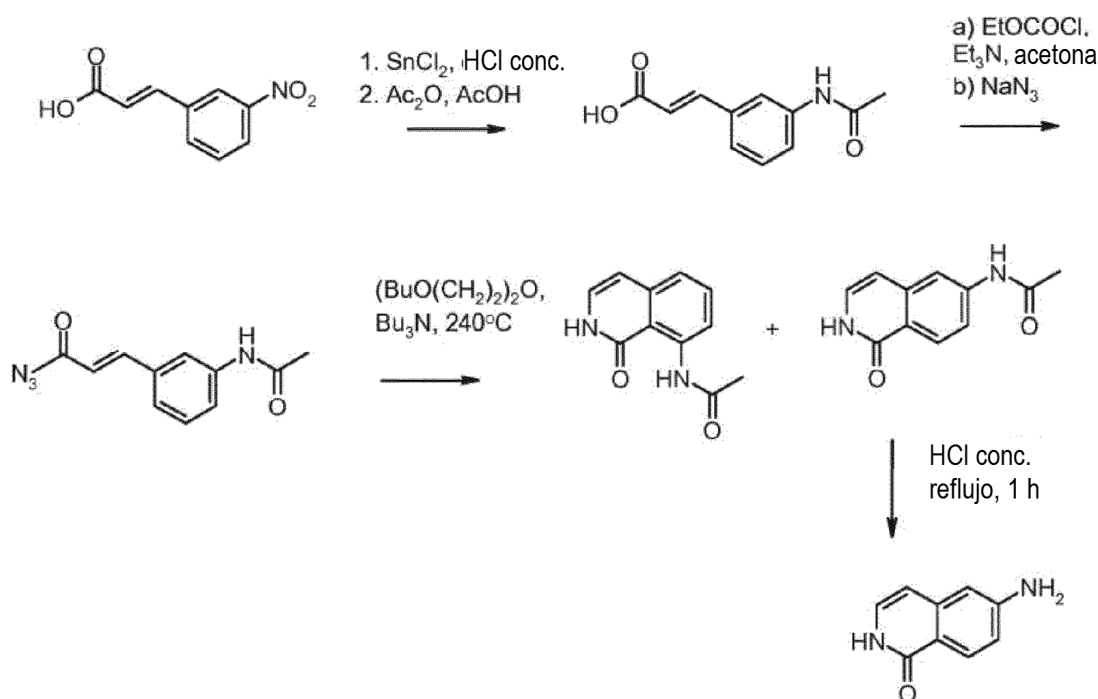


Calentar el ácido nitro antranílico (VII) con una sal de formamida, preferiblemente la sal hidrocloruro o acetato, a una temperatura de aproximadamente 200°C, proporciona VIII (Q. Chao *et al.*, J. Med. Chem. 1999, 42, 3860). De forma alternativa, el ácido antranílico puede calentarse con formamida a una temperatura de 130 a 150°C en un reactor de microondas (F.-R. Alexandre *et al.*, Tet. Lett. 2002, 43, 3911, y F.-R. Alexandre *et al.*, Tet. Lett. 2003, 44, 4455) proporcionando VIII. La reducción del grupo nitro a la amina (IX) puede llevarse a cabo por métodos convencionales, tales como hidrogenación catalítica sobre paladio, o hidrogenación por transferencia usando un catalizador de paladio y formiato de amonio como fuente de hidrógeno. La amino quinazolinona formada (IX) resultante puede usarse para preparar derivados amida de fórmula (I) (X = N, Y = -NHC(O)-) acoplado con un ácido carboxílico o derivado de ácido carboxílico usando métodos bien conocidos en la técnica y descritos en la sección de Ejemplos de síntesis más adelante. Pueden prepararse ureas (X = N, Y = -NHC(O)NH-) y carbamatos (X = C, Y = -NHC(O)O-) por reacción de la isoquinolinona VI con un isocianato o cloroformiato, respectivamente.

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

Los Ejemplos 1-7 ilustran la síntesis de intermedios de 6-aminoisoquinolin-1-ona y 7-aminoquinazolin-4-ona que pueden usarse para preparar compuestos deseados de fórmula (I).

Ejemplo 1: Síntesis de 6-aminoisoquinolin-1-ona



Se disolvió cloruro de estaño II dihidratado (170 g, 0,75 mol) en HCl concentrado (200 ml). Para obtener una solución transparente fue necesario calentamiento. Se añadió en varias porciones ácido 3-nitrocinnámico (35 g, 0,181 mol) con agitación. Después de haber añadido aproximadamente 20% del ácido 3-nitrocinnámico, la mezcla se calentó con una pistola térmica hasta 45°C para iniciar la reacción. La velocidad de adición se controló para mantener la temperatura de $65\text{--}75^\circ\text{C}$. La reacción fue exotérmica, pero no vigorosa a esta escala. Después de completarse la adición, e iniciarse la reacción hasta apagarse, se transfirió el matraz a un baño de aceite a 65°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con HCl 2N (100 ml) y se secó por succión. La torta del filtro se secó en un horno de vacío durante 1 hora, luego al aire durante una noche, para dar aproximadamente 65 g de la amina bruta. Este material se suspendió en ácido acético (300 ml) y se añadió gradualmente anhídrido acético (150 ml, 1,6 mol) con agitación. Después de apagarse la exotermia inicial, la mezcla se agitó en un baño de aceite a 110°C durante 2 h, dando lugar a una solución transparente. CLEM mostró conversión completa a la acetanilida deseada. La solución se enfrió y se añadió agua (50 ml). Después de reposo durante una noche la solución se concentró hasta aproximadamente 300 ml. Se añadieron más agua (100 ml) y HCl 2N (50 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó dando ácido 3-acetamido cinnámico (33,2 g, 89%).

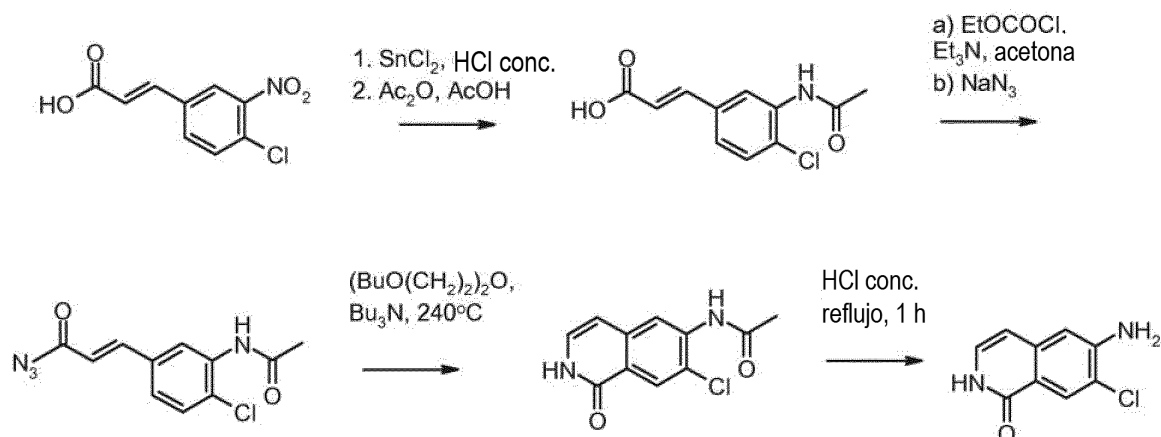
Se enfrió en un baño de hielo una solución de ácido 3-acetamido cinnámico (3,0 g, 15 mmol) y trietilamina (4,2 ml, 30 mmol) en acetona (27 ml). Se añadió cloroformiato de etilo (1,86 ml, 19,5 mmol), y la solución se agitó en hielo durante 40 min. Precipitó hidrocloreuro de trietilamina. Se añadió una solución de azida de sodio (1,46 g, 22,5 mmol) en agua (3 ml). La mezcla se agitó en hielo durante 40 min, luego durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (15 ml) y la solución se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad, dando la azida cristalina.

Aunque esta reacción estaba en progreso, se cargó con una mezcla dibutil éter de dietilenglicol (dibutil carbitol) (10 ml) y tributil amina (3,57 ml, 15 mmol) un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml, equipado con agitador magnético, embudo de adición con equalización de presión, termopar conectado a un controlador J-KEM y un condensador de aire rematado con una cabeza de destilación de corto recorrido y receptor. La solución se calentó hasta 240°C usando una manta de calentamiento conectada al controlador J-KEM. Se hizo pasar nitrógeno a través del aparato a través de una entrada conectada a la parte superior del embudo de adición. Se volvió a disolver la azida en diclorometano (80 ml, con calentamiento), y se colocó esta solución en el embudo de adición. Se detuvo la corriente de nitrógeno. La solución de azida se añadió gota a gota lentamente, para mantener la temperatura entre 230°C y 240°C . Cuando se añadió la azida se produjo una generación muy vigorosa de gas. El diclorometano se eliminó por ebullición cuando se añadía la solución. La adición llevó 2 h 10 min, tiempo durante el cual se recogió un destilado en el receptor, que era una mezcla de diclorometano y dibutil carbitol. Periódicamente durante la adición, se cambió el receptor. El diclorometano se evaporó y el líquido que quedaba en el matraz se devolvió al recipiente de reacción. Después de completarse la adición, la temperatura se mantuvo a 240°C durante 40 min. Se retiró la manta de calentamiento. Se había depositado un sólido oscuro sobre las paredes del matraz. Al enfriar, se formó un precipitado cristalino. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con éter. El sólido oscuro quedó en el matraz. En reposo

cristalizó más sólido del filtrado de éter. Se decantó el líquido sobrenadante, y el sólido se combinó con el precipitado filtrado. El líquido sobrenadante se destiló a alto vacío, para eliminar el carbitol y tributilamina. Los sólidos reunidos y el residuo del recipiente de la destilación contenían ambos la 8-acetamido isoquinolin-1-ona y 6-acetamido isoquinolin-1-ona. Este material se purificó por cromatografía sobre sílice, usando un gradiente de diclorometano/metanol de 2% a 15%. El primer componente eluido fue el isómero 8-acetamido (700 mg aislados puro). El segundo componente eluido fue el isómero deseado 6-acetamido (600 mg). Este componente contenía impurezas, que se eliminaron triturando el material con un poco de metanol (aproximadamente 3 ml). Los cristales se filtraron, se lavaron con unas pocas gotas de metanol y se secaron dando la 6-acetamido isoquinolin-1-ona pura (354 mg, 12%).

Se calentó en un baño de aceite a 65°C con agitación una suspensión agitada de 6-acetamidoisoquinolin-1-ona (1,62 g, 8,0 mmol) en HCl 6 M (60 ml). Después de 2 horas se obtuvo una solución transparente, y la reacción se completó por CLEM. La solución se enfrió y se evaporó casi hasta sequedad. Se evaporó el metanol del residuo para dejar la sal hidroccloruro como un sólido cristalino. La sal se suspendió en agua (40 ml) y se calentó hasta 60°C hasta disolverse. A la solución resultante a 60°C, se añadió hidróxido de amonio gota a gota, formando inmediatamente un precipitado. La mezcla se enfrió en hielo, se filtraron los cristales y se lavó con agua, y finalmente con unas pocas gotas de metanol, que apagó algo el color marrón. Los cristales se secaron dando el compuesto del epígrafe (1,00 g, 78%).

Ejemplo 2: Síntesis de 6-amino-5-cloroisoquinolin-1-ona



Se disolvió cloruro de estaño II dihidratado (103 g, 0,46 mol) en HCl concentrado (120 ml). Fue necesario calentamiento para obtener una solución transparente. Se añadió ácido 4-cloro-3-nitrocinnámico (25 g, 0,11 mol) con agitación. Después de haber añadido aproximadamente 20% del material de partida, la mezcla se calentó con una pistola térmica hasta 45°C para iniciar la reacción. La velocidad de adición se controló para mantener la temperatura de 65-75°C. Se usó enfriamiento con agua para evitar que la temperatura superara 80°C. Después de completarse la adición, e iniciarse la reacción hasta apagarse, se transfirió la mezcla a un baño de aceite a 65°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con HCl 2M (60 ml) y se secó por succión. La torta del filtro se secó en un horno de vacío durante 1 hora, luego al aire durante una noche, para dar aproximadamente 34 g del producto bruto. Este material se suspendió en ácido acético (100 ml) con agitación y se añadió anhídrido acético (100 ml, 1,1 mol) en una porción. La temperatura alcanzó los 35°C. Después de apagarse la exotermia inicial, la mezcla se agitó en un baño de aceite a 110°C durante 2 h, pero no se disolvió. CLEM mostró conversión completa a la acetanilida deseada. La solución se enfrió y se añadió agua (50 ml) cuidadosamente. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 200 ml. Se añadieron más agua (100 ml) y HCl 2N (50 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó dando ácido 3-acetamido-4-clorocinnámico (25,0 g, 95%).

Se enfrió en un baño de hielo una suspensión de ácido 3-acetamido-4-clorocinnámico (7,19 g, 30 mmol) y trietilamina (8,4 ml, 60 mmol) en acetona (100 ml). Se añadió cloroformiato de etilo (3,73 ml, 39 mmol), y la solución se agitó en hielo durante 40 min. El ácido se disolvió y se formó un precipitado. Se añadió una solución de azida de sodio (2,93 g, 45 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó en hielo durante 40 min, luego durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (75 ml), y la solución se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad, dando la azida cristalina.

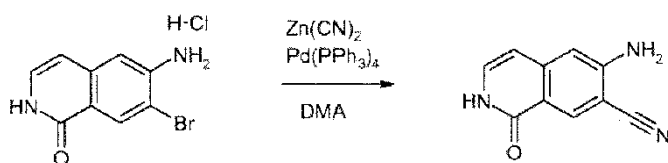
Mientras esta reacción estaba en progreso, se ensambló el aparato descrito antes en el Ejemplo 1, usando un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml, que se cargó con dibutil éter de dietilenglicol (dibutil carbitol) (75 ml) y tributil amina (7,2 ml, 30 mmol). La solución agitada se calentó hasta 240°C usando una manta de calentamiento conectada al controlador J-KEM. Se hizo pasar nitrógeno a través del aparato a través de una entrada conectada a la parte superior del embudo de adición. La azida se volvió a disolver en diclorometano (160 ml), con calentamiento, y se colocó esta solución en el embudo de adición. Se interrumpió la corriente de nitrógeno. La solución de azida se añadió

gota a gota, para mantener la temperatura entre 230°C y 250°C, de modo que el diclorometano se eliminó por ebullición cuando se añadía la solución. La adición llevó 1 h 40 min. Se recogió un destilado en el receptor, que era una mezcla de diclorometano y dibutil carbitol. Periódicamente durante la adición, se cambió el receptor. El diclorometano se evaporó y el líquido que quedaba en el matraz se devolvía al recipiente de reacción. Después de completarse la adición, la temperatura se mantuvo a 240°C durante 30 min. Se retiró la manta de calentamiento. Al enfriar, se formó un precipitado cristalino. La solución enfriada se diluyó con éter (150 ml) y se agitó durante una noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter, luego con unas pocas gotas de MeOH, lo que eliminó algo del color oscuro. El sólido blanquecino resultante se secó a 60°C bajo vacío dando 6-acetamido-5-cloroisoquinolin-1-ona (3,1 g). Este material contenía un componente minoritario que no se separó en esta etapa.

- 10 Se calentó en un baño de aceite a 65°C con agitación una suspensión agitada de 6-acetamido-5-cloroisoquinolin-1-ona (1,4 g, 5,9 mmol) en HCl concentrado (50 ml). Después de 1 hora se obtuvo una solución transparente, y la reacción se completó por CLEM. La solución se enfrió y se evaporó casi hasta sequedad. Se evaporó el metanol del residuo para dejar la sal hidrocioruro como un sólido cristalino. La sal se disolvió en metanol y se trató con hidróxido de amonio en exceso para formar la base libre. La solución se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía en un sistema Combiflash, usando un gradiente de diclorometano/metanol de 2% a 10%. La fracción que eluyó segunda, mayoritaria, se recogió proporcionando el compuesto del epígrafe (883 mg, 72%).

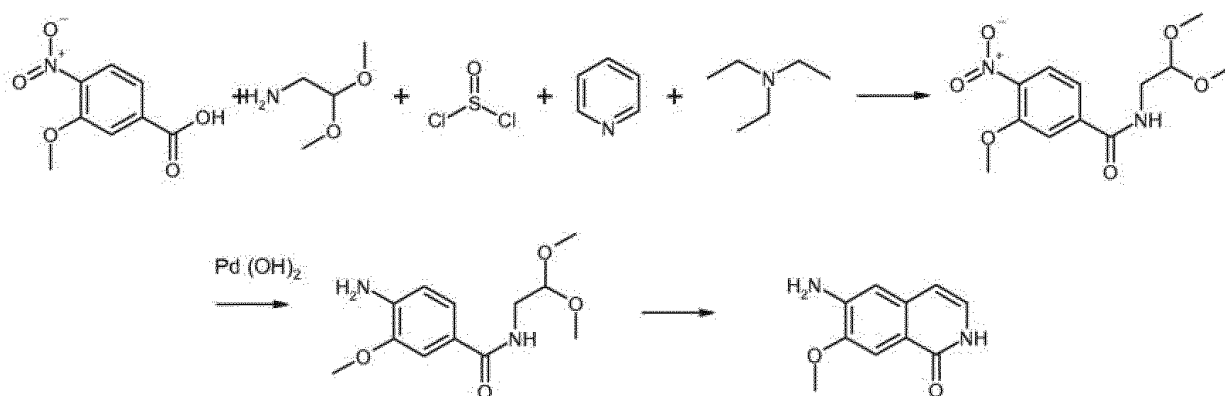
Se usaron procedimientos análogos para preparar los derivados 7-H, 7-bromo, 7-fluoro y 7-trifluorometilo usando materiales de partida disponibles comercialmente. Los análogos 7-ciano y 7-metoxi se prepararon por los siguientes métodos.

20 Ejemplo 3: Síntesis de 6-amino-7-ciano isoquinolin-1-ona



- Se cargó un vial de reacción con hidrocioruro de 7-bromo-6-aminoisoquinolona (203 mg, 0,74 mmol), $Zn(CN)_2$ (1,55 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0,37 mmol) en 1,5 ml de dimetilacetamida seca. El vial se selló y se calentó hasta 100°C durante 20 minutos en un microondas. La reacción se volvió a cargar con más $Pd(Ph_3P)_4$ (0,37 mmol) y se calentó durante otros 20 minutos. La reacción se diluyó entonces con NaOH acuoso 1N y los sólidos resultantes se aislaron por filtración (615 mg). El producto deseado estaba presente tanto en los sólidos como también en el filtrado. Los sólidos se purificaron por suspensión en dimetilacetamida, filtración para eliminar el material insoluble y cromatografía HPLC de fase inversa del filtrado proporcionando el producto deseado como un sólido blanco (62 mg, 46%). El filtrado acuoso anterior se neutralizó con HCl acuoso 1N y el producto bruto resultante se aisló por filtración (233 mg). Este material adicional se usó sin purificación posterior.

Ejemplo 4: Síntesis de 6-amino-7-metoxi isoquinolin-1-ona

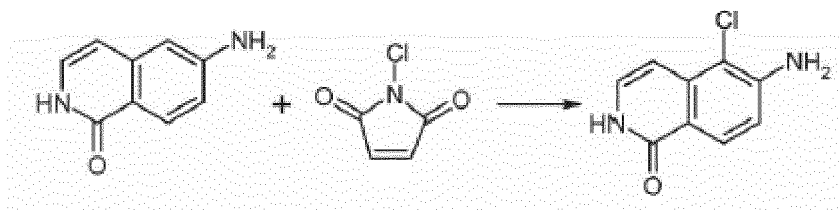


- A una solución de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (10,00 g, 50,72 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se añadió piridina (4,89 ml, 60,87 mmol) seguido de $SOCl_2$ (4,06 ml, 55,80 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos y luego se eliminaron los volátiles a vacío. El producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml) y se añadió mediante jeringa una solución de trietilamina (8,72 ml, 60,87 mmol) y aminoacetaldehído dimetil acetal (6,40 g, 60,87 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos luego se diluyó con CH_2Cl_2 (250 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 200 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró proporcionando el producto bruto (14,0 g) que se usó en la siguiente transformación como tal.

Se disolvió en MeOH (150 ml) una solución del compuesto nitro anterior (14,0 g) y Pd(OH)₂ al 20% sobre carbón (1,8 g). Se unió un globo lleno de hidrógeno y el sistema se purgó y evacuó (3x). La suspensión se dejó agitar durante 20 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el intermedio de anilina deseado como una espuma dorada (12,25 g, 98%). EM (EP+) m/e 255 [M+H]⁺.

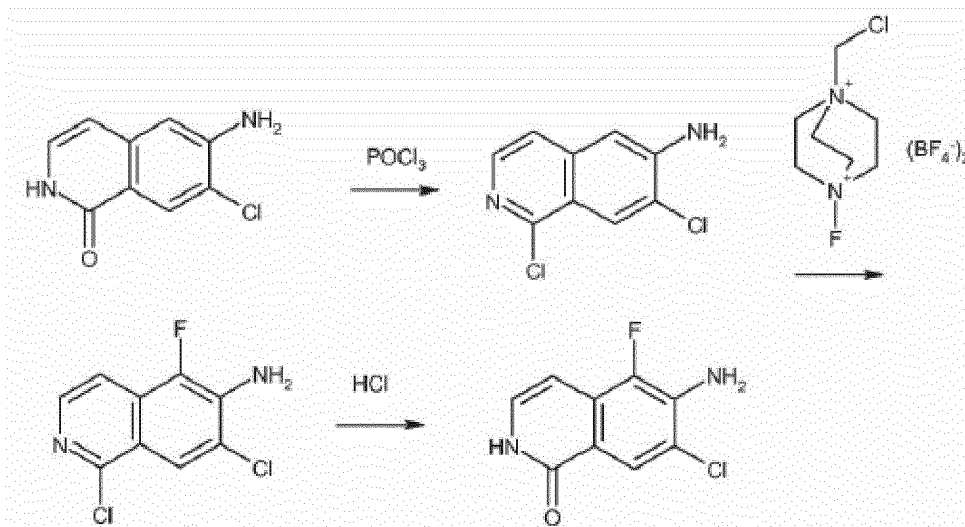
- 5 Se agitó a 100°C durante 1 h una solución de la anilina (11,00 g, 43,26 mmol) en H₂SO₄ concentrado (100 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se trató cuidadosamente con NaOH 6M hasta pH=10. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5x300 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró dando un sólido beige bruto que se purificó suspendiendo en CH₂Cl₂ (50 ml) y filtrando el sólido. El sólido se secó dando la 6-amino-7-metoxi-isoquinolin-1-ona deseada (1,55 g, 19%). EM (EP+) m/e 191 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 5: Síntesis de 6-amino-5-cloro isoquinolin-1-ona**



- 15 A una solución de 0,500 g (3,12 mmol) de 6-amino-2H-isoquinolin-1-ona en DMF (30 ml) se añadió 0,45 g (3,4 mol) de N-clorosuccinimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h luego se vertió sobre hielo y se agitó hasta que todo el hielo se había fundido, tiempo durante el cual precipitó un sólido en la solución. El sólido color castaño se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre una almohadilla de filtro proporcionando 0,50 g (82% de rendimiento) del compuesto del epígrafe. EM calculada para C₉H₈ClN₂O [M+H]⁺; 195,63. Encontrada: 195,23.

Ejemplo 6: Síntesis de 6-amino-7-cloro-5-fluoro-isoquinolin-1-ona



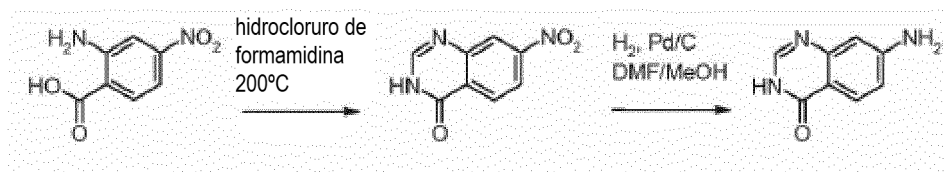
- 20 A 20,0 ml (215 mmol) de oxocloruro de fósforo, enfriado hasta 0°C, se añadieron 5,00 g (25,7 mmol) de 6-amino-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona en porciones. La mezcla se calentó hasta 100°C durante 3 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. Después de que todo el hielo se hubiera fundido el pH de la mezcla se ajustó a ligeramente alcalino mediante la adición lenta de solución acuosa al 10% de NaOH. Un sólido amarillo precipitó de la solución y se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, proporcionando 3,0 g (55%) de 1,7-dicloro-isoquinolin-6-ilamina. EM calculado para C₉H₇Cl₂N₂ [M+H]⁺: 214,08. Encontrado: 213,23 y 215,23.

- 30 A una solución de 2,62 g (12,3 mmol) de 1,7-dicloro-isoquinolin-6-ilamina en DMF (130 ml) se añadieron 5,5 g (15,5 mmol) de Selectfluor® como un sólido en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se vertió sobre hielo y se agitó hasta que se había fundido todo el hielo, tiempo durante el cual precipitó un sólido en la solución. El sólido pardo se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre la almohadilla del filtro proporcionando 1,0 g (60% en RMN de ¹H, 21%) de 1,7-dicloro-5-fluoro-isoquinolin-6-ilamina. EM calculado para C₉H₅Cl₂FN₂ [M]⁺: 231,05. Encontrado: 231,68.

Una mezcla de 1,0 g (4,3 mmol) del intermedio bruto anterior en 50 ml (100 mmol) de una solución 2N de ácido clorhídrico se calentó a 100°C durante 15 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El pH de la solución se

ajustó a ligeramente alcalino mediante la adición de solución al 10% de NaOH. Precipitó un sólido en la solución y se recogió por filtración y se secó sobre la almohadilla del filtro. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice ultrarrápida y usando un gradiente de 0-50% de MeCN a hexanos, proporcionando 0,15 g (16%) del compuesto del epígrafe. EM calculado para $C_9H_7ClFN_2O$ $[M+H]^+$: 213,62. Encontrado: 213,42.

5 Ejemplo 7: Síntesis de 7-aminoquinazolin-4-ona

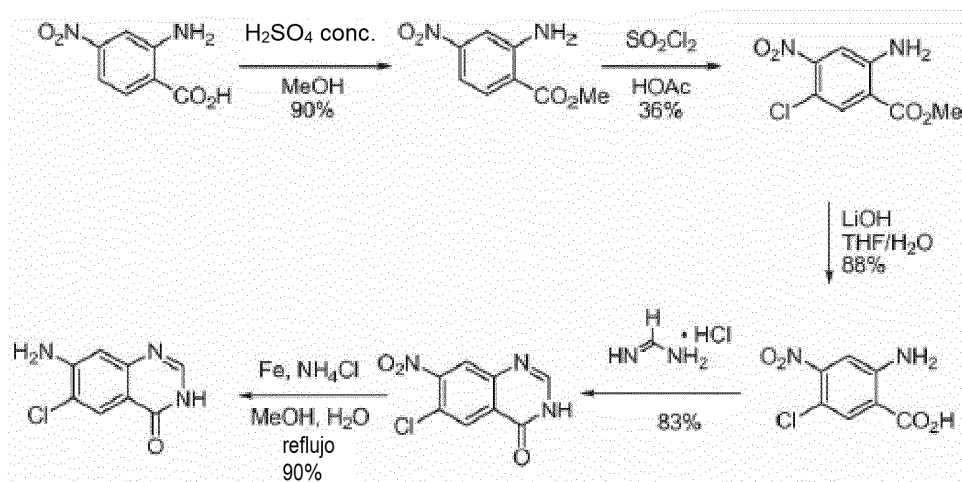


Se molieron juntos en un mortero y una mano de mortero para producir una mezcla fina e íntima ácido 4-nitroantranílico (10,0 g, 54,9 mmol) e hidrocloreuro de formamidina (6,63 g, 82,4 mmol). La mezcla se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se esparció uniformemente sobre la superficie. El matraz se colocó en un baño de aceite a 200°C. El sólido sufrió un cambio de color, y se apreció un destilado sobre los laterales del matraz, pero realmente no se fundió. Después de 30 minutos, el matraz se retiró del baño de calentamiento. Se añadió una solución 0,3M de hidróxido de sodio (150 ml) al matraz enfriado, se rompió la masa sólida negra con una espátula y se agitó durante 1 hora. El sólido se separó por filtración y se lavó con agua. Se descartó el filtrado. El sólido negro se suspendió en diclorometano/metanol (10:1) y se filtró a través de un tapón de sílice, eluyendo con el mismo disolvente hasta que no salió más producto. El material era una mancha por TLC, más la referencia de base negra, pero era poco soluble, de modo que fue necesario un gran volumen de disolvente.

El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo sólido se trituroó con un poco de metanol y se filtró dando 7-nitroquinazolin-4-ona (4,65 g, 44%).

Se sometió a hidrogenación sobre paladio al 10% sobre carbón (600 mg) en un agitador de Parr a 345 kPa (50 psi) una suspensión de 7-nitroquinazolinona (5,2 g, 22,7 mmol) en DMF (150 ml) y metanol, (100 ml). El material de partida se consumió en 3 horas pero la hidrogenación continuó durante 18 horas para garantizar la reacción completa. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, lavando con metanol/DMF 2:1 hasta que se eluyó todo el producto. El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo sólido se agitó con metanol (20 ml) durante 1 hora, se filtró, se lavó con metanol y se secó dando la amina bruta (3,88 g), que contenía un componente minoritario (aproximadamente 10%). El producto bruto se disolvió en HCl 2N (100 ml), con calentamiento, y la solución resultante se evaporó hasta sequedad dando la sal hidrocloreuro. La sal se disolvió en agua en ebullición (30 ml) y se añadió etanol (30 ml). El disolvente se redujo por ebullición hasta 50 ml. El hidrocloreuro cristalizó al enfriar. Los cristales se filtraron, se lavaron con un poco de etanol y se secaron dando la sal pura (3,02 g). La sal se disolvió en agua (30 ml) con calentamiento hasta 65°C en un baño de aceite. Se añadió hidróxido de amonio gota a gota, provocando la inmediata precipitación de la base libre. El matraz se enfrió en hielo, se filtraron los cristales, se lavaron con agua y se secaron dando el compuesto del epígrafe (2,35 g, 54%).

Ejemplo 8: Síntesis de 6-Cloro-7-aminoquinazolin-4-ona



Se añadieron metanol (500 ml) y H_2SO_4 concentrado (25 ml) a ácido 4-nitroantranílico (30,0 g, 165,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La solución resultante se concentró y se añadió $NaHCO_3$ saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces, 150 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con

agua (100 ml), y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron dando el metil éster (29,0 g, 90%) como un sólido naranja intenso.

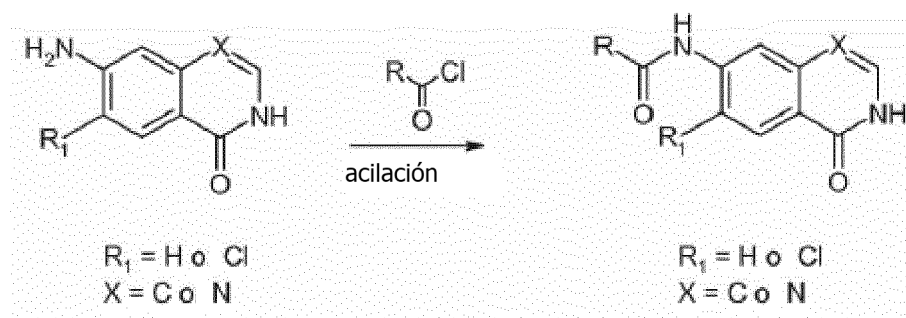
5 A una suspensión de éster metílico del ácido 4-nitroantranílico (16,5 g, 84 mmol) en ácido acético glacial (500 ml), se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (13,6 g, 0,1 mol) en ácido acético glacial (20 ml). La mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El espectro de RMN de ^1H del compuesto bruto reveló la formación de una mezcla de productos, a saber, el regioisómero deseado 5-cloro, y los subproductos de regioisómeros 3-cloro y el compuesto 3,5-diclorado. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente 30-100% hexanos/ CH_2Cl_2) proporcionando el éster metílico del ácido 5-cloro-4-nitroantranílico deseado (7,1 g, 36%) como un sólido amarillo pálido.

15 A una solución de éster metílico del ácido 5-cloro-4-nitroantranílico (10,0 g, 43 mmol) en THF (120 ml) se añadió LiOH (2,7 g, 65 mmol) disuelto en agua (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se acidificó hasta pH aproximadamente 4 con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces, 150 ml); Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron dando ácido 5-cloro-4-nitroantranílico (8,7 g, 88%) como un sólido naranja.

20 Una mezcla de ácido 5-cloro-4-nitroantranílico (8,7 g, 0,040 mol) y clorhidrato de formamidina (4,9 g, 60 mmol) se molió hasta un polvo fino e íntimo usando un mortero y su mano. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se sumergió en un baño de aceite mantenido a 205°C . Después de 40 min, el análisis de CLEM de la mezcla de reacción mostró correspondencia de masas con el producto. La mezcla de reacción se enfrió y el producto bruto se trituró en porciones y se lavó varias veces con NaHCO_3 saturado (300 ml) y agua (200 ml). El sólido se secó al aire y se trituró con una cantidad mínima de MeOH (20 ml) obteniendo 6-cloro-7-nitroquinazolin-4-ona (7,6 g, 83%) como un polvo color castaño.

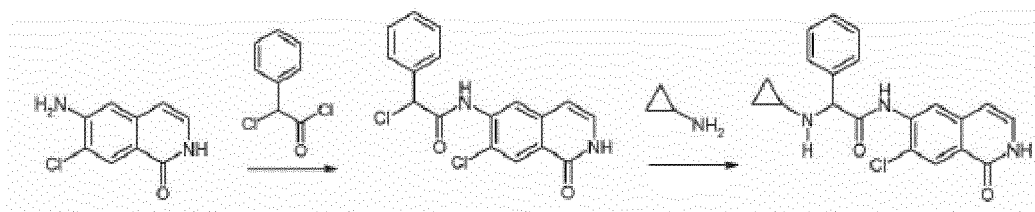
25 A una suspensión de 6-cloro-7-nitroquinazolin-4-ona (7,5 g, 33 mmol) en MeOH (250 ml) se añadió NH_4Cl (17,7 g, 0,33 mol) disuelto en agua (75 ml). Se añadió polvo de hierro (18,5 g, 330 mmol) y la suspensión se calentó a 65°C durante 2 h. La mezcla de reacción caliente se filtró sobre tierra de diatomeas y se lavó varias veces con THF (1 l) y metanol, (500 ml). El filtrado se concentró, se lavó con agua y se secó bajo vacío a 50°C proporcionando el compuesto del epigrafe (6,5 g, 90%) como un sólido marrón. IEP-EM m/z 196 [$\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 9: Síntesis paralela de amidas de Fórmula (I). Método 1.



35 Se acilaron intermedios de los Ejemplos 1-4 con una diversidad de cloruros de ácido como sigue: Se disolvieron cloruros de ácido en dimetilacetamida (DMA) para dar una solución 0,67 mM. Los intermedios amina se disolvieron en DMA para dar una solución 0,171 mM. Se transfirieron 150 microlitros (100 micromoles) de solución de cloruro de ácido a cada pocillo de una placa de microvaloración de pocillos profundos. Se añadieron a cada pocillo 350 microlitros (60 micromoles) de la solución de amina apropiada. La placa se selló y se colocó en un agitador durante 24 horas. Se añadió a cada pocillo depurador de amina ligado a sílice (aproximadamente 50 mg), y la placa se agitó durante 30 min. Se añadió a cada pocillo depurador de carbonato ligado a sílice (aproximadamente 125 mg), y las placas se agitaron durante otras 20 horas. Los contenidos de la placa se transfirieron a una placa de filtro y se filtraron en una placa de pocillos profundos nueva. El depurador se lavó con dos porciones de 400 microlitros de DMA. Se extrajeron alícuotas de cada pocillo para el análisis de CLEM. Las soluciones se evaporaron en un Genevac. Se valoró la pureza por UV a 240 nm. Las muestras por debajo de una pureza de 80% se purificaron por HPLC preparativa.

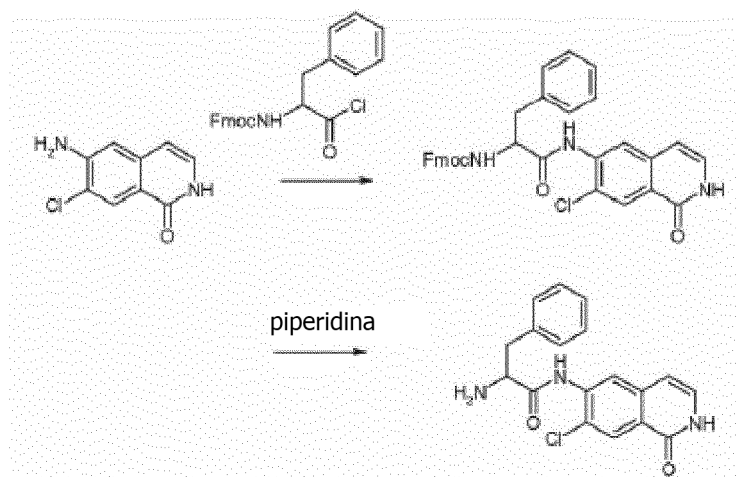
Ejemplo 10: Síntesis de N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclopropilamino-2-fenil-acetamida. Método 2.



Se disolvió 7-Cloro, 6-aminoisoquinolona (25 mg, 0,13 mmol) en DMF. Se añadió cloruro de 2-clorofenilacetilo (1,2 eq, 22 microlitros, 0,15 mmol) seguido de diisopropiletilamina (2 eq., 45 microlitros, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas en un bloque de reacción a 75°C. Esta mezcla bruta se llevó a la etapa siguiente sin purificación.

- 5 La mezcla de reacción de la etapa anterior se tomó como tal y se añadió un exceso de ciclopropilamina (100 microlitros, 11 eq.). La mezcla de reacción se agitó en un bloque de reacción durante 16 horas a 75°C. Esta mezcla de reacción bruta se purificó directamente como tal en una CL-EM preparativa. Se aisló N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclopropilamino-2-fenil-acetamida (21 mg, 0,05 mmol) como un sólido amorfo con un 40% de rendimiento. EP+=368.

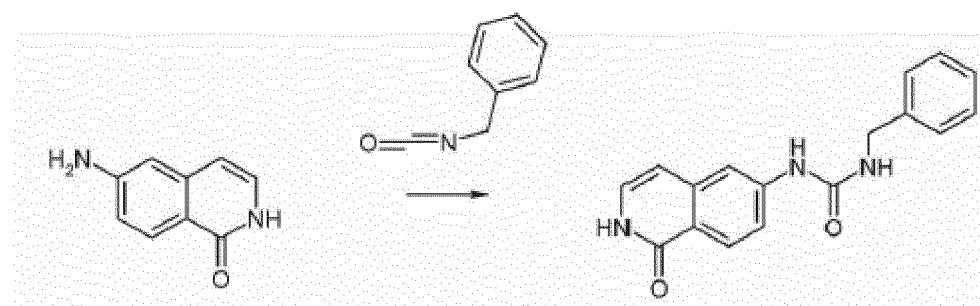
10 **Ejemplo 11: Síntesis de 2-amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-fenil-propionamida. Método 3.**



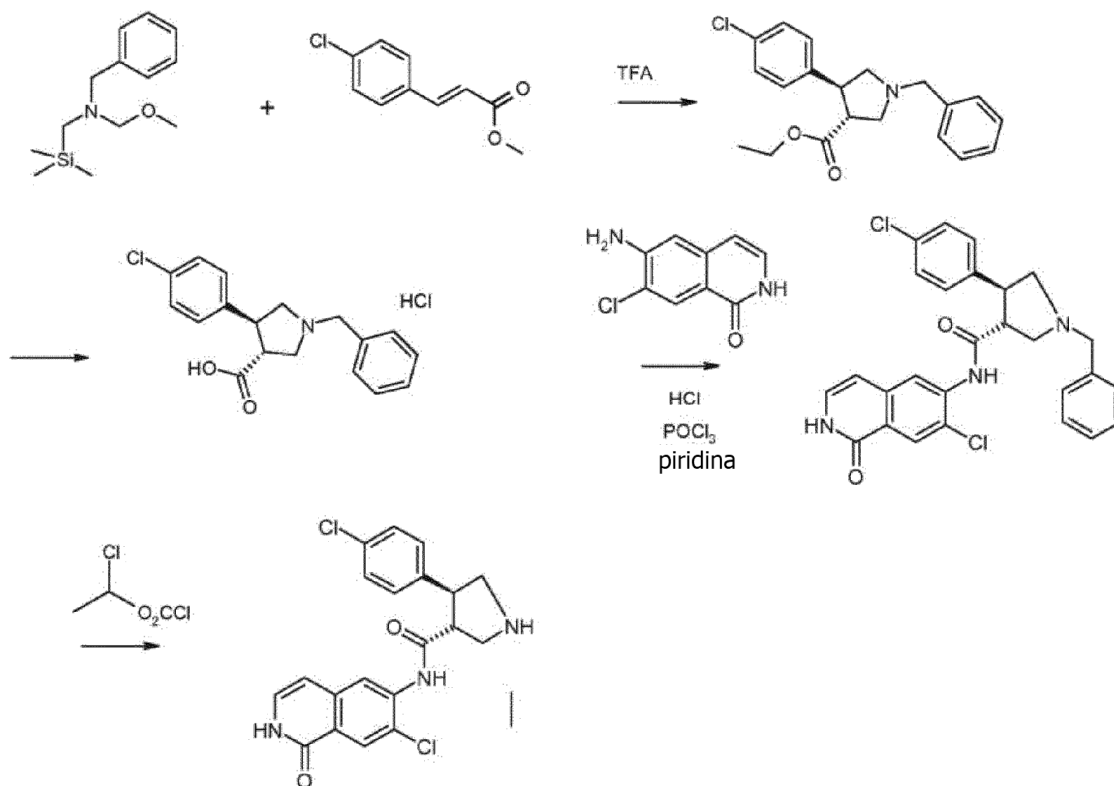
Se disolvieron en 3 ml de DMF 6-amino-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (0,2 mmol, 39 mg) y cloruro de L-Fmoc-2-amino-3-fenil-propionilo (0,2 mmol, 81 mg). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC-EM confirmó que el producto se había formado. El producto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (M+1) 565.

- 15 El producto bruto anterior en DMF se trató con piperidina (concentración total 5-10%), y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. El compuesto del epígrafe se obtuvo después de purificación por HPLC preparativa. EM (M+1) 342.

Ejemplo 12: Síntesis de 1-bencil-3-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-urea. Método 4.



- 20 Se disolvieron en 1 ml de DMA 6-amino-2H-isoquinolin-1-ona (0,2 mmol, 39 mg) e isocianato de bencil (0,2 mmol, 27 mg). La mezcla se dejó agitar a 60°C durante una noche. El producto se obtuvo por purificación por HPLC. EM (M+1) 294.

Ejemplo 13: Síntesis de (7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico

5 A una solución de bencil-metoximetil-trimetilsilanilmetil-amina (2,05 ml, 8,0 mmol) y éster metílico del ácido (E)-3-(4-cloro-fenil)-acrílico (1,57 g, 8,0 mmol) en diclorometano (16 ml) se añadió TFA (275 mg, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a 23°C durante 30 min, luego se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación del producto bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano hasta hexano:EtOAc 1:1) dio el éster etílico del ácido (trans)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico (2,11 g, 80%).

10 Se trató una solución del éster anterior (1,01 g, 2,94 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (5 ml) con una solución acuosa 6 M de NaOH (4,9 ml, 29,4 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se acidificó entonces hasta pH = 1 con HCl acuoso 6M, se extrajo con diclorometano, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró proporcionando ácido 1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico como la sal HCl (1,00 g, 97%).

15 A una solución del ácido anterior (1,06 g, 3,0 mmol) y 6-amino-5-cloroisoquinolin-1-ona (450 mg, 2,3 mmol) en piridina (5 ml) se añadió POCl₃ (320 µl, 3,5 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se trató con agua, se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró proporcionando (7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico (454 mg, 40%).

20 La N-bencil pirrolidina anterior (216 mg, 0,44 mmol) se disolvió en dicloroetano (5 ml) y se trató con cloroformato de alfa cloroetil (95 microlitros, 0,88 mmol) seguido de una esponja de protones (69 mg, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a 23°C durante 1 h luego se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró entonces a vacío, se diluyó con MeOH (10 ml), y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se concentró a vacío y luego se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el producto deseado como la sal TFA (88 mg, 40%) EM MH⁺ = 402,3

25 Los siguientes compuestos también se prepararon usando los métodos descritos en la sección de Métodos generales de síntesis y los ejemplos de síntesis anteriores. Los compuestos que no están dentro del ámbito de las reivindicaciones se considerarán como ejemplos de referencia.

ES 2 729 424 T3

Nombre	MH+
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-dimetilamino-2-fenil-acetamida	357
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	336
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(ciclohexilmetil-amino)-acetamida	349
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-fenil-acetamida	413
2-Bencilamino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida	419
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-tiomorfolin-4-il-propionamida	353
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-acetamida	383
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(2-tiofen-2-il-etilamino)-propionamida	377
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metilamino-2-fenil-acetamida	343
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(etil-metil-amino)-2-fenil-acetamida	371
(S)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-fenil-propionamida	343
(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-fenil-propionamida	343
(R)-2-Amino-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida	329
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclobutilamino-2-fenil-acetamida	383
N-(7-Chtoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(ciclopropilmetil-amino)-2-fenil-acetamida	383
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(3-etoxi-propilamino)-2-fenil-acetamida	415
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-fenil-acetamida	428
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-acetamida	351
2-(Adamantan-1-ilamino)-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida	387
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-acetamida	344
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-acetamida	344
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-acetamida	344
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(ciclohexil-metil-amino)-acetamida	349
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metilamino-propionamida	281
2-Dimetilamino-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida	246
2-(Ciclohexilmetil-amino)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida	314
2-Dimetilamino-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida	322

ES 2 729 424 T3

Nombre	MH+
Éster (7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ilcarbamoil)-fenil-metílico del ácido acético	372
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-acetamida	330
(R)-2-Amino-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida	294
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-cloro-fenil)-3-metil-butiramida	390
(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-carboxílico	340
N-(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenilsulfanil-nicotinamida	374
2-(3-Metoxi-fenil)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida	309
2-(4-Cloro-fenoxi)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-nicotinamida	393
2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida	358
Éster etílico del ácido N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-succinámico	289
(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico	271
(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico	368
2-(4-Cloro-fenoxi)-N-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida	330
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-benzamida	314
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida	314
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2,3,6-trifluoro-benzamida	354
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-5-fluoro-2-metil-benzamida	332
2-Cloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-nitro-benzamida	379
2-Bromo-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida	379
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida	332
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2,2-dimetil-propionamida	280
N-(7-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3,3-dimetil-butiramida	294
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenilsulfanil-nicotinamida	409
2,4-Dicloro-N-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida	369
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico	381
N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2,4,6-trifluoro-benzamida	354
(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico	368

Nombre	MH+
(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido piperidin-4-carboxílico	273
2-Bencilamino- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-acetamida	309
(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 1-bencil-piperidin-4-carboxílico	363
(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido piperidin-3-carboxílico	273
(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico	259
(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico	275
(<i>R</i>)-2-Amino- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-3-fenil-propionamida	309
(<i>S</i>)-2-Amino- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-3-fenil-propionamida	309
2-(Ciclohexilmetil-amino)- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-acetamida	315
2-Metilamino- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida	309
2-Amino- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida	295
2-Ciclopropilamino- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida	335
(<i>R</i>)-2-Amino- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-fenil-acetamida	295
(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido (<i>R</i>)-pirrolidin-2-carboxílico	259
(<i>R</i>)-2-Amino-3-metil- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-butiramida	261
2-(Ciclopropilmetil-amino)- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)-acetamida	273
<i>N</i> -(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-(2-tiofen-2-iletilamino)-acetamida	329
2-(Ciclohexil-metil-amino)- <i>N</i> -(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)-acetamida	315
<i>N</i> -(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-dimetilamino-2-fenil-acetamida	357
<i>N</i> -(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-ciclopropilamino-2-fenil-acetamida	369
(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido 2,5-dimetil-2 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico	284
2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-(4-fluoro-fenil)-propionamida	360
(<i>R</i>)-2-Amino-2-ciclohexil- <i>N</i> -(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida	300
(<i>R</i>)-2-Amino-2-(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-acetamida	362
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido (<i>R</i>)-pirrolidin-2-carboxílico	292
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-amida ácido (<i>S</i>)-pirrolidin-2-carboxílico	292
2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida	252

ES 2 729 424 T3

Nombre	MH+
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido piperidin-4-carboxílico	306
(R)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-(4-cloro-fenil)-propionamida	376
(R)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2- <i>p</i> -tolil-acetamida	342
(S)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-ciclohexil-propionamida	348
(R)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-ciclohexil-propionamida	348
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-2-amino-4,4-dimetil-pentanoico	322
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-2-amino-4,4-dimetil-pentanoico	322
2-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metanosulfonil-benzamida	411
2-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-morfolin-4-il-benzamida	418
(R)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-naftalen-2-il-propionamida	392
(R)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-naftalen-1-il-propionamida	392
(R)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-piridin-4-il-propionamida	343
2-Metil-2-metilamino- <i>N</i> -(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida	260
2-Amino-2-metil- <i>N</i> -(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida	246
(R)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metoxi-2-fenil-acetamida	343
(S)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metoxi-2-fenil-acetamida	343
3-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-propionamida	266
(R)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metil-butiramida	294
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propionamida	411
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-oxo-2-fenil-acetamida	327
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-piperidin-2-carboxílico	306
2- <i>terc</i> -Butilamino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-acetamida	308
(R)-2-Metoxi- <i>N</i> -(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida	339
(S)-2-metoxi- <i>N</i> -(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-acetamida	339
(R)-2-Amino-2-ciclohexil- <i>N</i> -(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-acetamida	330
(S)-2-Amino-2-ciclohexil- <i>N</i> -(7-metoxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-acetamida	330

ES 2 729 424 T3

Nombre	MH+
4-Bromo-2-cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida	413
2-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-5-metanosulfonil-benzamida	412
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-tetrahydro-furan-2-carboxílico	293
(S)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-acetamida	329
(R)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-acetamida	329
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-cianobenzamida	324
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-4-nitro-benzamida	358
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-nitro-2-trifluorometil-benzamida	412
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-morfolin-4-ilmetil-benzamida	398
(1-Oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico	286
(R)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-acetamida	334
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-2-amino-4-metil-pentanoico	308
(S)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-acetamida	334
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico	308
(S)-2-Amino- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metil-butiramida	294
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida	411
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-carboxílico	354
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-carboxílico	354
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico	320
Éster metílico del ácido (R)- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metil-succinámico	323
2-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-nitro-benzamida	378
2-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-5-nitro-benzamida	378
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-tetrahydro-furan-2-carboxílico	293
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-metilsulfanil-propionamida	297
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciano-acetamida	262

Nombre	MH+
2-Bromo- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metil-benzamida	392
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	307
Ácido <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-3-fenil-succinámico	371
Éster etílico del ácido <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-malonámico	309
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metilsulfanil-acetamida	283
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-pirrolidin-3-carboxílico	292
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-piperidin-3-carboxílico	306
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-piperidin-3-carboxílico	306
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metanosulfonil-acetamida	315
Ácido <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-malonámico	357
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-piperidin-2-carboxílico	306
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metanosulfonil-4-metil-piperidin-4-carboxílico	398
2-Cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-nitro-benzamida	378
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-4-metanosulfonil-benzamida	377
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico	292
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-amino-ciclohexanocarboxílico	320
Ácido 4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ilcarbamoyl)-ciclohexanocarboxílico	349
(R)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-isopropoxi-2-fenil-acetamida	371
(R)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenoxi-propionamida	343
(S)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenoxi-propionamida	343
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-fenil-piperidin-4-carboxílico	382
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-carboxílico	416
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-bencil-piperidin-4-carboxílico	396
(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (R)-piperidin-3-carboxílico	272
(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (S)-piperidin-3-carboxílico	272
(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico	286

ES 2 729 424 T3

Nombre	MH+
(R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-3-metil-butiramida	295
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido piperazin-2-carboxílico	307
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-metil-piperidin-4-carboxílico	320
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3S,4S)-3-metil-piperidin-4-carboxílico	306
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-fenil-piperidin-3-carboxílico	382
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,3S)-3-amino-ciclopentanocarboxílico	306
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico	321
(S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetamida	335
(R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-hidroxi-acetamida	335
(S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-propionamida	343
(R)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-hidroxi-2-fenil-propionamida	343
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,3S)-3-amino-ciclohexanocarboxílico	320
(7-Metoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,3S)-3-amino-ciclohexanocarboxílico	316
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3R,4S)-3-metil-piperidin-4-carboxílico	320
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-dimetilamino-ciclohexanocarboxílico	348
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido trans-3-amino-ciclobutanocarboxílico	292
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido cis-3-amino-ciclobutanocarboxílico	292
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-amino-1-(cis-4-cloro-fenil)-ciclohexanocarboxílico	430
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-amino-1-(trans-4-cloro-fenil)-ciclohexanocarboxílico	430
(S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-isopropilamino-acetamida	391
(S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-isopropilamino-acetamida	320
(S)-N-(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-ciclohexil-2-isopropilamino-acetamida	376
(1-Oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico	352
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1S,2S)-2-metil-4-oxo-ciclohexanocarboxílico	333

ES 2 729 424 T3

Nombre	MH+
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 3-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	368
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-isopropil-piperidin-4-carboxílico	348
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-piperidin-4-carboxílico	334
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-ciclohexil-piperidin-4-carboxílico	388
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-4-(piperazin-1-sulfonil)-benzamida	397
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-4-(piperazin-1-sulfonil)-benzamida	461
(R)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-acetamida	363
(R)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-acetamida	363
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2S,3R)-2-amino-3-metil-pentanoico	308
<i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-fenil-isobutiramida	341
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-bencil-piperidin-4-carboxílico	396
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	368
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico	386
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (3R,4S)-1,3-dimetil-piperidin-4-carboxílico	334
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 5-fenil-piperidin-3-carboxílico	382
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico	354
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico	354
4-(3-Amino-propano-1-sulfonil)-2-cloro- <i>N</i> -(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-benzamida	454
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-(3-bromo-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico	447
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico	402
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,5S,6R)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico	304
(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (1R,5S,6S)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico	304
(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-amida del ácido (trans)-4-(3-bromo-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico	448
(R)- <i>N</i> -(7-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-propionamida	377

Nombre	MH+
(R)-N-(6-Cloro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-propionamida	378
(R)-2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-N-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-il)-propionamida	344
(7-Bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico	365
(7-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico	304
(7-Ciano-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico	311
(7-Bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	413
(7-Bromo-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-(4-cloro fenil)-pirrolidin-3-carboxílico	447
(5-Cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	369
(7-Cloro-5-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (trans)-4-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	386

VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Ensayo molecular:

5 Se midió la actividad de ROCKII (1-543) cinasa usado reactivo de detección Cambrex PKLight ATP, una tecnología de ensayo homogénea que usa luciferina-luciferasa para cuantificar ATP residual. El ensayo se llevó a cabo en placas de microvaloración de superficie no adherente, blancas, de bajo volumen de 384 pocillos (Corning). El tampón de ensayo fue HEPES 25 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, KCl 50 mM, BSA al 0,2%, CHAPS al 0,01%, Na₃VO₄ 100 μM y DTT 0,5 mM. Los compuestos de prueba, disueltos en DMSO puro a 500 μg/ml, se diluyeron en serie para determinar la respuesta a la dosis para una concentración de partida final de 3 μg/ml en DMSO al 1% de tampón de ensayo. Se diluyó ROCKII (1-543) (62,408Da) en tampón de ensayo hasta una concentración final de 7,5 nM en un volumen total de 15 μl.

15 Los controles positivos fueron mezclas de reacción que no contenían compuesto de ensayo; los controles negativos (blancos) fueron mezclas de reacción que no contenían cinasa. Después de 15 minutos de preincubación de los compuestos de prueba con la cinasa, se añadió una mezcla de ATP y sustrato peptídico (AKRRRLSSLRA) en tampón de ensayo a cada pocillo a una concentración final de 750 nM de ATP y 500 nM de péptido, respectivamente. Después de 90 minutos de incubación de la reacción de la cinasa a una temperatura de 28°C, se añadieron a cada pocillo 10 μl de reactivo de detección PKLight ATP (calentado hasta temperatura ambiente previamente). La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante otros 15 minutos y luego se leyó en un instrumento Analyst en modo luminiscencia. Los experimentos de respuesta a la dosis de cada compuesto de prueba se llevaron a cabo por cuadruplicado. Los valores de CI₅₀ de los compuestos de prueba representan la respuesta al 50% del control positivo a partir de la curva de dosis-respuesta.

20 Los compuestos preferidos tienen una CI₅₀ < 1μM en este ensayo.

Se evaluaron compuestos seleccionados en un ensayo de tejido de Anillos de Aorta de Rata:

Ensayo de tejido de Anillos de Aorta de Rata

25 Se diseccionaron segmentos de aorta torácica de rata de ratas Sprague Dawley limpios de exceso de tejido conectivo, y se cortaron en anillos de 3-4 mm en una placa Petri llena con PBS a 4°C, que contenía NaCl 118 mM; KCl 4,7 mM; CaCl₂ 1,6 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; MgCl₂ 1,2 mM; Dextrosa 10,0 mM; NaHCO₃ 25 mM; NaEDTA 0,02 mM; pH 7,25, y se mantuvieron en hielo antes de la disección. Los anillos se suspendieron en un dispositivo transductor de fuerza y se colocaron en baños de tejidos con control de temperatura a 37°C que contenían PBS que se oxigenaba constantemente con O₂ al 95% y CO₂ 5%. La fuerza isométrica se midió continuamente y los datos se recogieron por un sistema de adquisición digital. Los anillos se colocaron bajo una carga previa de 2,5 g de fuerza durante un período de equilibrado de 1 hora que servía como fuerza basal. Los anillos se contrajeron con KCl 50 mM para obtener el máximo nivel de contracción para normalización. Después de un período de lavado de 30 minutos, los anillos se precontrajeron con fenilamina 10⁻⁶M y se relajaron con una dosis de gran tamaño inyectada rápidamente de acetilcolina 10⁻⁷ M para verificar la integridad del endotelio. Después de un segundo período de lavado de 30 minutos, se precontrajeron los anillos una segunda vez con fenilamina 10⁻⁶ M y se relajaron con una dosis de gran tamaño

inyectada rápidamente de acetilcolina 10^{-7} M y se dejó estabilizar la contracción. Se probó una respuesta a dosis acumulada de inhibidor de Rho-cinasa en un vehículo DMSO a una dilución de 1:1000 usando intervalos semilogarítmicos. Después de cada dosis de inhibidor se dejó estabilizar la respuesta antes de la adición de la siguiente dosis. Después de la respuesta a la dosis acumulada con inhibidor, se lavaron los tejidos 3 veces en PBS y se dejaron equilibrar a tensión de reposo. Se llevó a cabo una segunda contracción con KCl como antes para verificar la viabilidad del tejido. Después de esta, se administró una segunda contracción con fenilefrina y la dosis de gran tamaño de acetilcolina para verificar la integridad del endotelio después de probar el inhibidor. Los efectos de los inhibidores de Rho cinasa de expresaron como una relajación porcentual de la contracción inducida por fenilefrina a cada dosis. La CI_{50} para cada inhibidor se determinó a partir de la concentración que produjo una relajación del 50% de la contracción inducida por fenilefrina. Los datos para cada inhibidor representan la media de cuatro segmentos diferentes de cuatro ratas diferentes.

Los compuestos preferidos tienen una $CI_{50} < 10 \mu\text{M}$ en este ensayo.

MÉTODOS DE USO TERAPÉUTICO

De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos métodos de uso de compuestos de la fórmula (I). Los compuestos descritos aquí inhiben de forma eficaz Rho cinasa. La inhibición de Rho cinasa es un medio atractivo para prevenir y tratar una diversidad de enfermedades cardiovasculares o afecciones asociadas con la activación de Rho cinasa. Así, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones que se describen en la sección de antecedentes, incluyendo las siguientes afecciones y enfermedades: hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina, disfunción eréctil, enfermedad renal y fallo orgánico. Como se describe en la sección de antecedentes, los compuestos de la invención también serán útiles para tratar enfermedades o afecciones asociadas con hiperreactividad del músculo liso o con Rho cinasa activada bajo otras afecciones patofisiológicas. Estas enfermedades incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, asma, glaucoma, cáncer, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal y dolor neuropático.

Estos trastornos se han caracterizado bien en el ser humano, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse por composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Para uso terapéutico, los compuestos de la invención pueden administrarse mediante una composición farmacéutica en cualquier forma de dosificación farmacéutica convencional en cualquier modo convencional. Formas de dosificación convencionales incluyen típicamente un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la forma de dosificación particular seleccionada. Vías de administración incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasinoval, por infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica o por inhalación. Los modos de administración preferidos son el oral e intravenoso.

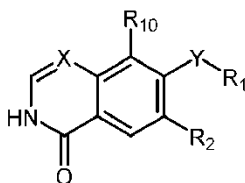
Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes que potencian la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de composiciones farmacéuticas que contienen los mismos en determinadas formas de realización, proporcionan mayor disolución o dispersión, aumentan la actividad inhibitoria, proporcionan una terapia adyuvante, y similares, incluyendo otros ingredientes activos. En una forma de realización, por ejemplo, pueden administrarse varios compuestos de la presente invención. De forma ventajosa, tales terapias de combinación utilizan menores dosis de los agentes terapéuticos convencionales, evitando de este modo posible toxicidad y efectos secundarios adversos incurridos cuando se usan estos agentes como monoterapia. Compuestos de la invención pueden combinarse físicamente con los agentes terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una única composición farmacéutica. Ventajosamente, los compuestos pueden administrarse juntos en una única forma de dosificación. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones de compuestos contienen al menos aproximadamente 5%, pero más preferiblemente al menos aproximadamente 20%, de un compuesto de fórmula (I) (p/p) o una combinación del mismo. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y está dentro del campo de los expertos en la técnica. De forma alternativa, los compuestos de la presente invención y los agentes terapéuticos convencionales u otros adyuvantes pueden administrarse por separado (bien en serie o en paralelo). La dosificación por separado permite una mayor flexibilidad en la pauta terapéutica de administración.

Como se ha citado antes, las formas de dosificación de los compuestos de la presente invención pueden incluir vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos habituales en la técnica y adecuados a la forma de dosificación. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, sustancias tampón, agua, sales o electrolitos y sustancias basadas en celulosa. Formas de dosificación preferidas incluyen comprimido, cápsula, comprimido oblongo, líquido, solución, suspensión, emulsión, tableta, jarabe, polvo reconstituible, gránulo, supositorio y parche transdérmico. Los niveles de dosificación y requerimientos para los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por los expertos habituales en la técnica a partir de métodos y técnicas disponibles adecuadas para un paciente particular. En algunas formas de realización, los niveles de dosificación varían de aproximadamente 1-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. Aunque puede ser suficiente una dosis por día, pueden administrarse hasta 5 dosis por día. Para dosis orales, puede requerirse hasta 2000 mg/día. Como apreciará el experto, pueden requerirse dosis menores o

mayores dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, dosificaciones específicas y pautas de tratamiento dependerán de factores tales como el perfil de salud general del paciente, la gravedad y curso del trastorno del paciente o disposición al mismo, y el criterio del médico encargado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde:

- 5 R₁ se elige de ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, tienilmetilo, piperidinilo, pirrolidinilo, -CH₂Sfenilo y -CH(R₃)N(R₄)(R₅);
- R₂ se elige de H, Br y Cl;
- R₃ se elige de H, fenilo, alquilo C₁₋₆, bencilo y feniletilo;
- R₄ se elige de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, cicloalquil C₃₋₇metilo, bencilo, tieniletilo y tetrahidropiran-4-ilmetilo;
- 10 y R₅ se elige de H y metilo;
- o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están conectados pueden formar un grupo piperidina;
- R₁₀ es H;
- X es CH;
- Y es -NHC(O)-;
- 15 donde cada grupo ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, tienilmetilo, piperidinilo y pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, fenilo, pirimidilo, piridilo, morfolinilo, bencilo, feniloxi, feniltio, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ o un grupo C(O)alquilo C₁₋₆;
- 20 donde cada grupo fenilo, bencilo, pirimidilo y piridilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -OH, -CF₃, -OCF₃, y amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ o un grupo C(O)alquilo C₁₋₆;
- o un tautómero del mismo o una sal del mismo, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 3. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.
4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o un tautómero o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de glaucoma.
5. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o un tautómero o una sal del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma.