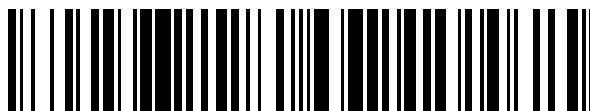


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 923**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2015 PCT/CN2015/077045**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15165341**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2015 E 15786613 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3138843**

54 Título: **Derivados de isoquinolinsulfonilo como inhibidores de RHO quinasa**

30 Prioridad:

28.04.2014 CN 201410174893
16.04.2015 CN 201510182758

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2020

73 Titular/es:

CHINA RESOURCES PHARMACEUTICAL HOLDINGS COMPANY LIMITED (100.0%)
Building No.7, Courtyard No.2, North Third Ring Middle Road, Chaoyang District
Beijing 100018, CN

72 Inventor/es:

WU, LINGYUN;
YAO, YUANSHAN;
CHEN, ZHAOGUO y
CHEN, SHUHUI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 774 923 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoquinolinsulfonilo como inhibidores de RHO quinasa

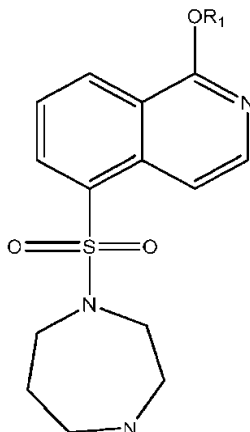
Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a derivados de isoquinolinsulfonamida y sus composiciones farmacéuticas como inhibidores de RHO. Específicamente, esta invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, como inhibidores de RHO.

Antecedentes de la invención

10 El fasudil, como inhibidor de RHO quinasa, puede suavizar la contracción de los vasos sanguíneos mediante la reducción de la fosforilación de la cadena ligera de miosina, reducir la tensión de las células endoteliales, mejorar la microcirculación de la sangre en el cerebro y evitar la aparición o el agravamiento del síndrome del robo. Al mismo tiempo, el fasudil puede antagonizar el efecto de citoquinas proinflamatorias, proteger a las neuronas frente a diversas formas de muerte celular y estimular la regeneración de los nervios. Existen pruebas que apoyan el papel del clorhidrato de fasudil en la estimulación de la recuperación de función nervioso y la reducción de la proporción de discapacidad en la clínica. Debido al limitado acceso a los servicios de salud y al nivel de concienciación de la enfermedad en las áreas rurales chinas, no puede lograrse un tratamiento ultratemprano de la trombolisis en la mayoría de los pacientes. Para los pacientes que se encuentran más allá de la ventana de trombolisis, existen opciones de tratamiento médico limitadas para reducir aún más el avance de la enfermedad y reconstruir la circulación sanguínea local. El fasudil produce efectos sobre ambos aspectos, y puede ofrecer unos efectos neuroprotectores y terapéuticos significativos sobre la enfermedad cerebrovascular isquémica. Este estudio del fasudil y sus análogos puede tener un impacto clínico significativo para reducir la tasa de discapacidad y mejorar la calidad de vida en pacientes con ictus.

20 El documento WO2004106325 describe una serie de compuestos de fórmula general (B-I) que pertenecen al profármaco del fasudil.



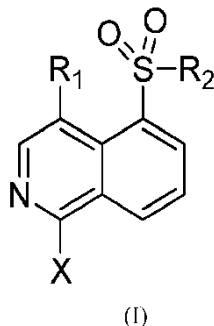
(B-I)

25 El documento US 2005/0272751 A1 describe compuestos de piperidina sustituida. El documento US 2009/0048223 A1 describe compuestos de sulfonamida. C. E. Allen *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 21 (2013), 5707-5724 describen diazaspirociclos sustituidos con heteroarilo. Luo *et al.*, *PNAS*, vol. 109, n.º 8, pp. 286-2865 indican que el inhibidor de STK33 quinasa BRD-8899 no produce ningún efecto sobre la viabilidad de células del cáncer dependiente de KRAS.

30 A pesar de que estos compuestos de la técnica anterior pueden usarse como inhibidores de RHO quinasa, puede mejorarse su actividad, solubilidad, farmacocinética y otros aspectos de la actuación de los compuestos mencionados.

Sumario de la invención

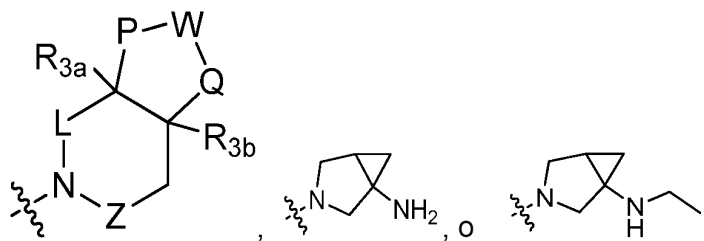
La presente invención se define en y por las reivindicaciones adjuntas. Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



5 en la que,

R₁, X se seleccionan, por separado e independientemente, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, y N,N-di(alquil C₁₋₃)amino, en los que el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R₀₁, R₀₁ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, t NH₂, el número de R₀₁ es 1, 2 o 3;

R₂ es



10

W es N(R_{w1}) o C(R_{w2})(R_{w3});

L, Z se seleccionan, por separado e independientemente, del grupo que consiste en un enlace sencillo y C(R_{z1})(R_{z2});

P es (CH₂)_{q1};

Q es (CH₂)_{q2};

15 y bien:

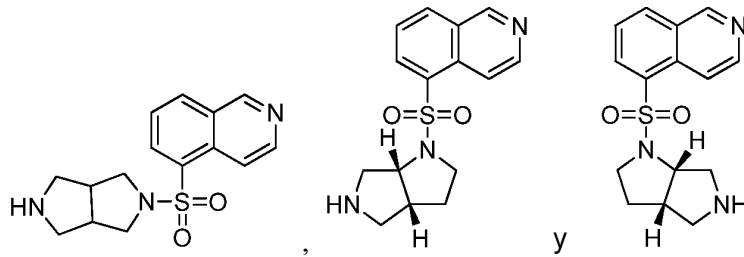
(A) q₁ se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y q₂ se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4; o bien

(B) q₁ se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4; y q₂ se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

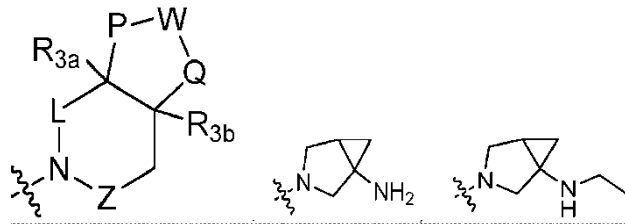
20 R_{3a}, R_{3b}, R_{w1}, R_{w2}, R_{w3}, R_{z1}, R_{z2} se seleccionan, por separado e independientemente, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, y N,N-di(alquil C₁₋₃)amino, en los que el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R₀₁;

R₀₁ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH₂, el número de R₀₁ es 1, 2 o 3;

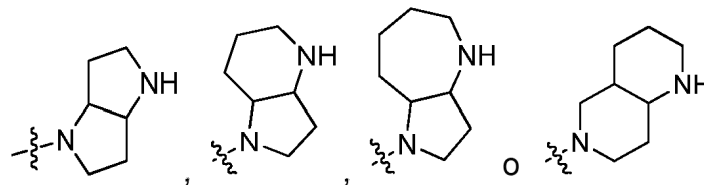
el compuesto de fórmula (I) no es:



En cierta realización de esta invención, R₂ es



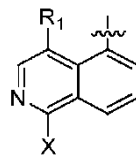
5



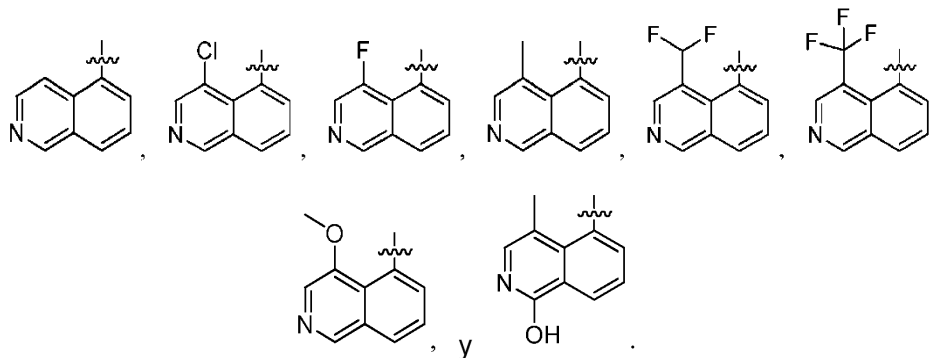
en la que L, Z, P, Q, W, R_{3a}, R_{3b}, R_{w1}, R_{w2}, R_{w3}, R_{z1}, R_{z2} y R₀₁ son como se define en la reivindicación 1, y q₁ se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y q₂ se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4.

En cierta realización de esta invención, el mencionado R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, y metoxilo; X se selecciona del grupo que consiste en H y OH.

10 En cierta realización de esta invención, el mencionado resto de

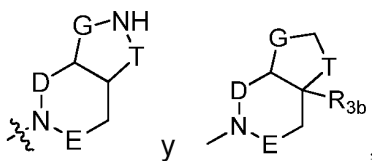


se selecciona del grupo que consiste en:



15

En cierta realización de esta invención, en el mencionado compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el mencionado R₂ se selecciona del grupo que consiste en



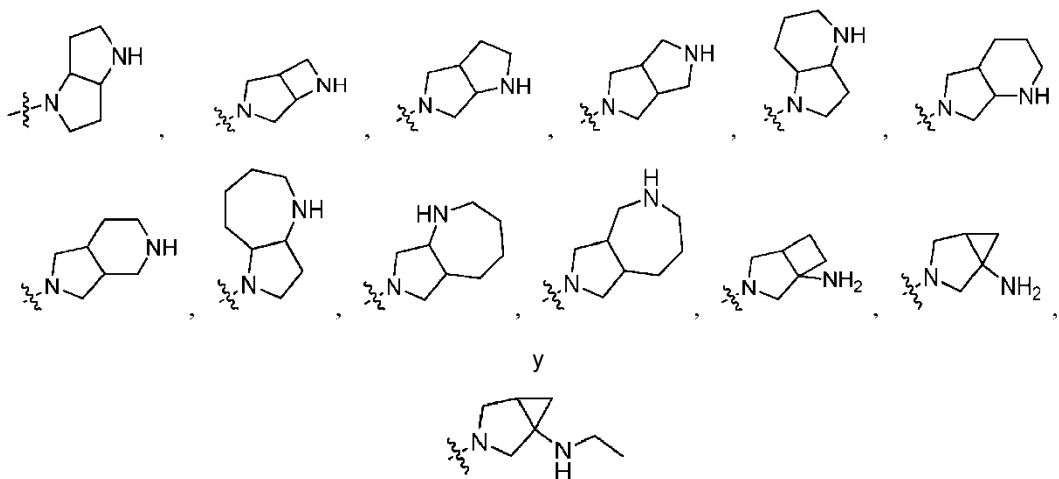
- 5 en las que uno de D y E es un enlace sencillo, y el otro es metileno; G se selecciona de (CH₂)_g; T se selecciona de (CH₂)_t; y bien: (A) g se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4, y t se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4; o bien (B) g se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, y t se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4.

En cierta realización de esta invención, g se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4, y t se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4.

- 10 En cierta realización de esta invención, el mencionado g se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, y t se selecciona del grupo que consiste en 0 y 1.

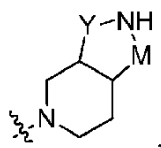
En cierta realización de esta invención, el mencionado R_{3b} se selecciona de NH₂.

En cierta realización de esta invención, el mencionado R₂ se selecciona del grupo que consiste en



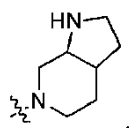
15

En cierta realización de esta invención, el mencionado R₂ se selecciona de

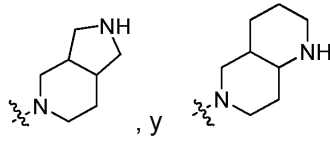


- 20 en la que Y se selecciona de (CH₂)_y; M se selecciona de (CH₂)_m; y bien (A) y se selecciona del grupo que consiste en 1, 2 y 3; y m se selecciona del grupo que consiste en 0 y 1; o bien (B) y se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3; y m es 1. En ciertas realizaciones, y se selecciona del grupo que consiste en 1, 2 y 3; y m se selecciona del grupo que consiste en 0 y 1.

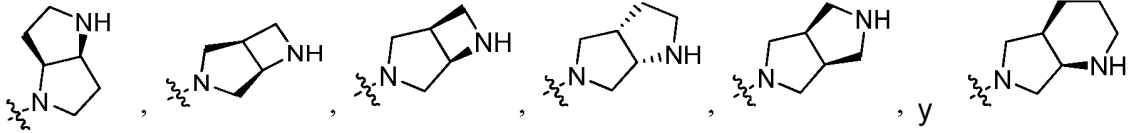
En cierta realización de esta invención, el mencionado R₂ se selecciona del grupo que consiste en



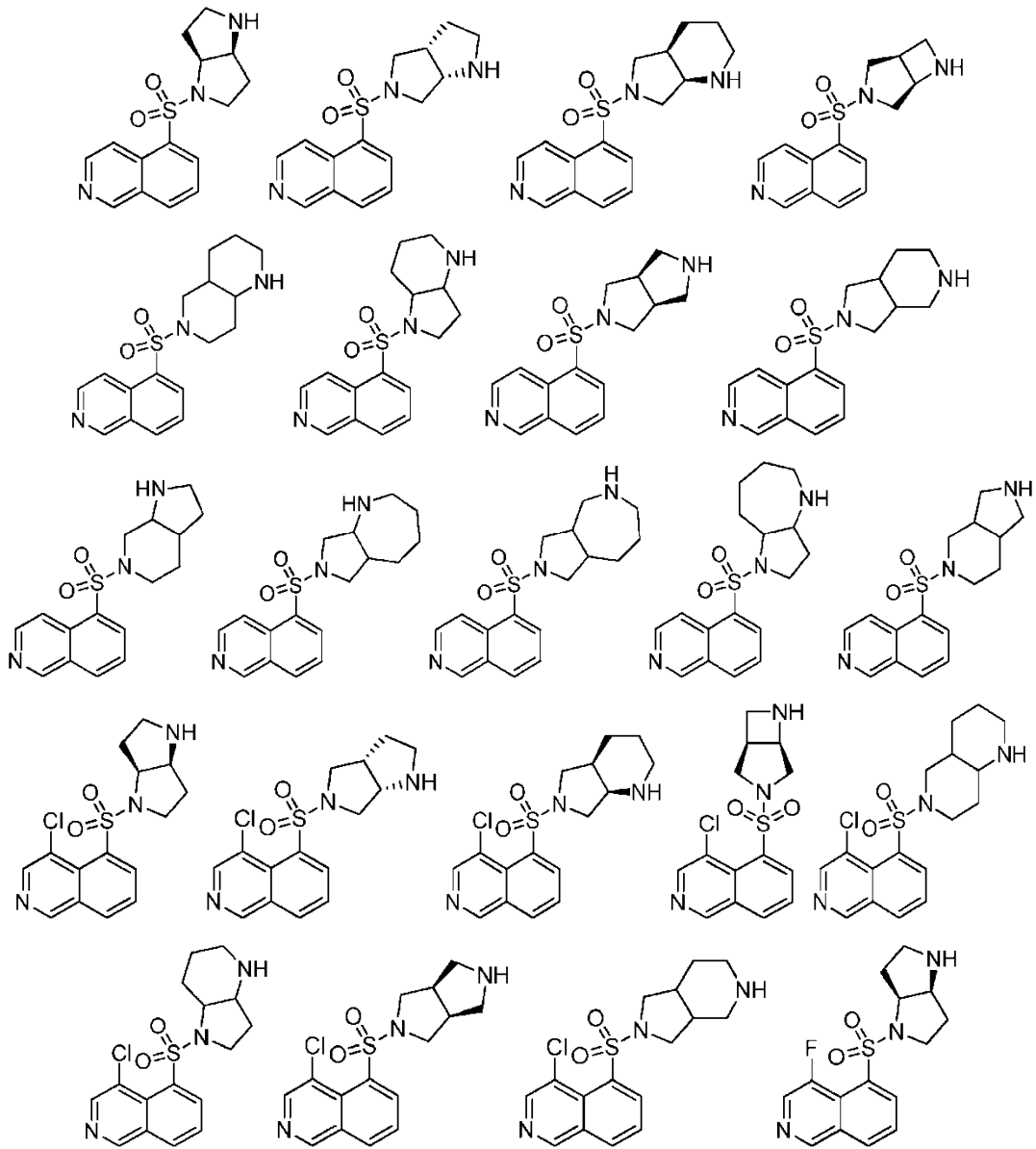
25

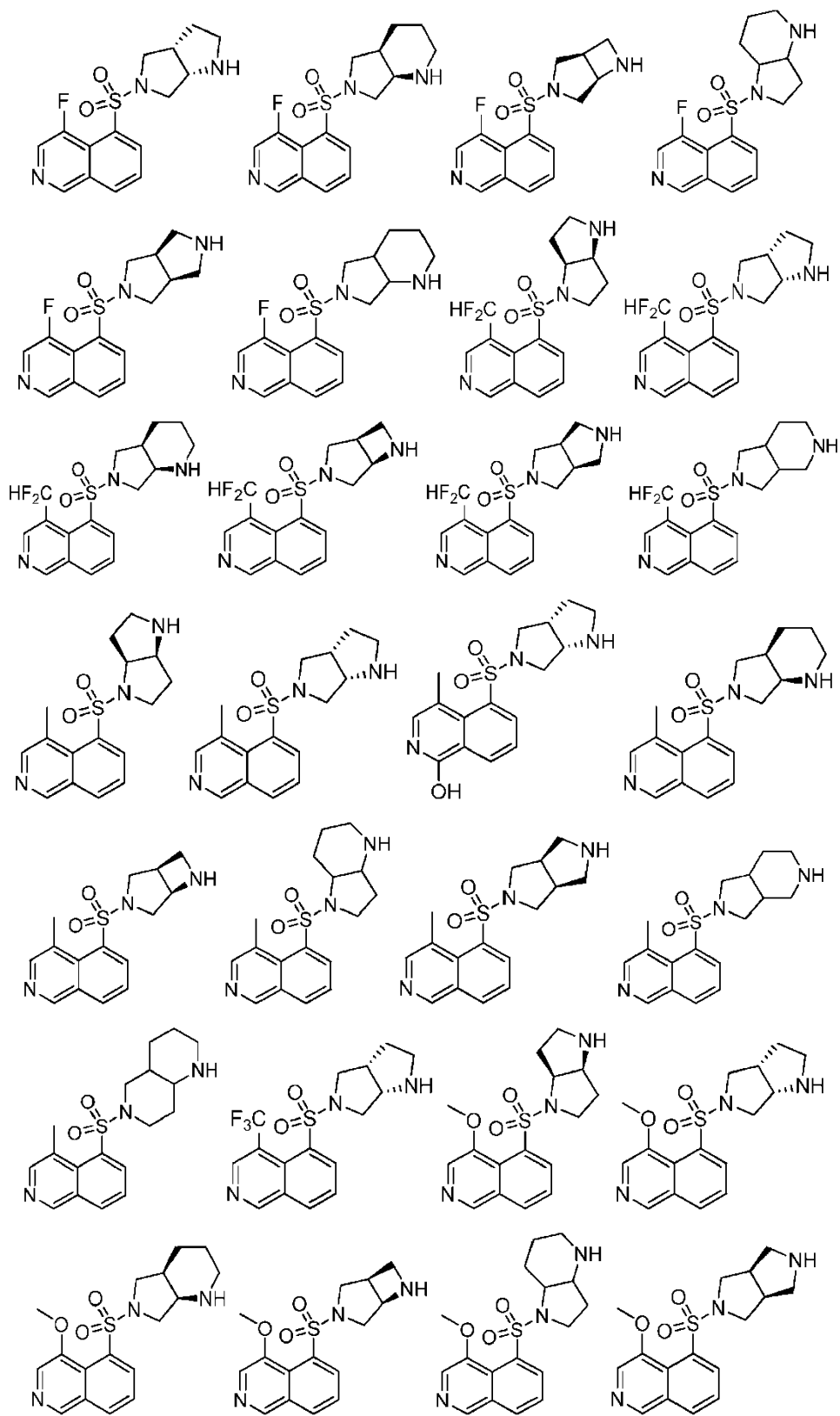


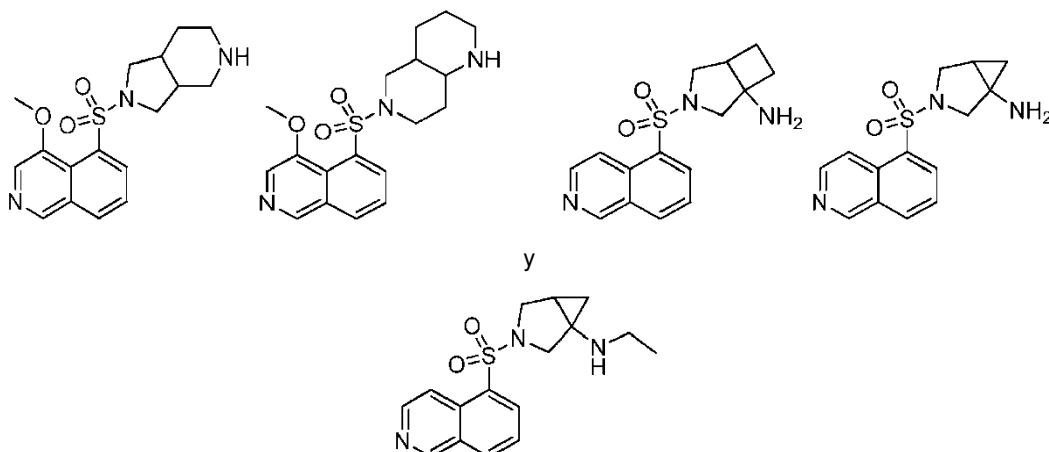
En cierta realización de esta invención, el mencionado R₂ se selecciona del grupo que consiste en



En cierta realización de esta invención, el mencionado compuesto se selecciona del grupo que consiste en:







5 Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del mencionado compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar el mencionado compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades provocadas por la vasoconstricción, en las que dichas enfermedades incluyen embolia cerebral, isquemia cerebral, lesión cerebral, insuficiencia vertebrobasilar, angioespasmo cerebral provocado por una hemorragia subaracnoidea, angina, glaucoma, hipertensión, fibrosis.

15 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados, dentro del alcance del criterio médico, para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones en correspondencia con una proporción de beneficio/riesgo razonable.

20 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal de un compuesto de la invención que se prepara a partir de una base o un ácido relativamente no tóxico del compuesto de la invención que tiene sustituyentes concretos. Cuando el compuesto de la invención contiene un grupo funcional relativamente ácido, puede obtenerse una sal de adición de bases poniendo en contacto una forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de una base deseada, en forma pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio, o sales similares. Cuando el compuesto de la invención contiene un grupo funcional relativamente básico, pueden obtenerse una sal de adición de ácidos poniendo en contacto una forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de un ácido deseado, en forma pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos, que incluye ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, carbonhídrico, fosfórico, fosforhídrico, difosforhídrico, sulfúrico, sulfurhídrico, yodhídrico o fosforoso, y similares; así como sales de ácidos orgánicos, que incluyen ácido acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico o similares; y también sales de aminoácidos (tales como arginato y similares), y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido glucurónico y similares (véase, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la invención contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten convertir los compuestos en sus sales de adición de bases o de ácidos.

35 La forma neutra del compuesto preferiblemente se regenera poniendo en contacto la sal con una base o un ácido, y después aislando los compuestos de origen de la manera convencional. La forma de origen del compuesto se diferencia de sus diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

40 Tal como se emplea en la presente, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos de la invención, en los que el compuesto de origen se modifica preparando una sal con un ácido o una base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de ácido 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxi-etansulfónico, acético, ascórbico, bencensulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etandisulfónico, etansulfónico, fumárico,

glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, ácidos de hidroxilo, ácido hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, y toluensulfónico.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de origen que contiene un resto básico o ácido por medio de métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de
10 ambos; en general, se prefiere un medio no acuoso, tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, o similares.

Además de las formas salinas, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente sufren cambios químicos con facilidad bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *in vivo*.

- 15 Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas o en formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas, y todas se incluyen en el alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la invención pueden poseer átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; todos los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están incluidos dentro
20 del alcance de la presente invención.

Las representaciones gráficas de los compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros empleados en la presente se extraen de Maehr, J. Chem. Ed., 1985, 62:114-120. Se emplean cuñas macizas y rayadas para indicar la configuración absoluta de un estereocentro, a menos que se indique lo contrario. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría
25 geométrica, y a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos *E* y *Z*. De modo similar, se incluyen todas las formas tautómeras.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas concretas. La invención contempla todos estos compuestos, que incluyen los *cis*- y *trans*-isómeros, (-)- y (+)-enantiómeros, (*R*)- y (*S*)-enantiómeros, diastereómeros, (*D*)-isómeros, (*L*)-isómeros, sus mezclas racémicas y otras mezclas de estos, tales como mezclas enantiomérica o diastereoméricamente enriquecidas, y todas estas mezclas se incluyen en el alcance
30 de la invención. Otros átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como sus mezclas, se incluyan en esta invención.

Los (*R*)- y (*S*)-isómeros y *D*- y *L*-isómeros ópticamente activos puede prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, u otras técnicas convencionales. Si se desea un enantiómero concreto de un compuesto de la presente invención, este puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivatización con un auxiliar quiral, y la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (tal como un grupo amino) o un grupo funcional ácido (tal como un grupo carboxilo), pueden formarse sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros mediante medios
40 generales conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de los enantiómeros y diastereómeros se logra con frecuencia mediante una cromatografía empleando fases quirales estacionarias, opcionalmente en combinación con una derivatización química (por ejemplo, formación de carbamatos a partir de aminas).

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, tanto si no radiactivos como si no lo son, pretenden estar incluidos dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "vehículo o portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier medio de formulación o vehículo que es capaz de transportar una cantidad eficaz de un agente activo de la invención sin efectos secundarios tóxicos a un hospedante o paciente. Los vehículos representativos incluyen agua, aceites vegetales y minerales, bases de cremas, bases de lociones, bases de ungüentos y similares. Estas bases incluyen agentes suspensores, espesantes, potenciadores de la penetración y similares. Su formulación es muy conocida por los expertos en la técnica de los cosméticos y los productos farmacéuticos tópicos. Puede encontrarse más información acerca de los vehículos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005).
55

El término "excipientes" significa, de modo convencional, los portadores, diluyentes y/o vehículos necesarios para formular composiciones farmacéuticas eficaces.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco o agente farmacológicamente activo se refieren a una cantidad no tóxica, pero suficiente, del fármaco o agente que proporciona el efecto deseado. En las formas de dosificación oral de la presente descripción, una "cantidad eficaz" de un agente activo de la composición se refiere a la cantidad necesaria del agente activo para proporcionar el efecto deseado cuando se usa en combinación con el otro agente activo de la composición. La cantidad que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y la condición general del receptor, y los expertos en la técnica pueden determinar un agente activo concreto y una cantidad eficaz apropiada en un caso individual usando la experimentación habitual.

Las expresiones "ingrediente activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo" significan una entidad química que puede ser eficaz para tratar un trastorno, una enfermedad o una afección diana.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos cualesquiera en un átomo indicado son reemplazados por un sustituyente, que incluye deuterio y un variante del hidrógeno, con la condición de que la valencia del átomo indicado sea normal y que el compuesto sustituido sea estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), esto significa que se han reemplazado 2 átomos de hidrógeno. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el átomo indicado puede estar sustituido o no sustituido y, a menos que se indique lo contrario, la especie y el número de los sustituyentes pueden proporcionarse de modo arbitrario según puedan conseguirse por medio de la química.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en el constituyente o la estructura de un compuesto, su definición, cada vez que aparece, es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R, y R, cada vez que aparece, tiene independientemente opciones. Además, también están permitidas combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones producen compuestos estables.

Cuando una variable se selecciona de un enlace sencillo, esto indica que los dos grupos radicales conectados con el enlace sencillo están enlazados directamente, por ejemplo, cuando L representa un enlace sencillo, A-L-Z es realmente A-Z.

Cuando un enlace a un sustituyente se muestra atravesando un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se lista sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente se enlaza al compuesto de una fórmula general que incluye los no especificados, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a través de cualquiera de los átomos. Están permitidas combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones producen compuestos estables.

Los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo se denominan genéricamente "sustituyentes del grupo alquilo", y pueden ser uno o más seleccionados de los siguientes grupos, pero sin limitarse a ellos: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR''C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', NR''''C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', S(O)₂NR'R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, y fluoro(alquilo C₁-C₄), con un número de sustituyentes que varía de cero a (2m'+1), en la que m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R'', R''', R'''' y R''''' son preferiblemente cada uno independientemente hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, así como cada uno de los grupos R', R'', R''', R'''' y R''''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' incluye, pero no se limita a 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir del anterior análisis de los sustituyentes, los expertos en la técnica entenderán que el término "alquilo" pretende incluir grupos constituidos por átomos de carbono que se unen a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).

Similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes de los grupos arilo y heteroarilo se denominan genéricamente "sustituyentes del grupo arilo". Los sustituyentes se selecciona, por ejemplo, de: -R', -OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR''C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', NR''''C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro(alcoxi C₁-C₄), y fluoro(alquilo C₁-C₄), etc., con un número que varía de cero al número total de valencias abiertas del anillo aromático; en los que R', R'', R''', R'''' y R''''' preferiblemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente, así como cada uno de los grupos R', R'', R''', R'''' y R''''' cuando más de uno de estos grupos está presente.

Dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CRR')q-U-, en la que T y U se seleccionan independientemente de -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Como alternativa,

dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de fórmula $-A(CH_2)_rB-$, en la que A y B se seleccionan independientemente de $-CRR'$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de esta manera puede estar opcionalmente reemplazado por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de fórmula $-A(CH_2)_s(CH_2)_d-$, en la que s y d se seleccionan por separado e independientemente de los números enteros 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR'$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'$. Los sustituyentes R, R', R" y R"' preferiblemente se seleccionan por separado e independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-C6) sustituido o no sustituido.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí solos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, el término "haloalquilo" pretende incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo (C1-C4)" pretende incluir, pero no se limita a trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, y pentacloroetilo. "Alcoxi" representa un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Alcoxi C1-6 pretende incluir grupos alcoxi C1, C2, C3, C4, C5, y C6. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, y s-pentoxi. "Cicloalquilo" pretende incluir grupos de anillo saturados, tales como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Cicloalquilo 3-7 pretende incluir grupos cicloalquilo C3, C4, C5, C6, y C7. "Alquenilo" pretende incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etenilo y propenilo.

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

Tal como se emplea en la presente, el término "hetero" significa, a menos que se indique lo contrario, "heteroátomo" o "heterorradical" (es decir, un radical que contiene un heteroátomo), que incluye átomos distintos del carbono (C) e hidrógeno (H), y que también incluye los radicales que contienen estos heteroátomos mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al) y boro (B), y también incluyen $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-C(=NH)-$, $-S(=O)_2 N(H)-$, o $-S(=O)N(H)-$ opcionalmente sustituidos.

"Anillo o ciclo" significa un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, arilo, o heteroarilo sustituidos o no sustituidos. El denominado anillo incluye restos de monoanillo, bianillo, espiroanillo, anillos condensados y con puente. El número de átomos en un anillo generalmente se define como el número de miembros del anillo. Por ejemplo, un "anillo de 5 a 7 miembros" significa que están presentes de 5 a 7 en la disposición circular. A menos que se indique lo contrario, el anillo opcionalmente incluye de uno a tres heteroátomos. Así, la expresión "anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo, fenilo, piridinilo y piperidinilo. La expresión "anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros", por otra parte, incluye piridinilo y piperidinilo, pero no fenilo. El término "anillo" incluye además un sistema de anillo que comprende al menos un anillo, en el que cada "anillo" se define independientemente como se indicó anteriormente.

El término "heterociclo" o "heterociclilo" significa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que contiene un heteroátomo o heterorradical, que puede estar saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), e incluye átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente puede estar condensado con un anillo de benceno para formar un grupo bicíclico. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, NO y S(O)_p, p es 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en el que R es H u otro sustituyente, ya definido en la presente). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. En una realización preferida, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo es mayor que 1, entonces estos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En otra realización preferida, el número total de átomos S y O en el heterociclo no es mayor que 1. Tal como se emplea en la presente, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6 o 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros estable, que incluye átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en el que R es H u otros sustituyentes, ya definidos en la presente). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, NO y S(O)_p, p es 1 o 2). Se advertirá que el número total de átomos S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1. Los anillos con puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puente aparece cuando uno o más átomos (concretamente, C, O, N, o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los anillos con puente preferidos incluyen, pero no se limitan a un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Se advertirá que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. En un anillo con puente, los sustituyentes en el anillo también pueden estar

presentes en el puente.

Los ejemplos de heterociclo incluyen, pero no se limitan a acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilino, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofurano[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilino, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizilino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendiofenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizilino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo. También se incluyen compuestos que contienen spiro y anillos condensados.

El término "hidrocarbilo" o sus hipónimos (tales como alquilo, alquenilo, alquinilo y aril, etc.), por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o sus combinaciones, que puede estar totalmente saturado (tal como alquilo), mono- o poliinsaturado (tales como alquenilo, alquinilo y arilo, etc.), puede estar mono- o polisustituido, puede ser monovalente (por ejemplo, metilo), divalente (por ejemplo, metileno), o polivalente (por ejemplo, metino), y puede incluir radicales di- o multivalentes, que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C₁-C₁₂ significa de uno a 12 carbonos, y C₁₋₁₂ se selecciona del grupo que consiste en C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, y C₁₂; y C₃₋₁₂ se selecciona del grupo que consiste en C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, y C₁₂). "Hidrocarbilo" incluye, pero no se limita a hidrocarbilo alifático e hidrocarbilo aromático, y el hidrocarbilo alifático incluye hidrocarbilos lineales y cíclicos y específicamente incluye, pero no se limita a alquilo, alquenilo y alquinilo, y el hidrocarbilo aromático incluye, pero no se limita a hidrocarbilo aromático de 6-12 miembros, por ejemplo, benceno y naftaleno, etc. En algunas realizaciones, el término "hidrocarbilo" significa un radical de cadena lineal o ramificada, o sus combinaciones, que puede estar totalmente saturado, mono- o poliinsaturado, y puede incluir radicales di- y multivalentes. Los ejemplos de radicales hidrocarbonados saturados incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, los homólogos e isómeros de radicales tales como n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es un grupo que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo insaturados incluyen, pero no se limitan a vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo, y sus isómeros y homólogos superiores.

El término "heterohidrocarbilo" o sus hipónimos (tales como heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heteroarilo, etc.), por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena lineal o ramificada estable, o un radical hidrocarbonado cíclico, o sus combinaciones, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa un radical hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada estable, o sus combinaciones, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización típica, los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en B, O, N y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heterorradical puede colocarse en cualquier posición interna del grupo heterohidrocarbilo, que incluye la posición en la que el grupo hidrocarbilo está unido al resto de la molécula, pero los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxi) se emplean en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxi) se emplean en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente.

A menos que se indique lo contrario, los términos "ciclohidrocarbilo", "heterociclohidrocarbilo", o sus hipónimos (tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, y heterocicloalquinilo, etc.), por sí solos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "hidrocarbilo" o "heterohidrocarbilo", respectivamente. Además, para un heterohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo (tal como heteroalquilo y heterocicloalquilo), un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos

no limitantes de restos heterociclo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahydrofuranindol-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydrotien-2-ilo, tetrahydrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, y 2-piperazinilo.

5 El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente aromático poliinsaturado que puede estar mono-, di- o polisustituído, y puede ser monovalente, divalente, o polivalente, o un único anillo o anillos múltiples (tal como de 1 a 3 anillos; al menos un anillo es aromático), que están condensados entre sí o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos. En un ejemplo de realización, el heteroátomo se selecciona de B, N, O, y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente
10 cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los sustituyentes de cualquiera de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo descritos anteriormente se seleccionan de los sustituyentes aceptables descritos a
15 continuación.

Para abreviar, el término "arilo", cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltio, arilalquilo), incluye ambos anillos arilo y heteroarilo como se definieron anteriormente. Así, el término "arilalquilo" pretende incluir los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares), incluyendo los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido reemplazado, por ejemplo, por un átomo de oxígeno, por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares.

La expresión "grupo saliente" significa un átomo o grupo funcional que puede ser desplazado por otro átomo o grupo funcional en una reacción de sustitución (tal como una reacción de sustitución nucleofílica). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos triflato, cloro, bromo y yodo; grupos éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

La expresión "grupo protector" incluye, pero no se limita a "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de tiol". La expresión "grupo protector de amino" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones secundarias en un nitrógeno de amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a formilo; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanilo, tales como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr), y 1,1-di-(4'-metoxifenilo)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares. La expresión "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones secundarias en un grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo, tales como metilo, etilo, y *tert*-butilo; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanilo tales como acetilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares.

40 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por medio de una serie de métodos sintéticos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen las realizaciones específicas descritas a continuación, las realizaciones formadas combinándolos con otros métodos sintéticos químicos conocidos en la técnica, y los equivalentes muy conocidos por los expertos en la técnica. Las realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a los ejemplos de la invención.

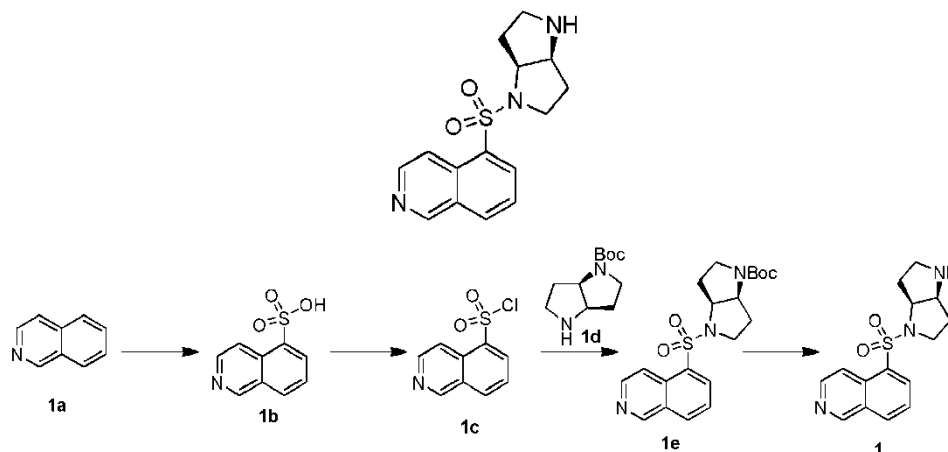
45 Se emplean las siguientes abreviaturas: ac. representa acuoso; HATU representa hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; EDC representa clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, *m*-CPBA representa ácido 3-cloroperoxibenzoico; eq. representa equivalente; CDI representa carbonildiimidazol; DCM representa diclorometano; PE representa éter de petróleo; DIAD representa azodicarboxilato de diisopropilo; DMF representa *N,N*-dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; Cbz representa benciloxicarbonilo, un grupo protector de amina; BOC representa *tert*-butilcarbonilo, un grupo protector de amina; HOAc representa ácido acético; NaCNBH₃ representa cianoborohidruro de sodio; t.a. representa temperatura ambiente; O/N representa durante la noche; THF representa tetrahydrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de di-*tert*-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina; SOCl₂ representa dicloruro sulfuroso; CS₂
50 representa disulfuro de carbono; TsOH representa ácido 4-metilbencensulfónico; NFSI representa *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonilo)bencensulfonamida; NCS representa *N*-clorosuccinimida; *n*-Bu₄NF representa fluoruro de tetrabutilamonio; *i*-PrOH representa 2-propanol; y p.f. representa punto de fusión.

Los compuestos se nombran de modo manual o usando ChemDraw®, o usando el nombre de catálogo del vendedor si están disponibles en el mercado.

Comparados con la técnica anterior, los compuestos de la presente invención tienen mejor efecto, son menos tóxicos que los compuestos de la técnica anterior y avanzan mucho en la actividad, $T_{1/2}$, solubilidad y DMPK, etc., y son más adecuados para ser productos farmacéuticos.

Descripción detallada de la invención

5 Ejemplo 1: 5-((hexahidropirrol[3,2-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)sulfonil)isoquinolina



Etapa 1

10 Se añadió lentamente isoquinolina **1a** (47,5 ml, 405 mmol) a 22 ml de ácido sulfúrico concentrado, y se agitó en pequeños trozos. Después la mezcla resultante se añadió lentamente a ácido sulfúrico humeante al 20% (200 ml). La disolución transparente resultante se dejó en reposo durante 2 días a temperatura ambiente antes de verterla sobre hielo triturado (700 g). La mezcla se dejó en reposo durante la noche. El precipitado se recogió mediante filtración, la torta lavó con agua (100 ml x 2) y se secó en una estufa para producir el ácido isoquinolin-5-sulfónico **1b** (50 g, rendimiento: 60%), que se usó en la siguiente etapa directamente.

15 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,66 (s, 1H), 8,94-8,92 (m, 1H), 8,62-8,60 (m, 2H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H).

MS-ESI cal. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 210; encontrado, 210.

Etapa 2

20 La disolución de ácido isoquinolin-5-sulfónico **1b** (4,0 g, 0,019 moles) en 25 ml de cloruro de tionilo y 0,1 ml de dimetilformamida se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla después se destiló a presión reducida para retirar el cloruro de tionilo sin reaccionar. El producto bruto se lavó con diclorometano (10 ml x 2), y se secó al aire para producir cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (3,9 g, sólido amarillo, rendimiento: 100%).

MS-ESI cal. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 227; encontrado, 227.

Etapa 3

25 Bajo una atmósfera de N_2 , el cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (150 mg, 0,33 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano anhidro, y se añadieron sucesivamente hexahidropirrol[3,2-*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **1d** (80 mg, 0,38 mmol, disponible en el mercado) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,14 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con diclorometano (10 ml) y agua (10 ml), y se extrajo con diclorometano (10 ml x 2). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2OS_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir el producto de 4-(isoquinolin-5-il-sulfonil)hexahidropirrol[3,2-*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo **1e** (100 mg, aceite incoloro, rendimiento: 65%).

MS-ESI cal. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 404; encontrado, 404.

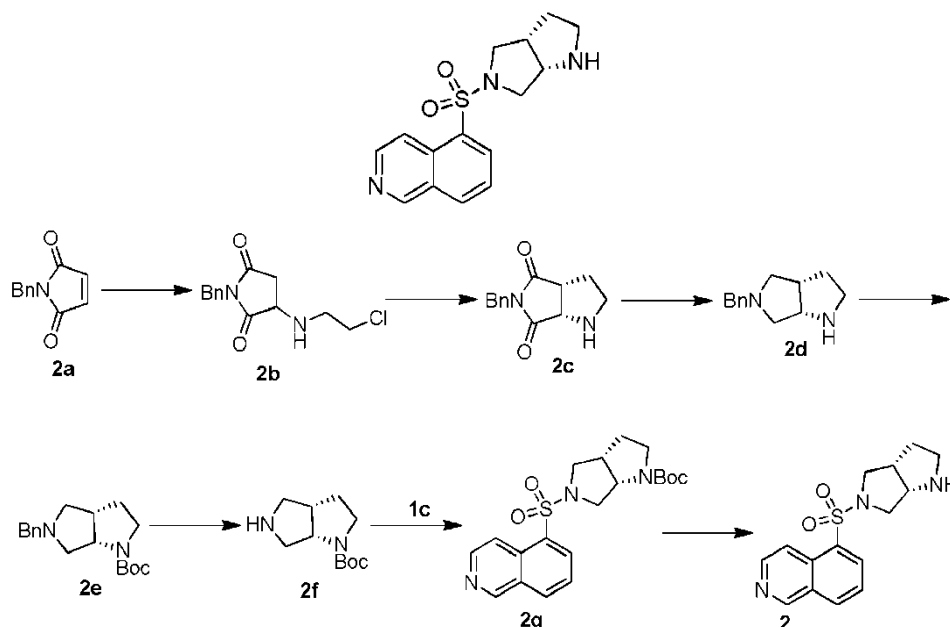
Etapa 4

35 A una disolución del compuesto **1e** (100 mg, 0,250 mmol) en 5 ml de EtOAc se le añadieron gota a gota 10 ml de EtOAc saturado con HCl (g) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se filtró, la torta del filtro se lavó con EtOAc (10 ml x 2) y se secó para producir el compuesto del título, clorhidrato de 5-((hexahidropirrol[3,2-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)sulfonil)isoquinolina **1** (60 mg, sólido blanco, rendimiento: 79%).

RMN de ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 9,82 (s, 1H), 9,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,55-4,40 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,35-2,00 (m, 4H).

MS-ESI cal. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 304; encontrado, 304.

5 Ejemplo 2: 5-((hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)sulfonil)isoquinolina



Etapa 1

10 Una disolución de 1-bencil-1*H*-pirrol-2,5-diona **2a** (74,8 g, 0,400 moles), 2-cloroetilamina (58 g, 0,5 moles) y trietilamina (40 g, 0,40 moles) en 400 ml de 1,4-dioxano se calentó a reflujo durante 16 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 1-bencil-3-((2-chloroetil)amino)pirrolidin-2,5-diona **2b** (102 g, rendimiento: 96%).

15 RMN de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,25 (m, 5H), 4,66 (s, 2H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,01-2,94 (m, 3H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H).

Etapa 2

20 Bajo una atmósfera de N_2 , se disolvió NaH (7,74 g, 358 mmol) en 700 ml de DMF anhidra a 0 °C. Se añadió una disolución de 1-bencil-3-((2-cloroetil)amino)pirrolidin-2,5-diona **2b** (40 g, 140 mmol) en 50 ml de DMF a 30 °C. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 1 l de agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml x 3), las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-100%/EtOAc) para producir 5-bencil-3-((2-chloroetil)amino)pirrolidin-2,5-diona **2c** (20 g, aceite incoloro, rendimiento: 59%).

25 RMN de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,28 (m, 5H), 4,65 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,57-2,56 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 3H).

Etapa 3

30 Bajo una atmósfera de N_2 , se añadió LiAlH_4 (7,19 g, 0,18 moles) a 250 ml de THF de modo discontinuo a 0 °C, y después se añadió gota a gota una disolución de *cis*-5-bencil-3-((2-chloroetil)amino)pirrolidin-2,5-diona **2c** (20 g, 0,086 mol) en 250 ml de THF a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se calentó gradualmente hasta reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y después se añadió gota a gota 7,2 ml de agua, 7,2 ml de NaOH al 15% ac. y 21,6 ml de agua en secuencia. Después de agitar más durante 0,5 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir 5-bencil-3-((2-chloroetil)amino)pirrolidin-2,5-diona **2d** (16 g, aceite incoloro, rendimiento: 92%).

MS-ESI cal. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 203; encontrado, 203.

Etapa 4

5 A una disolución de 5-benciloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol **2d** (15 g, 74 mmol) en 300 ml de diclorometano se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (19 g, 148 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (17,8 g, 0,081 mol), y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 5-bencilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **2e** (18 g, aceite incoloro, rendimiento: 81%).

MS-ESI cal. $[M + H]^+$ 310; encontrado, 310.

Etapa 5

10 A una disolución de 5-bencilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **2e** (12 g, 39,7 mmol) en THF (1 l) se añadió Pd(OH)₂/C seco (1,8 g, al 10%) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ (3 MPa) a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró a través de un lecho corto de diatomita para retirar el catalizador sólido, el filtrado se concentró para producir hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-tert*-butilo **2f** (8 g, aceite de color amarillo claro, rendimiento: 95%).

15 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 4,21-4,17 (m, 1H), 3,51-3,36 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 3H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 6

20 A partir de hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-tert*-butilo **2f** (212 mg, 1,00 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (250 mg, 1,10 mmol), se preparó el compuesto 5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato **2g** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1) y se usó en la siguiente etapa directamente.

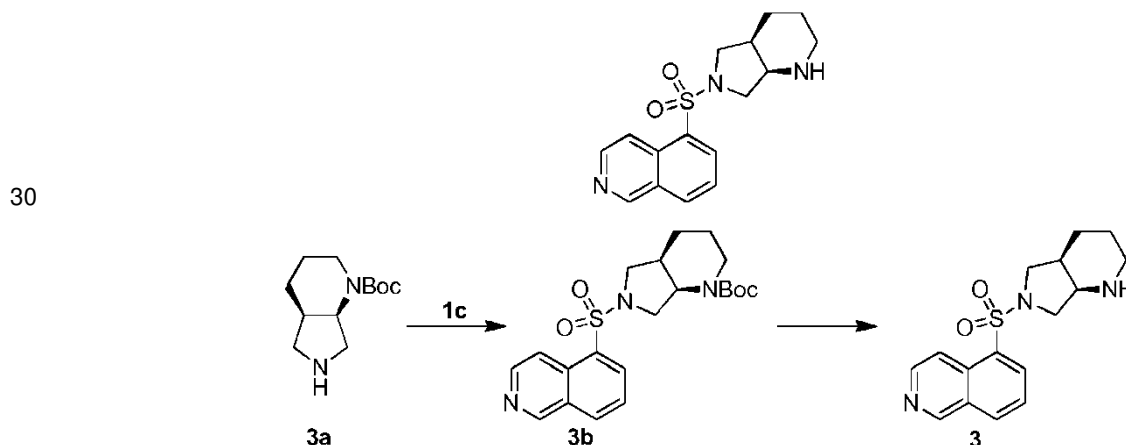
Etapa 7

25 Se preparó el compuesto del título 5-((hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)isoquinolina **2** a partir de 5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato **2g** (50,0 mg, 0,130 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (19 mg, sólido blanco, rendimiento: 50%).

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,39 (s, 1H), 8,68-8,61 (m, 2H), 8,48-8,38 (m, 2H), 7,88-7,84 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 4H), 2,82-2,77 (m, 3H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 304; encontrado, 304.

Ejemplo 3: 5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonil)isoquinolina



Etapa 1

35 A partir de octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *cis-tert*-butilo **3a** (100 mg, 0,44 mmol, disponible en el mercado) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (114 mg, 0,500 mmol), se preparó el compuesto 6-(isoquinolin-5-ilsulfonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **3b** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1) y se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 2

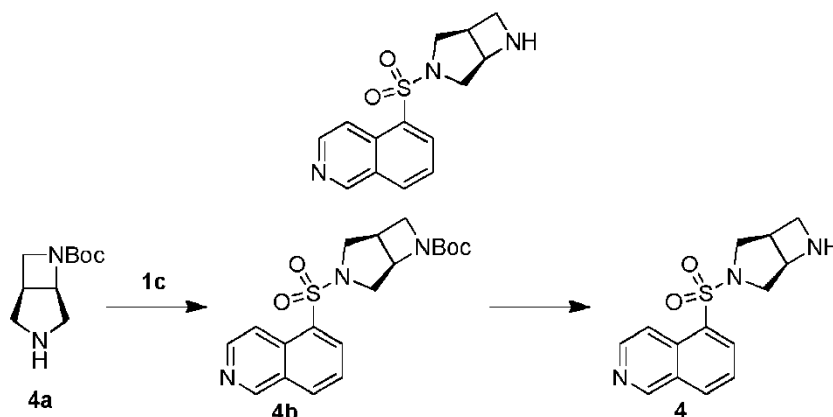
Se preparó el compuesto del título 5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonil)isoquinolina **3** a partir de 6-

(isoquinolin-5-ilsulfonil)octahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **3b** (80,0 mg, 0,190 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (40 mg, sólido blanco, rendimiento: 65%)

5 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,35 (s, 1H), 8,67-8,57 (m, 2H), 8,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,47-3,38 (m, 3H), 3,34 -3,26 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,65-1,30 (m, 4H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 318; encontrado, 318.

Ejemplo 4: 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilsulfonil)isoquinolina



10 Etapa 1

A partir de 3-(isoquinolin-5-ilsulfonil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *tert*-butilo **4a** (66 mg, 0,33 mmol, disponible en el mercado) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (107 mg, 0,400 mmol), se preparó el compuesto 3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *tert*-butilo **4b** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (110 mg, aceite amarillo, rendimiento: 85%).

15 MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 390; encontrado, 390.

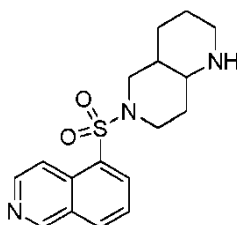
Etapa 2

Se preparó el compuesto del título 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilsulfonil)isoquinolina **4** a partir de 3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *tert*-butilo **4b** (30 mg, 0,77 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (15 mg, sólido amarillo, rendimiento: 67%).

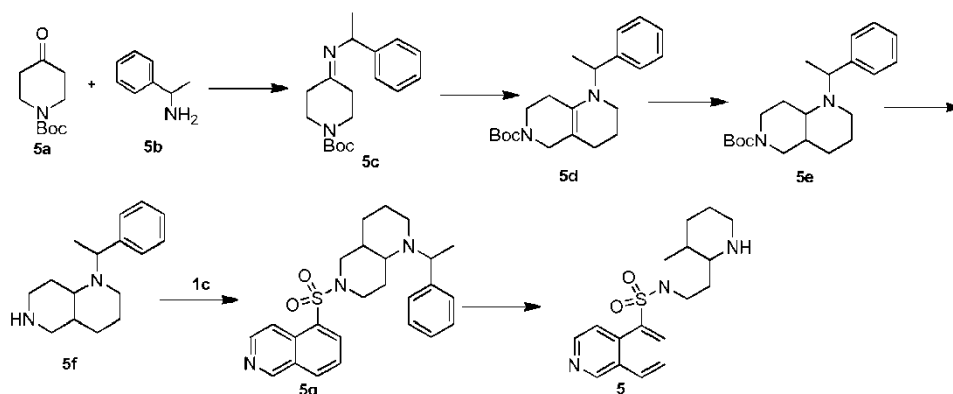
20 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,74 (s, 1H), 9,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,7 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,6 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,80-2,78 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 290; encontrado, 290.

Ejemplo 5: 6-(isoquinolin-5-ilsulfonil)decahidro-1,6-naftiridina



25



Etapa 1

5 A una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **5a** (10 g, 0,050 moles) en 250 ml de tolueno se le añadió 1-feniletanamina **5b** (6,05 g, 50,0 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta el reflujo a 110 °C con un condensador Dean-Stark durante 3 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir 4-((1-feniletil)imino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **5c** (15,1 g, aceite amarillo, rendimiento: 100%). El producto bruto se usó directamente sin más purificación.

Etapa 2

10 Bajo una atmósfera de N₂, se añadió gota a gota *n*-butil-litio (34,4 ml, 0,086 mol, 2 M) a una disolución de diisopropilamina (7,4 g, 0,075 moles) en 100 ml de THF anhidro a -10 °C. La mezcla resultante se agitó después a esta temperatura durante 20 min, después se enfrió hasta -30 °C y se añadió una disolución de 4-((1-feniletil)imino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **5c** (15,1 g, 0,05 mol) en 100 ml de THF anhidro. Después de agitar durante 30 min más a -30 °C, la mezcla se enfrió hasta -65 °C, y se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloropropano (9,45 g, 60,0 mmol, en 50 ml de THF) gota a gota. Después de finalizar la adición, la mezcla de
15 reacción se calentó hasta la temperatura ambiente lentamente, se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con metil *tert*-butil éter (200 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para producir 1-((1-feniletil)-1,2,3,4,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo **5d** (17 g, aceite amarillo), que se usó en la siguiente etapa directamente sin más purificación.

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 343; encontrado, 343.

Etapa 3

25 A una disolución de 1-((1-feniletil)-1,2,3,4,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo **5d** (7 g, 0,02 mol) en 600 ml de THF se le añadió Pd al 10%/C (700 mg, al 10%). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de H₂ (3 MPa) a 40 °C durante 14 h, y después se filtró a través de un lecho corto de diatomita para retirar el Pd/C. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un producto bruto que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 1-((1-feniletil)octahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **5e** (2,26 g, aceite amarillo, rendimiento: 33%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 345; encontrado, 345.

Etapa 4

30 A una disolución de 1-((1-feniletil)octahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **5e** (500 mg, 1,45 mmol) en 5 ml de EtOAc se le añadieron 30 ml de EtOAc saturado con HCl (g). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida para producir 1-((1-feniletil)decahidro-1,6-naftiridina **5f** (296 mg, sólido blanco, rendimiento: 84%).

35 MS-ESI calc. [M + H]⁺ 245; encontrado, 245.

Etapa 5

A partir de 1-((1-feniletil)decahidro-1,6-naftiridina **5f** (296 mg, 1,21 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (550 mg, 2,42 mmol), se preparó el compuesto 6-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-1-((1-feniletil)decahidro-1,6-naftiridina **5g** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1) (96 mg, sólido amarillo, rendimiento: 18%).

40 MS-ESI calc. [M + H]⁺ 436; encontrado, 436.

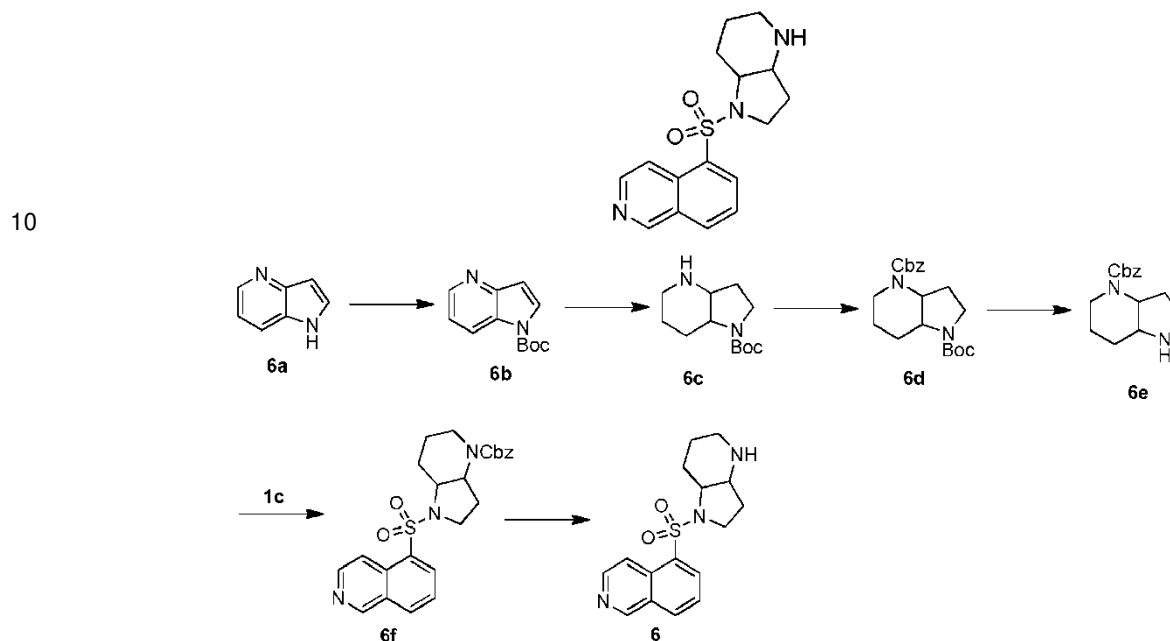
Etapa 6

Una disolución de 6-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-1-(1-feniletil)decahidro-1,6-naftiridina **5g** (30 mg, 0,069 mmol) en 1 ml de TFA se calentó con microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir 6-(isoquinolin-5-ilsulfonil)decahidro-1,6-naftiridina **5** (7 mg, sólido blanco, rendimiento: 31%).

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,41 (s, 1H), 8,66-8,62 (m, 1H), 8,59-8,54 (m, 1H), 8,50-8,43 (m, 2H), 7,87 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,06-3,50 (m, 4H), 3,14-3,00 (m, 3H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,99-1,63 (m, 6H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 332; encontrado, 332.

Ejemplo 6: 5-((octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)sulfonil)isoquinolina



Etapa 1

15 A una disolución de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina **6a** (2,00 g, 16,9 mmol) en 30 ml de diclorometano se le añadió 4-dimetilaminopiridina (2,06 g, 16,9 mmol), trietilamina (2,05 g, 20,3 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,42 g, 20,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20%/PE) para producir 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **6b** (3,5 g, sólido blanco, rendimiento: 95%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 219; encontrado, 219.

Etapa 2

20 A una disolución de 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **6b** (1,00 g, 4,59 mmol) en 30 ml de ácido acético se le añadió PtO₂ (104 mg, 0,460 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de H₂ (4 MPa) a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para producir octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo bruto **6c** (1,0 g, aceite incoloro, 96%) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

25 MS-ESI calc. [M + H]⁺ 227; encontrado, 227.

Etapa 3

30 A una disolución de octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **6c** (1,00 g, 4,42 mmol) en 30 ml de diclorometano se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2,4 ml, 13,3 mmol) y éster bencílico del cloruro del ácido carboxílico (1,13 g, 6,63 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron 20 ml de agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir un producto bruto que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 10%/PE) para producir hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1,4(2H)-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-*tert*-butilo **6d** (1,35 g, aceite amarillo, rendimiento: 85%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 361; encontrado, 361.

Etapa 4

5 A una disolución de hexahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1,4(2H)-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-*tert*-butilo **6d** (1,35 g, 3,75 mmol) en 5 ml de EtOAc se le añadieron 40 ml de EtOAc saturado con HCl (g). La mezcla resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para producir hexahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **6e** (1,0 g, sólido blanco, rendimiento: 90%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 261; encontrado, 261.

Etapa 5

10 A partir de hexahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **6e** (132 mg, 0,51 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (141, 0,62 mmol), se preparó el compuesto 1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)hexahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **6f** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1e** (ejemplo 1) (185 mg, aceite amarillo, rendimiento: 81%).

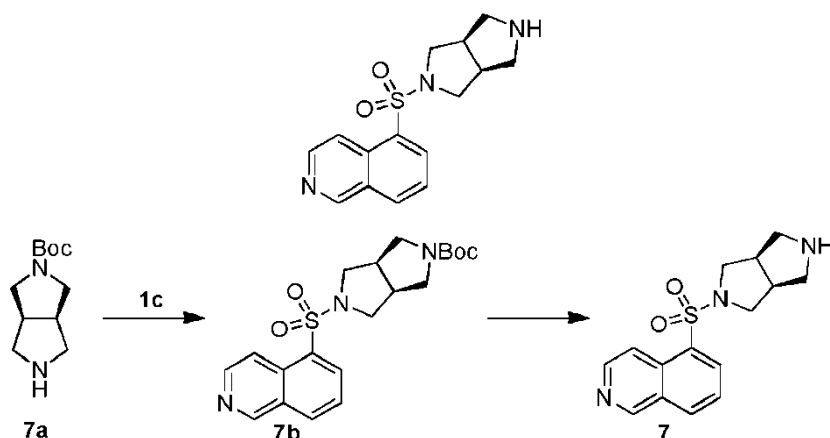
MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 452; encontrado, 452.

Etapa 6

15 Se preparó el compuesto 5-((octahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)sulfonil)isoquinolina **6** a partir de 1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)hexahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **6f** (150 mg, 0,332 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **5** (ejemplo 1) (64 mg, sólido blanco, rendimiento: 61%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,42 (s, 1H), 8,69-8,64 (m, 2H), 8,50-8,40 (m, 2H), 7,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,72-3,54 (m, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 20 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 318; encontrado, 318.

Ejemplo 7: 5-((hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)isoquinolina



25 Etapa 1

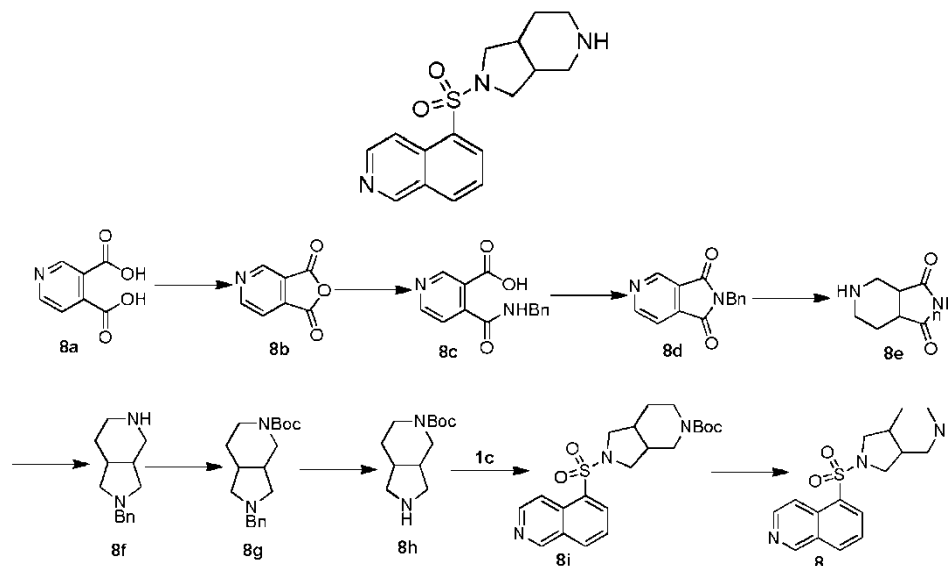
A partir de hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *cis-tert*-butilo **7a** (105 mg, 0,49 mmol, disponible en el mercado) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (136 mg, 0,600 mmol), se preparó el compuesto 5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **7b** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1e** (ejemplo 1), que se usó en la siguiente etapa directamente.

30 Etapa 2

Se preparó el compuesto 5-((hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)isoquinolina **7** a partir de 5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **7b** (34 mg, 0,082 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1** (ejemplo 1) (15 mg, sólido blanco, rendimiento: 60%)

35 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,40 (s, 1H), 8,70-8,62 (m, 2H), 8,48-8,44 (m, 2H), 7,87 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,28-3,14 (m, 4H), 3,13-3,01 (m, 2H), 2,83-2,70 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 2H).

Ejemplo 8: 5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)sulfonyl)isoquinolina



Etapa 1

- 5 Una disolución de ácido piridin-3,4-dicarboxílico **8a** (30,0 g, 180 mmol) en 250 ml de anhídrido acético se calentó hasta el refluxo durante 3-4 h hasta que se volvió transparente. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente de anhídrido acético se retiró a presión reducida para producir furo[3,4-c]piridin-1,3-diona **8b** que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 2

- 10 Se añadió bencilamina (28,9 g, 270 mmol) a furo[3,4-c]piridin-1,3-diona sólida **8b** (producto bruto de la última etapa) a 0 °C, la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 1 h. El líquido viscoso generado, ácido 4-(bencilcarbamoyl)nicotínico **8c**, se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 3

- 15 El ácido 4-(bencilcarbamoyl)nicotínico **8c** (producto bruto de la última etapa) se disolvió en 150 ml de anhídrido acético cuidadosamente y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 4 h hasta que se volvió transparente. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente de anhídrido acético se retiró mediante destilación a presión reducida. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y EtOAc (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 100 ml de NaHCO₃ ac. saturado, 100 ml de agua y 100 ml de salmuera sucesivamente, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 30%-50%/PE) para producir un sólido blanco, 2-bencil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1,3(2H)-diona **8d** (29,5 g, rendimiento: 69% para 3 etapas)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,17 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 3H), 4,88 (s, 2H).

Etapa 4

- 25 A una disolución de 2-bencil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1,3(2H)-diona **8d** (9,60 g, 40,3 mmol) en 300 ml de MeOH se le añadió Pd/C húmedo (2,0 g, al 20%), la mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de H₂ 3 MPa y se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de diatomita para retirar el Pd/C, y el filtrado se concentró para producir 2-bencilhexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1,3(2H)-diona **8e** que se usó en la siguiente etapa directamente.

- 30 Etapa 5

- 35 A una disolución de 2-bencilhexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1,3(2H)-diona **8e** (9,84 g, 40,3 mmol) en 120 ml de THF se le añadió LiAlH₄ (3,06 g, 80,6 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 2 h hasta que se volvió transparente. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se enfrió hasta 0 °C usando un baño de hielo, y después se añadieron gota a gota 3 ml de agua, 3 ml de NaOH ac. al 15%, y 9 ml de agua sucesivamente. Después de calentar hasta la temperatura y de agitar durante 30 min, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir un aceite de color amarillo claro, 2-benciloctahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina **8f** que se usó directamente sin más purificación.

Etapa 6

A una disolución de 2-benciloctahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina **8f** (8,7 g, 40,3 mmol) y diisopropiletilamina (11,4 ml, 80,6 mmol) en 100 ml de diclorometano se le añadió una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (13,06 g, 60,45 mmol en 15 ml de diclorometano) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. El baño de hielo se retiró después de finalizar la adición, y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h hasta que se volvió transparente. A la mezcla de reacción se le añadieron 100 ml de agua, y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera sucesivamente, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir un residuo que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2%/DICLOROMETANO) para producir 2-bencilhexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **8g**.

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 317; encontrado, 317.

Etapa 7

Una disolución de 2-bencilhexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **8g** (1,5 g, 4,7 mmol) y 300 mg de Pd(OH)₂ seco (al 10%) en 120 ml de THF se colocó bajo una atmósfera de H₂ (3 MPa) y se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró para eliminar el Pd(OH)₂, el filtrado se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 50%-100%/DICLOROMETANO) para producir hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **8h** (0,5 g, rendimiento: 50%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 227; encontrado, 227.

Etapa 8

A partir de hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **8h** (90 mg, 0,40 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (116 mg, 0,510 mmol), se preparó el compuesto 2-(isoquinolin-5-ilsulfonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **8i** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1). El producto bruto se usó en la siguiente etapa directamente.

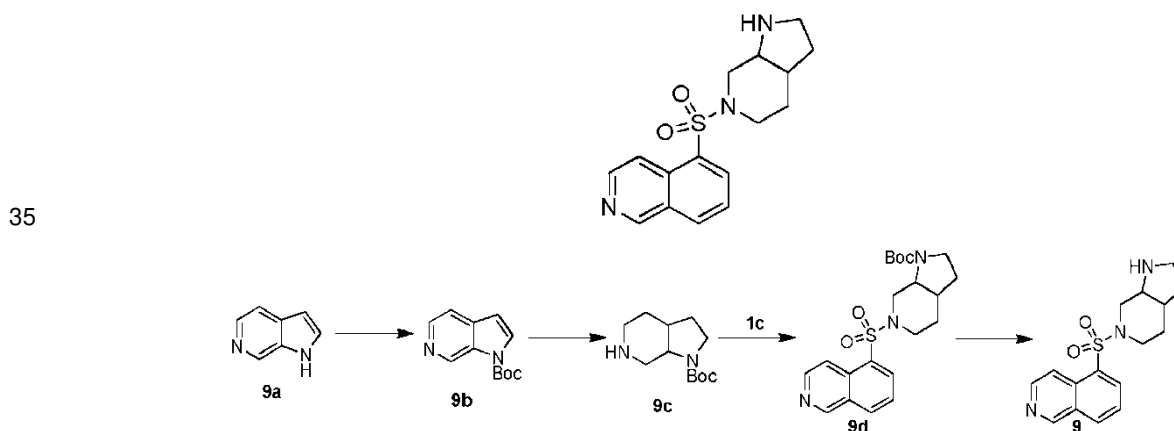
Etapa 9

Se preparó el compuesto 5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)sulfonil)isoquinolina **8** a partir de 2-(isoquinolin-5-ilsulfonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **8i** (36 mg, 0,85 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (17 mg, sólido de color amarillo claro, rendimiento: 63%).

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,42 (s, 1H), 8,69-8,59 (m, 2H), 8,53-8,35 (m, 3H), 7,87 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,19-2,95 (m, 3H), 2,62-2,44 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 318; encontrado, 318.

Ejemplo 9



Etapa 1

A una disolución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina **9a** (1,00 g, 8,47 mmol) en 20 ml de diclorometano se le añadieron 2 ml de trietilamina y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,00 g, 9,17 mmol, en 10 ml de diclorometano) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró directamente a presión

reducida para producir 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **9b** que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 2

5 A una disolución de 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **9b** (1,2 g, 5,5 mmol) en 15 ml de ácido acético se le añadió PtO₂ (0,3 g, 1,3 mmol), la mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de H₂ (4 MPa) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar el PtO₂, el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-100%/diclorometano) para producir octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **9c** (600 mg, rendimiento: 50%).

10 MS-ESI calc. [M + H]⁺ 227; encontrado, 227.

Etapa 3

15 A partir de octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **9c** (100 mg, 0,44 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (120 mg, 0,51 mmol), se preparó el compuesto 6-(isoquinolin-5-ilsulfonil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **9d** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1). El producto bruto se usó directamente sin más purificación.

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 418; encontrado, 418.

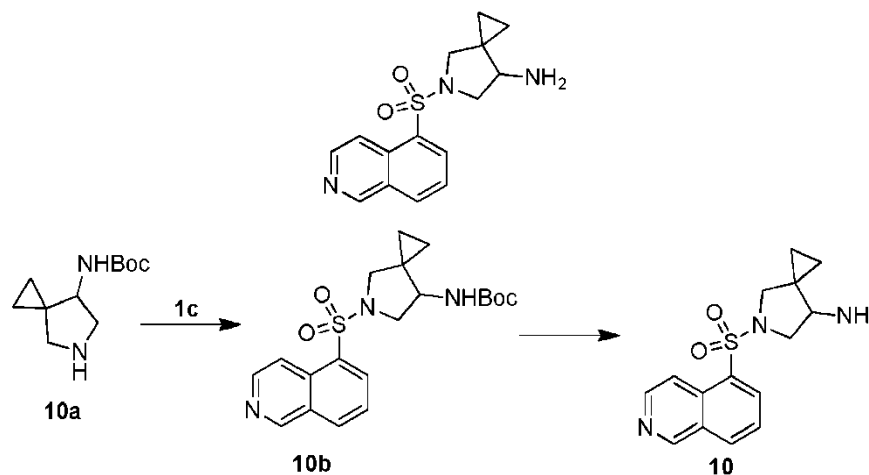
Etapa 4

20 Se preparó el compuesto 5-((hexahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)sulfonil)isoquinolina **9** a partir de 6-(isoquinolin-5-ilsulfonil)octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **9d** (100 mg, 0,24 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (60 mg, rendimiento: 79%)

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,63 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,65-8,55 (m, 2H), 8,01 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,51-3,36 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,31 (sa, 1H), 2,23-2,05 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 318; encontrado, 318.

25 Ejemplo 10: 5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-amina



Etapa 1

30 A partir de 5-azaspiro[2.4]heptan-7-ilcarbamato de *tert*-butilo **10a** (50 mg, 0,25 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (75 mg, 0,32 mmol), se preparó el compuesto (5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo **10b** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1) (95 mg, aceite amarillo, rendimiento: 95%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 404; encontrado, 404.

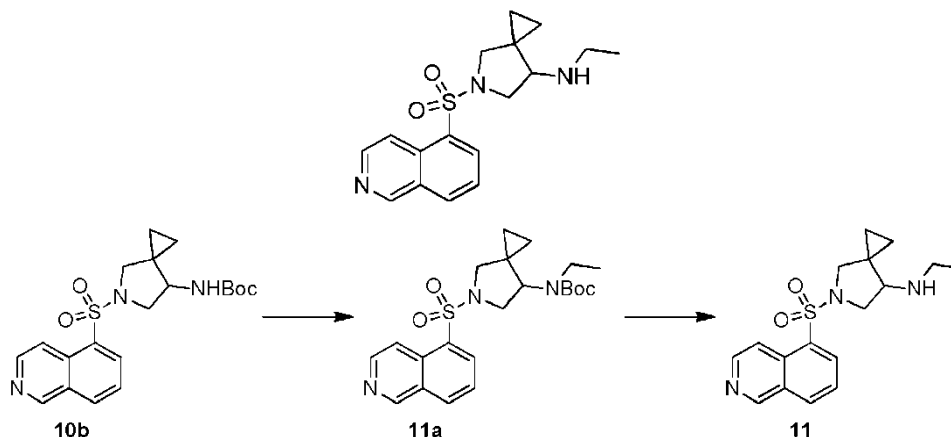
Etapa 2

35 Se preparó el compuesto 5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-amina **10** a partir de (5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo **10b** (30 mg, 0,074 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (10 mg, sólido amarillo, rendimiento: 44%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,40 (s, 1H), 8,60-8,58 (m, 2H), 8,55-8,45 (m, 2H), 7,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,79-3,69 (m, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,85-0,75 (m, 1H), 0,68-0,61 (m, 1H), 0,48-0,42 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 304; encontrado, 304.

5 Ejemplo 11: N-etil-5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-amina



Etapa 1

10 A una disolución de (5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo **10b** (65 mg, 0,16 mmol, **ejemplo 10**) en 4 ml de N,N-dimetilformamida anhidro se le añadió NaH (4,6 mg, 0,19 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 , y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C antes de añadir yodoetano (30 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadieron 20 ml de salmuera. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2), las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir etil-(5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo **11a** (15 mg, aceite amarillo, rendimiento: 22%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 432; encontrado, 432.

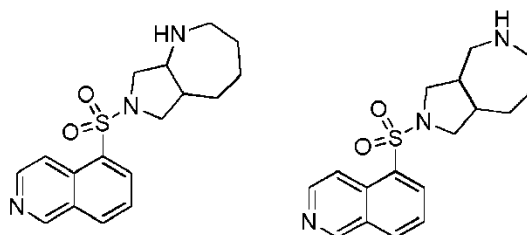
Etapa 2

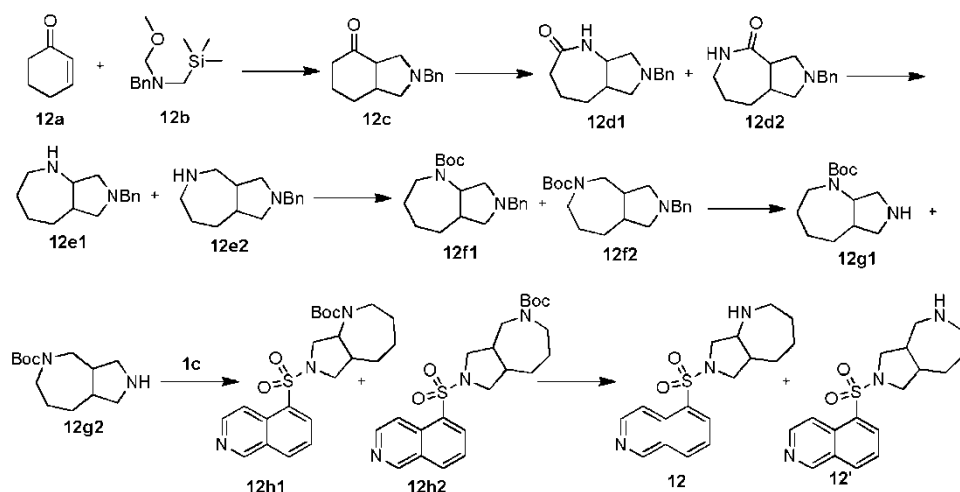
20 Se preparó el compuesto N-etil-5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-amina **11** a partir de etil-(5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-il)carbamato de *tert*-butilo **11a** (15 mg, 0,035 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1). (10 mg, sólido amarillo, rendimiento: 87%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,50 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,58-8,48 (m, 3H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,10-3,29 (m, 3H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,03-0,94 (m, 1H), 0,85-0,75 (m, 1H), 0,62-0,51 (m, 1H), 0,41-0,32 (m, 1H).

25 MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 332; encontrado, 332.

Ejemplo 12: 7-(isoquinolin-5-ilsulfonil)decahidropirrol[3,4-b]azepina 12; 2-(isoquinolin-5-ilsulfonil)decahidropirrol[3,4-c]azepina 12'





Etapa 1

5 A una disolución de ciclohex-2-enona **12a** (5,00 g, 52,1 mmol) en 50 ml de diclorometano se le añadió N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina **12b** (7,74 g, 34,7 mmol) y 0,5 ml de TFA, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de 20 ml de NaHCO₃ ac. saturado, después se extrajo con diclorometano (20 ml x 2), y se lavó con 20 ml de NaHCO₃ ac. saturado. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para producir 2-bencilhexahidro-1H-isoindol-4(2H)-ona **12c** que se usó directamente sin más purificación.

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 230; encontrado, 230.

10 Etapa 2

15 A una disolución de 2-bencilhexahidro-1H-isoindol-4(2H)-ona **12c** (4,00 g, 17,5 mmol) en 50 ml de cloroformo se le añadió NaN₃ (2,28 g, 35,0 mmol) y ácido metilsulfónico (1,68 g, 17,5 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y después se diluyó con 50 ml de agua. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml x 2), y las capas orgánicas reunidas se lavaron con 30 ml de NaHCO₃ ac. saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para producir una mezcla de 7-benciloctahidropirrol[3,4-b]azepin-2(1H)-ona **12d1** y 2-benciloctahidropirrol[3,4-c]azepin-4(2H)-ona **12d2** que se usó directamente sin más purificación.

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 245; encontrado, 245.

Etapa 3

20 A una disolución de una mezcla de 7-benciloctahidropirrol[3,4-b]azepin-2(1H)-ona **12d1** y 2-benciloctahidropirrol[3,4-c]azepin-4(2H)-ona **12d2** (2,80 g, 11,5 mmol) en 40 ml de THF se le añadió LiAlH₄ (872 mg, 22,8 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. Después se añadió 1 ml de agua, 1 ml de NaOH al 15% ac. y 3 ml de agua en secuencia a 0 °C, después se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para producir una mezcla de 7-bencildecahidropirrol[3,4-b]azepina **12e1** y 2-bencildecahidropirrol[3,4-c]azepina **12e2** que se usó directamente sin más purificación.

Etapa 4

30 A una disolución de una mezcla de 7-bencildecahidropirrol[3,4-b]azepina **12e1** y 2-bencildecahidropirrol[3,4-c]azepina **12e2** (2,62 g, 11,4 mmol) en 40 ml de THF se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,73 g, 17,1 mmol) y trietilamina (1,73 g, 17,1 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂, y la mezcla resultantes se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 50 ml de agua, y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para producir una mezcla de 7-benciloctahidropirrol[3,4-b]azepin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **12f1** y 2-benciloctahidropirrol[3,4-c]azepin-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **12f2** que se usó directamente sin más purificación.

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 331; encontrado, 331.

Etapa 5

A una disolución de una mezcla de 7-benciloctahidropirrol[3,4-b]azepin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **12f1** y 2-

benciloctahidropirrol[3,4-c]azepin-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **12f2** (1,90 g, 5,74 mmol) en 50 ml de MeOH se le añadió 100 mg de Pd/C húmedo. La mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de H₂ (1 atm.) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir una mezcla de octahidropirrol[3,4-b]azepin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **12g1** y octahidropirrol[3,4-c]azepin-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **12g2** que se usó directamente sin más purificación.

5

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 241; encontrado, 241.

Etapa 6

A partir de una mezcla de octahidropirrol[3,4-b]azepin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **12g1** y octahidropirrol[3,4-c]azepin-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **12g2** (800 mg, 3,33 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (910 mg, 4,00 mmol), se preparó una mezcla de 7-(isoquinolin-5-ilsulfonil)octahidropirrol[3,4-b]azepin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **12h1** y 2-(isoquinolin-5-ilsulfonil)octahidropirrol[3,4-c]azepin-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **12h2** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1). Ambos **12h1** y **12h2** se usaron directamente sin purificación.

10

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 432; encontrado, 432.

15 Etapa 7

Se prepararon los compuestos 7-(isoquinolin-5-ilsulfonil)decahidropirrol[3,4-b]azepina **12** (284 mg, rendimiento: 26%); 2-(isoquinolin-5-ilsulfonil)decahidropirrol[3,4-c]azepina **12'** (32 mg) a partir de 7-(isoquinolin-5-ilsulfonil)octahidropirrol[3,4-b]azepin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **12h1** y 2-(isoquinolin-5-ilsulfonil)octahidropirrol[3,4-c]azepin-5(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **12h2** (1,43 g, 3,30 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1).

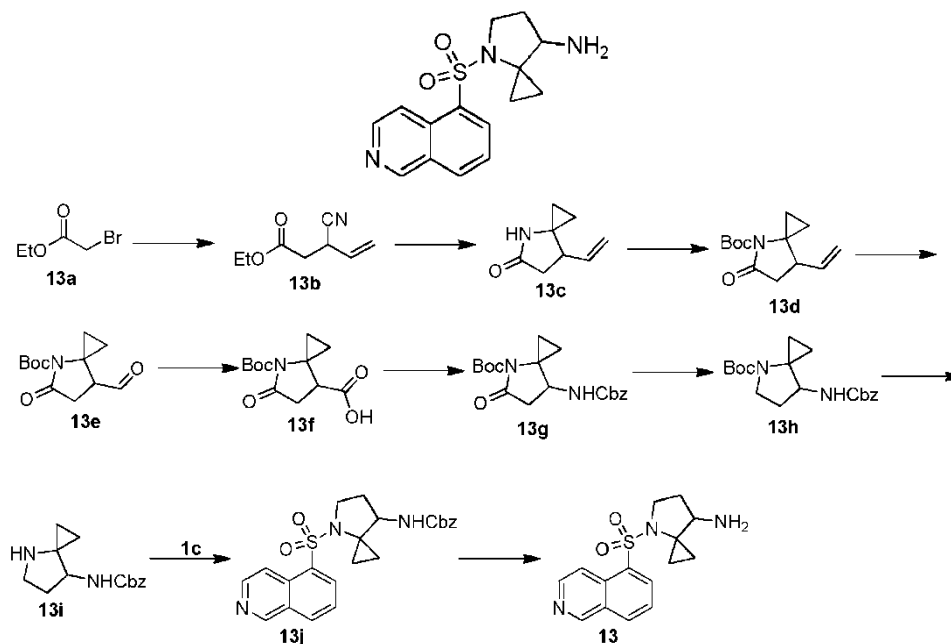
20

12: RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 9,28 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 3H), 2,43-2,36 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 3H), 1,37-1,32 (m, 3H).

12': RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 9,35 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 3H), 1,66-1,51 (m, 1H), 1,16-1,14 (m, 1H).

25

Ejemplo 13: 4-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-4-azaspiro[2.4]heptan-7-amina



30 Etapa 1

A una disolución de diisopropilamina (41,6 g, 0,41 moles) en 1,5 l de THF se le añadió *n*-butil-litio (150 ml, 0,375 moles) gota a gota a -78 °C bajo una atmósfera de N₂ a -78 °C. Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó durante 1 h más a -78 °C y después se añadió but-2-enonitrilo (22,78 g, 0,34 moles) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C, después se añadió 2-bromoacetato de etilo **13a** (56,8 g, 0,34 moles) gota a gota a -78 °C y se volvió a agitar durante 1 h después de finalizar la adición. Se añadieron 2,0 l de NH₄Cl ac.

35

saturado para extinguir la reacción, y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (500 ml x 3), y las capas orgánicas reunidas se lavaron con 500 ml de agua y 500 ml de salmuera sucesivamente, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 3-cianopent-4-enoato de etilo **13b** (13,5 g, aceite incoloro, rendimiento: 34%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,83-5,71 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 1,28 (m, 3H).

Etapa 2

A una disolución de 3-cianopent-4-enoato de etilo **13b** (6 g, 39,2 mmol) en 1 l de éter anhidro se le añadió (*i*-PrO)₄Ti (11,76 ml, 39,2 mmol) y bromuro de etilmagnesio (21,6 ml, 64,8 mmol, 3 M en THF) gota a gota en secuencia a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente hasta que desapareció el material de partida. Se añadió agua (36 ml) para extinguir la reacción, y la suspensión resultante se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 7-vinil-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona **13c** (3,3 g, sólido blanco, rendimiento: 63%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,09 (sa, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 5,08-5,00 (m, 2H), 3,0-2,96 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 1H), 0,83-0,75 (m, 2H), 0,65-0,58 (m, 2H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 138; encontrado, 138.

Etapa 3

A una disolución de 7-vinil-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona **13c** (1,2 g, 8,75 mmol) en 29 ml de acetonitrilo anhidro se le añadió 4-N,N-dimetilaminopiridina (110 mg, 0,875 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,86 g, 13,1 mmol, en 10 ml de acetonitrilo) gota a gota, y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 25 ml de agua, y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 5-oxo-7-vinil-4-azaspiro[2.4]heptan-4-carboxilato de *terc*-butilo **13d** (1,2 g, sólido marrón, rendimiento: 55%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,66-5,57 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 1H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,43-1,41 (m, 1H), 0,67-0,65 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 1H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 238; encontrado, 238.

Etapa 4

A una disolución de 5-oxo-7-vinil-4-azaspiro[2.4]heptan-4-carboxilato de *terc*-butilo **13d** (3,4 g, 14,3 mmol) en un disolvente mixto de 34 ml de MeOH y 51 ml de H₂O se le añadió peryodato de sodio (9,2 g, 43 mmol) y óxido de osmio(VIII) (55 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó continuamente durante 4 h. La reacción se extinguió mediante la adición de 40 ml de agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir un residuo que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 10%/PE) para producir 7-formil-5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-4-carboxilato de *terc*-butilo **13e** (2,6 g, aceite marrón, rendimiento: 76%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 240; encontrado, 240.

Etapa 5

A una disolución de 7-formil-5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-4-carboxilato de *terc*-butilo **13e** (2,60 g, 10,9 mmol) en un disolvente mixto de 87 ml de *terc*-butanol y 87 ml de THF se le añadió 2-butenol (22,7 ml), NaClO₂ (979 mg, 10,9 mmol) y NaH₂PO₃·2H₂O (3,39 g, 21,8 mmol) en 63 ml de agua a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se ajustó el pH a aproximadamente 4 usando ácido clorhídrico diluido y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para producir ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-7-carboxílico **13f** (2 g, sólido de color amarillo claro, rendimiento: 75%).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,76 (sa, 1H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,56-2,55 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,35-1,33 (m, 1H), 0,79-0,73 (m, 2H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 226; encontrado, 256.

Etapa 6

A una disolución de ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-7-carboxílico **13f** (2,31 g, 9,02 mmol)

en 30 ml de tolueno se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,51 g, 11,7 mmol) y fosforazidato de difenilo (3,23 g, 11,7 mmol) a 0 °C, y después la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 0,5 h. La reacción después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió alcohol bencílico (1,07 g, 9,92 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente antes de extinguir la reacción con la adición de 40 ml de agua y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3), las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-4-carboxilato de *tert*-butilo **13g** (1,8 g, sólido blanco, rendimiento: 56%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 361; encontrado, 361.

10 Etapa 7

A una disolución de 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-4-carboxilato de *tert*-butilo **13g** (200 mg, 0,56 mmol) en 3 ml de THF se le añadió borano en éter de sulfuro de dimetilo (3,9 ml, 11,7 mmol, 3 M en éter de sulfuro de dimetilo) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h, después se vertió en 20 ml de agua helada y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-azaspiro[2.4]heptan-4-carboxilato de *tert*-butilo **13h** (30 mg, aceite incoloro, rendimiento: 16%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 347; encontrado, 347.

Etapa 8

20 A partir del 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-azaspiro[2.4]heptan-4-carboxilato de *tert*-butilo **13h** (100 mg, 0,39 mmol) se preparó el compuesto 4-azaspiro[2.4]heptan-7-ilcarbamato de bencilo **13i** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **5f** (ejemplo 5) (101 mg, sólido blanco, rendimiento: 100%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 247; encontrado, 247.

Etapa 9

25 A partir del 4-azaspiro[2.4]heptan-7-ilcarbamato de bencilo **13i** (70 mg, 0,27 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (80 mg, 0,35 mmol), se preparó el compuesto (4-(isoquinolin-5-il-sulfonil)-4-azaspiro[2.4]heptan-7-il)carbamato de bencilo **13j** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1) (80 mg, aceite incoloro, rendimiento: 68%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 438; encontrado, 438.

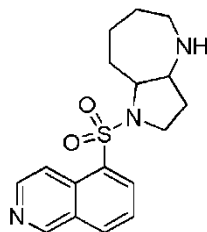
30 Etapa 10

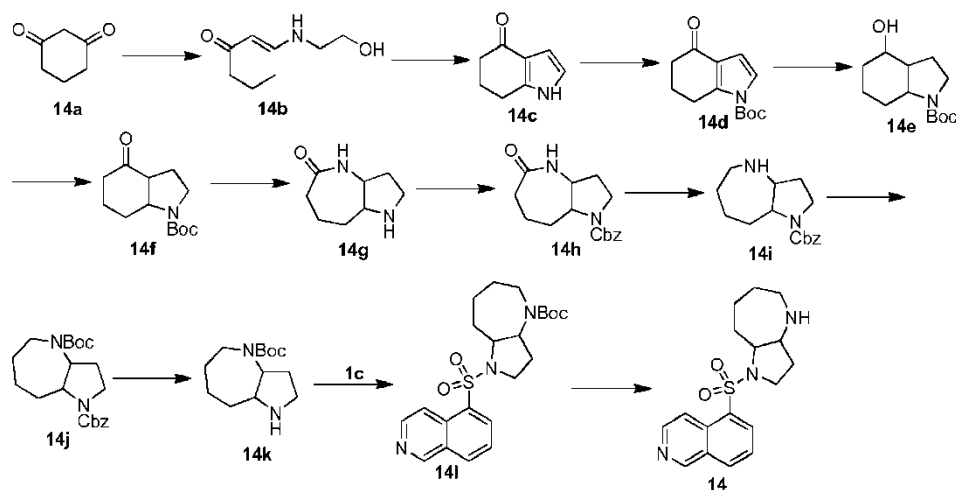
Se preparó el compuesto 4-(isoquinolin-5-il-sulfonil)-4-azaspiro[2.4]heptan-7-amina **13a** a partir de (4-(isoquinolin-5-il-sulfonil)-4-azaspiro[2.4]heptan-7-il)carbamato de bencilo **13j** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **5** (ejemplo 5) (11 mg, sólido amarillo, rendimiento: 50%).

35 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,42 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,24-1,21 (m, 1H), 1,15-1,13 (m, 1H), 0,80-0,73 (m, 2H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 304; encontrado, 304.

Ejemplo 14: 1-(isoquinolin-5-il-sulfonil)decahidropirrol[3,2-b]azepina





Etapa 1

A una disolución de ciclohexan-1,3-diona **14a** (5 g, 44,6 mmol) en 10 ml de THF se le añadió 2-aminoetanol (3,27 g, 53,5 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se vertió en 90 ml de tolueno en un matraz de fondo redondo que estaba equipado con un condensador Dean-Stark y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 15%/PE) para producir 3-((2-hidroxietil)amino)ciclohex-2-enona **14b** (4,30 g, sólido amarillo, rendimiento: 62%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,80 (s, 1H), 3,47-3,57 (m, 2H), 3,14-3,22 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,68-1,82 (m, 2H).

Etapa 2

A una disolución de 3-((2-hidroxietil)amino)ciclohex-2-enona **14b** (3,70 g, 23,9 mmol) en 120 ml de N,N-dimetilformamida se le añadió trifenilfosfina paladio (552 mg, 0,48 mmol), trimetilbromobenceno (4,76 g, 23,9 mmol) y carbonato de potasio (6,60 g, 47,8 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se sometió a reflujo a 150 °C durante 2 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir un residuo que después se diluyó con 100 ml de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con 100 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 15%/PE) para producir 1,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4(5H)-ona **14c** (2,66 g, sólido blanco, rendimiento: 82%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 136; encontrado, 136.

Etapa 3

A una disolución de 6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona **14c** (4,66 g, 34,5 mmol) en 120 ml de acetonitrilo se le añadió N,N-diisopropiletilamina (9,3 ml, 51,7 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,27 g, 37,9 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (82 mg, 0,69 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 10%/PE) para producir 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo **14d** (7 g, sólido blanco, rendimiento: 86%).

Etapa 4

A una disolución de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo **14d** (500 mg, 2,13 mmol) en 20 ml de MeOH se le añadió ácido acético catalítico y 50 mg de PtO₂ a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de H₂ (1 MPa) a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50%/PE) para producir 4-hidroxiocetahidro-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo **14e** (400 mg, aceite incoloro, rendimiento: 78%).

Etapa 5

A una disolución de 4-hidroxiocetahidro-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo **14e** (700 mg, 2,9 mmol) en 35 ml de diclorometano se le añadió peryodinano de Dess-Marteen (2,46 g, 5,80 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron 50 ml de NaHCO₃ ac. saturado, y la mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante una cromatografía en columna de gel de

sílice (EtOAc al 25%/PE) para producir 4-oxooctahidro-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo **14f** (470 mg, aceite incoloro, rendimiento: 68%).

MS-ESI calc. $[M + H - C_4H_8]^+$ 184; encontrado, 184.

Etapa 6

- 5 A una disolución de 4-oxooctahidro-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo **14f** (470 mg, 1,97 mmol) en 15 ml de cloroformo se le añadió NaN₃ (250 mg, 3,85 mmol) y ácido metilsulfónico (1,51 g, 15,8 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron 20 ml de NaHCO₃ ac. saturado para extinguir la reacción. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml), la capa orgánica se concentró al vacío para producir octahidropirrol[3,2-*b*]azepin-5(1H)-ona **14g** que se usó directamente sin más purificación.

Etapa 7

- 15 A una disolución de octahidropirrol[3,2-*b*]azepin-5(1H)-ona **14g** (303 mg, 1,97 mmol) en 15 ml de agua se le añadió cloroformiato de bencilo (1,69 g, 9,85 mmol) y carbonato de potasio (150 mg, 1,08 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), se lavó con 20 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante una TLC preparativa (EtOAc/PE 1/2) para producir 5-oxooctahidropirrol[3,2-*b*]azepin-1(2H)-carboxilato de bencilo **14h** (130 mg, aceite incoloro, rendimiento: 23%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,30 (m, 5H), 5,80 (s, 1H), 5,20-5,06 (m, 2H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,47-3,30 (m, 3H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,51-1,37 (m, 6H).

20 Etapa 8

- 25 A una disolución de 5-oxooctahidropirrol[3,2-*b*]azepin-1(2H)-carboxilato de bencilo **14h** (180 mg, 0,63 mmol) en 5 ml de THF se le añadió borano (0,63 ml, 1,86 mmol, 3 M en sulfuro de dimetilo) a -78 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C después de la adición y se agitó durante 4 h a esta temperatura. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de 3 ml de MeOH. La mezcla se concentró para producir octahidropirrol[3,2-*b*]azepin-1(2H)-carboxilato de bencilo **14i** que se usó directamente sin más purificación.

Etapa 9

- 30 A una disolución de octahidropirrol[3,2-*b*]azepin-1(2H)-carboxilato de bencilo **14i** (171 mg, 0,625 mmol) en 3 ml de diclorometano se le añadió N,N-diisopropiletilamina (161 mg, 1,25 mmol), 4-N,N-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,025 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (273 mg, 1,25 mmol) sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche y después se extinguió mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml x 3), las capas orgánicas reunidas se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante una TLC preparativa (EtOAc/PE 1/1) para producir hexahidropirrol[3,2-*b*]azepin-1,4(2H,5H)-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-*tert*-butilo **14j** (180 mg, aceite incoloro, rendimiento: 77%).

MS-ESI calc. $[M + H - C_4H_8]^+$ 319; encontrado, 319.

Etapa 10

- 40 A una disolución de hexahidropirrol[3,2-*b*]azepin-1,4(2H,5H)-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-*tert*-butilo **14j** (180 mg, 0,48 mmol) en 20 ml de THF se le añadieron 18 mg de Pd/C seco a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de H₂ (1 atm.) a temperatura ambiente durante 2 h, después se filtró y el filtrado se concentró para producir octahidropirrol[3,2-*b*]azepin-4(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **14k** (30 mg, aceite incoloro, rendimiento: 26%).

Etapa 11

- 45 A partir de octahidropirrol[3,2-*b*]azepin-4(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **14k** (30 mg, 0,12 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (32 mg, 0,14 mmol), se preparó el compuesto 1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)octahidropirrol[3,2-*b*]azepin-4(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **14l** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo **1**) (30 mg, aceite incoloro, rendimiento: 68%).

MS-ESI calc. $[M + H - C_4H_8]^+$ 432; encontrado, 432.

Etapa 12

- 50 Se preparó el compuesto 1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)decahidropirrol[3,2-*b*]azepina **14** a partir de 1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)octahidropirrol[3,2-*b*]azepin-4(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **14l** (30 mg, 0,07 mmol) siguiendo el

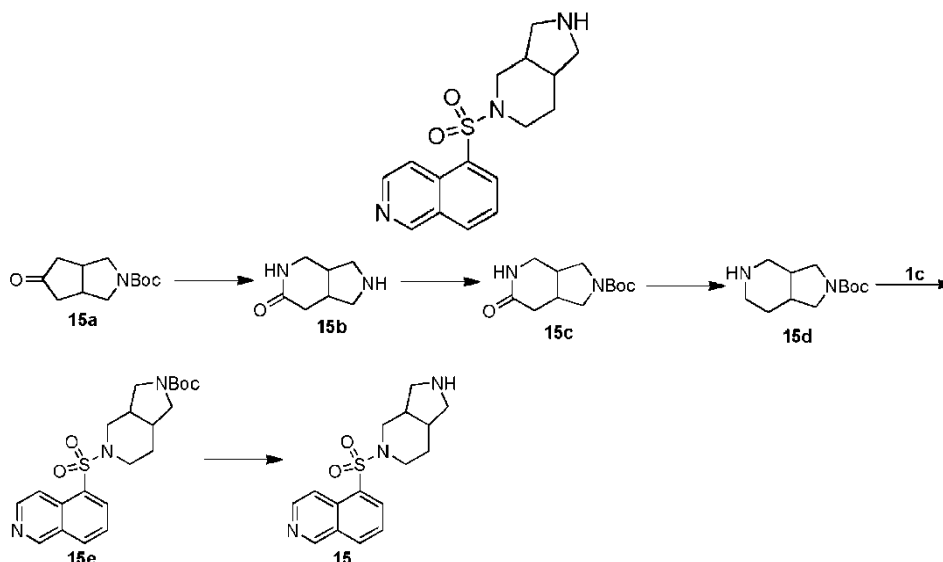
procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (15 mg, sólido blanco, rendimiento: 65%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,81-9,73 (m, 1H), 9,11-9,04 (m, 1H), 8,84-8,76 (m, 1H), 8,74-8,70 (m, 1H), 8,69-8,65 (m, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,34-3,23 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 3H), 1,78-1,65 (m, 2H).

5

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 332; encontrado, 332.

Ejemplo 15: 5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-il)sulfonil)isoquinolina



10 Etapa 1

A una disolución de 5-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **15a** (2 g, 8,89 mmol) en 10 ml de cloroformo se le añadió NaN_3 (1,2 g, 18,4 mmol) y ácido metilsulfónico (8,5 g, 88,9 mmol) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se ajustó el pH a 7 usando NaHCO_3 ac. saturado y se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para producir un aceite amarillo, hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6(2H)-ona **15b**, que se usó directamente sin más purificación.

15

Etapa 2

A una disolución de hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6(2H)-ona **15b** (1,22 g, 8,72 mmol) en 40 ml de NaOH al 10% ac. y THF (v/v = 1/1) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,87 g, 17,8 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 ml x 3), as capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2CO_3 anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10%/EtOAc) para producir 6-oxohexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo **15c** (0,9 g, aceite amarillo, rendimiento: 43%).

20

Etapa 3

A una disolución de 6-oxohexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo **15c** (600 mg, 2,5 mmol) en 20 ml de THF se le añadió una disolución de LiAlH_4 (190 mg, 50 mmol) en 10 ml de THF a -10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,19 ml de agua, 0,19 ml de NaOH al 15% ac. y 0,51 ml de agua en secuencia, después la mezcla se dejó en agitación durante 30 min más y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo **15d** como un aceite amarillo que se usó directamente sin más purificación.

25

30

Etapa 4

A partir de hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo **15d** (200 mg, 0,88 mmol, bruto procedente de la última etapa) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (280 mg, 1,25 mmol), se preparó el compuesto 5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo **15e** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1) (80 mg, aceite incoloro, rendimiento: 22%).

35

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H} - 56]^+$ 362; encontrado, 362.

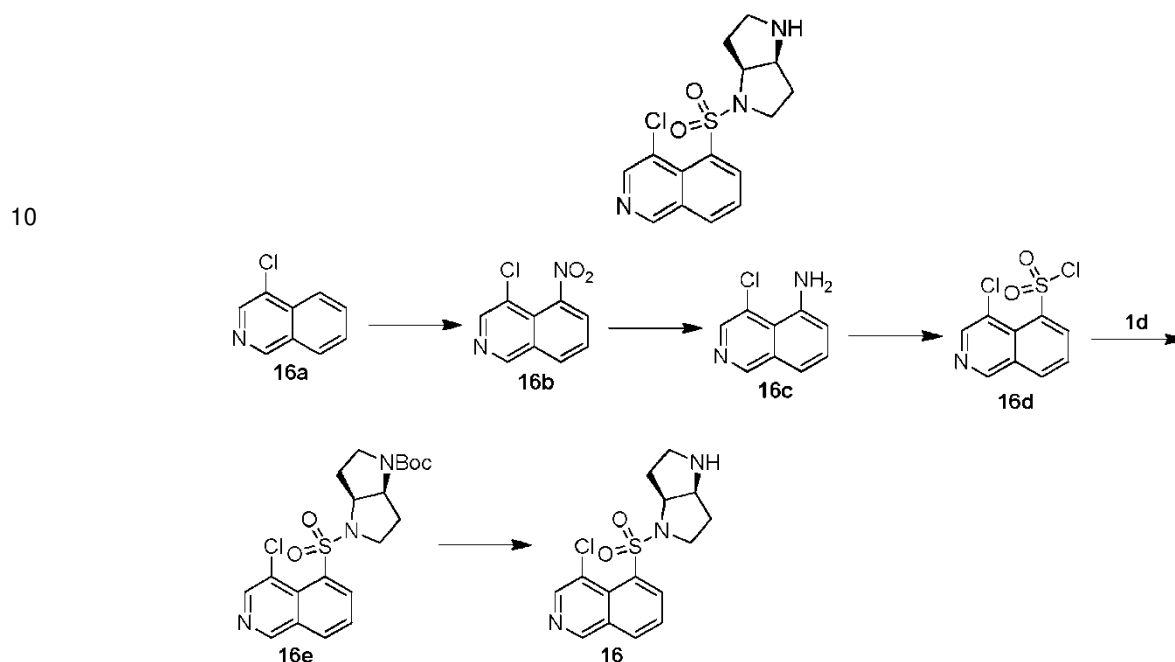
Etapa 5

Se preparó el compuesto 5-((hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-il)sulfonil)isoquinolina **15** a partir de 5-(isoquinolin-5-ilsulfonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de *terc*-butilo **15e** (80 mg, 0,19 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (51 mg, aceite amarillo, rendimiento: 85%).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,39 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,52-8,39 (m, 3H), 7,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,21-3,04 (m, 4H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 318; encontrado, 318.

Ejemplo 16: 4-cloro-5-((hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-il)sulfonil)isoquinolina



Etapa 1

- 15 A una disolución de 4-cloroisoquinolina **16a** (10,0 g, 61 mmol) en 55 ml de ácido sulfúrico concentrado se le añadió una disolución de nitrato de potasio (7,98 g, 79 mmol) en 69,0 ml de ácido sulfúrico concentrado a -5 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua helada, se ajustó el pH a 8 usando Na_2CO_3 sólido, y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 4-cloro-5-nitroisoquinolina **16b** (11,2 g, sólido blanco, rendimiento: 88%).

- 20 MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 209; encontrado, 209.

Etapa 2

- 25 A una disolución de 4-cloro-5-nitroisoquinolina **16b** (2,00 g, 9,62 mmol) en 34 ml de ácido clorhídrico concentrado se le añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (13 g, 57,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se ajustó el pH a 8 usando NaHCO_3 sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 2), y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 4-cloroisoquinolin-5-amina **16c** (1,57 g, sólido amarillo, rendimiento: 92%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 179; encontrado, 179.

Etapa 3

- 30 A una disolución de 4-cloroisoquinolin-5-amina (1,57 g, 8,82 mmol) en 14 ml de ácido clorhídrico concentrado se le añadió una disolución de NaNO_2 (620 mg, 8,82 mmol) en 2 ml de agua a -5 °C, y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 h a esta temperatura, y después se trasladó a una disolución de 30 ml de ácido acético con CuCl (224 mg, 2,20 mmol, en 2 ml de agua) saturado con SO_2 en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se formaron más burbujas. A la mezcla de reacción se le añadieron 100 ml de agua helada, y

el pH se ajustó a 8 usando NaHCO₃ ac. saturado. La mezcla después se extrajo con diclorometano (100 ml x 2), las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para producir cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonilo **16d** (1,07 g, sólido amarillo, rendimiento: 46%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 262; encontrado, 262.

5 Etapa 4

A partir de hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **1d** (30 mg, 0,142 mmol) y cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonilo **16d** (55,6 mg, 0,212 mmol), se preparó el compuesto 4-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrollo[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **16e** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1) (30 mg, aceite amarillo, rendimiento: 48%).

10 MS-ESI calc. [M + H]⁺ 438; encontrado, 438.

Etapa 5

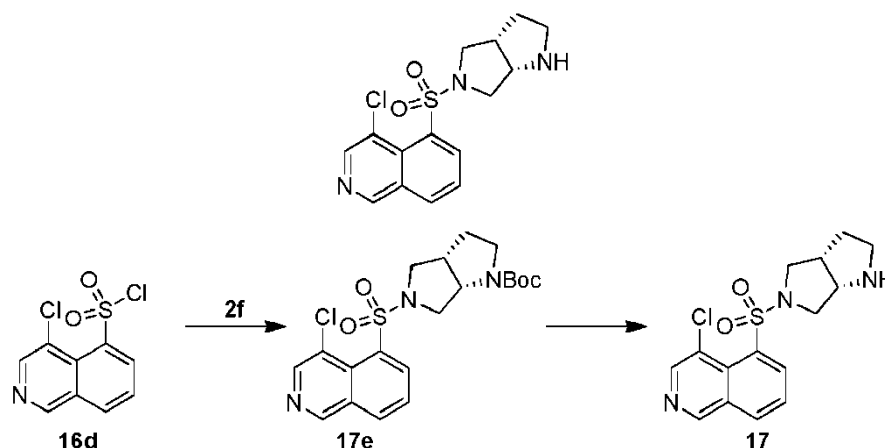
Se preparó el compuesto 4-cloro-5-((hexahidropirrollo[3,2-b]pirrol-1(2H)-il)sulfonil)isoquinolina **16** a partir de 4-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrollo[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **16e** (30 mg, 0,092 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 96%).

15 RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40-8,30 (m, 2H), 7,80 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 2H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 338; encontrado, 338.

Ejemplo 17: 4-cloro-5-((hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)isoquinolina

20



Etapa 1

25 A partir de hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **2f** (30 mg, 0,142 mmol, ejemplo 2) y cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonilo **16d** (56 mg, 0,212 mmol), se preparó el compuesto 5-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **17e** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1) (40 mg, aceite amarillo, rendimiento: 65%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 438; encontrado, 438.

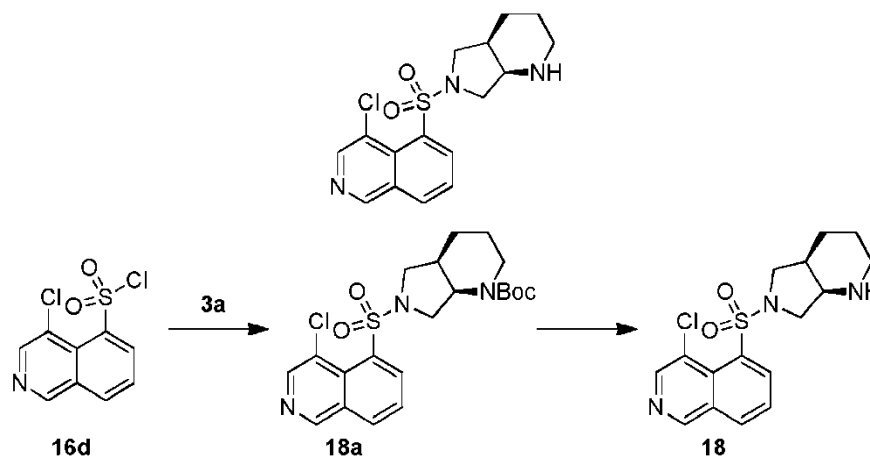
Etapa 2

30 Se preparó el compuesto 4-cloro-5-((hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)isoquinolina **17** a partir de 5-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **17e** (45 mg, 0,092 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1). (30 mg, sólido blanco, rendimiento: 96%).

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 9,25 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45-8,35 (m, 2H), 7,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,37-3,23 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H).

35 MS-ESI calc. [M + H]⁺ 338; encontrado, 338.

Ejemplo 18: 4-cloro-5-((hexahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonyl)isoquinolina



Etapa 1

- 5 A partir de octahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo **3a** (30 mg, 0,13 mmol, **ejemplo 3**) y cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonyl **16d**, se preparó el compuesto 6-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonyl)octahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **18a** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (**ejemplo 1**) (56 mg, aceite amarillo, rendimiento: 93%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 452; encontrado, 452.

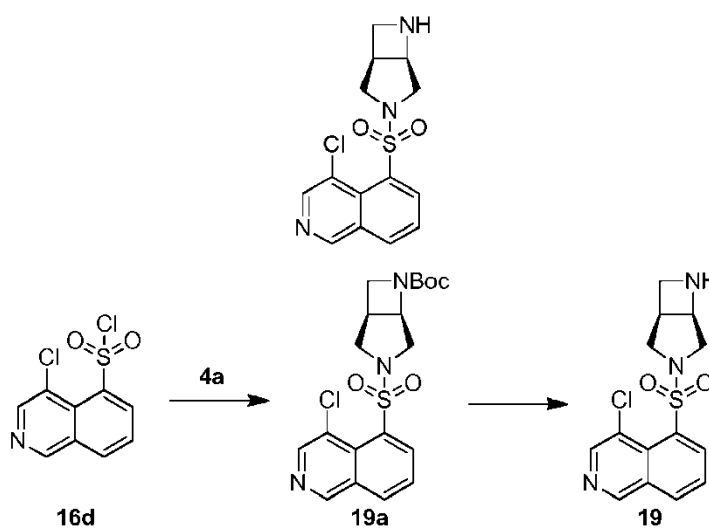
10 Etapa 2

Se preparó el compuesto 4-cloro-5-((hexahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonyl)isoquinolina **18** a partir de 6-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonyl)octahidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **18a** (15 mg, 0,035 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (**ejemplo 1**) (10 mg, sólido amarillo, rendimiento: 87%).

- 15 RMN de ^1H (400MHz, D_2O): δ 9,25 (s, 1H), 8,63-8,61 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,80 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,98-3,97 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,51 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H), 3,33-3,31 (m, 1H), 3,04- 2,99 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 4H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 352; encontrado, 352.

Ejemplo 19: 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilsulfonyl)-4-cloroisoquinolina



20

Etapa 1

- 25 A partir de 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **4a** (30 mg, 0,15 mmol) y cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonyl **16d** (44 mg, 0,17 mmol), se preparó el compuesto 3-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **19a** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (**ejemplo 1**) (25 mg, aceite amarillo, rendimiento: 39%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 418; encontrado, 418.

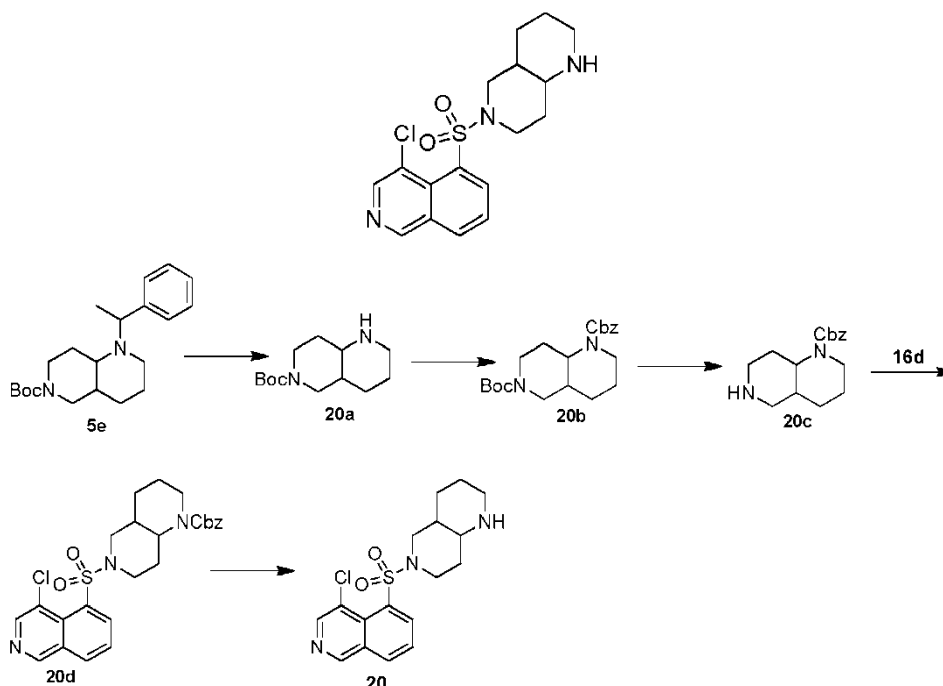
Etapas 2

Se preparó el compuesto 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilsulfonyl)-4-cloroisoquinolina **19** a partir de 3-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *tert*-butilo **19a** (25 mg, 0,059 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1** (ejemplo 1) (8 mg, sólido blanco, rendimiento: 38%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,27 (s, 1H), 8,70 (sa, 1H), 8,49-8,43 (m, 2H), 7,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 4,10-4,07 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 318; encontrado, 318.

10 Ejemplo 20: 6-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonyl)decahidro-1,6-naftiridina



Etapas 1

15 A una disolución de 1-(1-feniletil)octahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **5e** (15 g, 0,044 mol) en 600 ml de THF se le añadieron 1,5 g de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (al 20% sobre carbono). La mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de H_2 (3 MPa) y se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 50%/EtOAc) para producir octahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **20a** (320 mg, aceite amarillo, rendimiento: 3%).

20 MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 241; encontrado, 241.

Etapas 2

25 A una disolución de octahidro-1,6-naftiridin-6(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **20a** (320 mg, 1,33 mmol) en 5 ml de diclorometano se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (516 mg, 3,99 mmol) y clorofornato de bencilo (340 mg, 2,0 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron 20 ml de agua, y la disolución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (PE/EtOAc 3/1) para producir hexahidro-1,6-naftiridin-1,6(2H,7H)-dicarboxilato de 1-bencilo y 6-*tert*-butilo **20b** (275 mg, aceite amarillo, rendimiento: 86%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 375; encontrado, 375.

30 Etapas 3

A partir de hexahidro-1,6-naftiridin-1,6(2H,7H)-dicarboxilato de 1-bencilo y 6-*tert*-butilo **20b** (275 mg, 0,73 mmol), se preparó el compuesto octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **20c** siguiendo el procedimiento descrito

para la síntesis de **1** (ejemplo **1**) (200 mg, sólido blanco, rendimiento: 96%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 275; encontrado, 275.

Etapa 4

- 5 A partir de octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **20c** (40 mg, 0,15 mmol) y cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonilo **16d** (42 mg, 0,16 mmol), se preparó el compuesto 6-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **20d** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo **1**) (20 mg, aceite amarillo, rendimiento: 27%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 501; encontrado, 501.

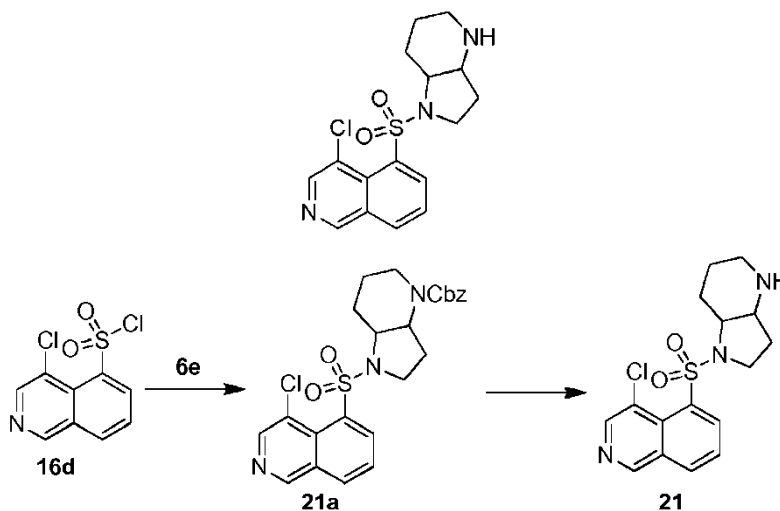
Etapa 5

- 10 Se preparó el compuesto 6-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)decahidro-1,6-naftiridina **20** a partir de 6-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **20d** (20 mg, 0,04 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **5** (ejemplo **5**) (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 68%).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,30 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49-8,34 (m, 2H), 7,90-7,85 (m, 1H), 4,04-3,68 (m, 3H), 3,54-3,40 (m, 1H), 3,27-3,03 (m, 3H), 2,34-2,18 (m, 1H), 2,13-1,88 (m, 3H), 1,87-1,60 (m, 3H).

- 15 MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 366; encontrado, 366.

Ejemplo 21: 4-cloro-5-((octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)sulfonil)isoquinolina



Etapa 1

- 20 A partir de hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **6e** (30 mg, 0,12 mmol, ejemplo **6**) y cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonilo **16d** (45 mg, 0,17 mmol), se preparó el compuesto 1-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **21a** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo **1**) (30 mg, aceite amarillo, rendimiento: 36%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 486; encontrado, 486.

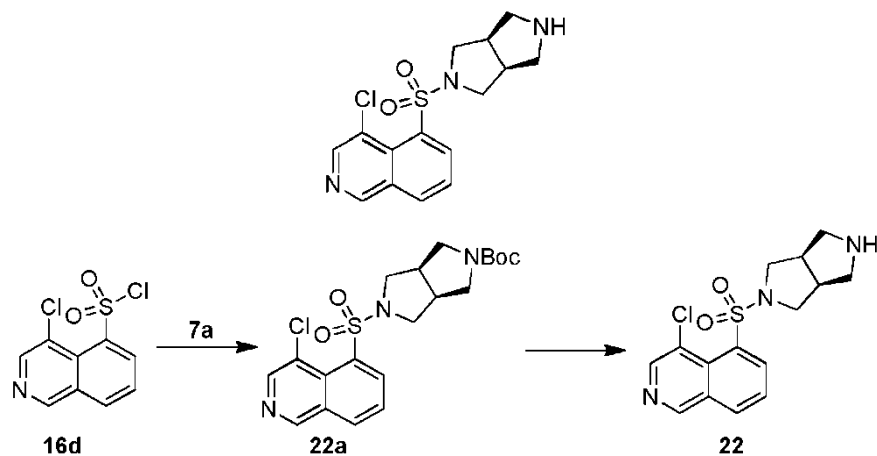
25 Etapa 2

Se preparó el compuesto 4-cloro-5-((octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)sulfonil)isoquinolina **21** a partir de 1-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **21a** (30 mg, 0,062 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **5** (ejemplo **5**) (15 mg, sólido blanco, rendimiento: 71%).

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,33 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55-8,50 (m, 2H), 7,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,58-1,55 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 352; encontrado, 352.

Ejemplo 22: 4-cloro-5-((hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)isoquinolina



Etapa 1

- 5 A partir de hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **7a** (30 mg, 0,14 mmol) y cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonilo **16d** (131 mg, 0,58 mmol), se preparó el compuesto 5-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo **22a** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1) (50 mg, aceite amarillo, rendimiento: 81%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 438; encontrado, 438.

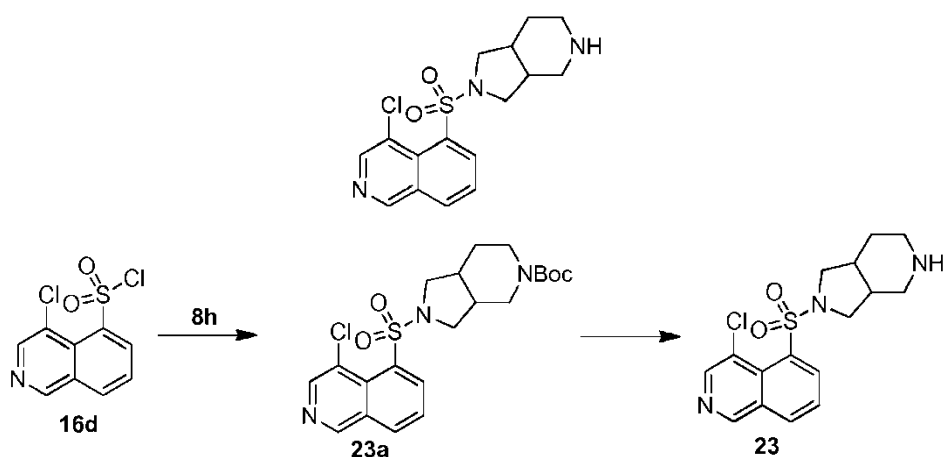
10 Etapa 2

Se preparó el compuesto 4-cloro-5-((hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)isoquinolina **22** a partir de 5-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo **22a** (50 mg, 0,11 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1** (ejemplo 1) (35 mg, sólido amarillo, rendimiento: 91%).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,23-9,21 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,43-8,38 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 2H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 338; encontrado, 338.

Ejemplo 23: 4-cloro-5-((hexahidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)sulfonil)isoquinolina



20

Etapa 1

- 25 A partir de hexahidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *terc*-butilo **8h** (35 mg, 0,16 mmol) y cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonilo **16d** (45 mg, 0,17 mmol), se preparó el compuesto 2-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *terc*-butilo **23a** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1e** (15 mg, aceite amarillo, rendimiento: 21%).

MS-ESI calc. $[M + \text{Na}]^+$ 474; encontrado, 474.

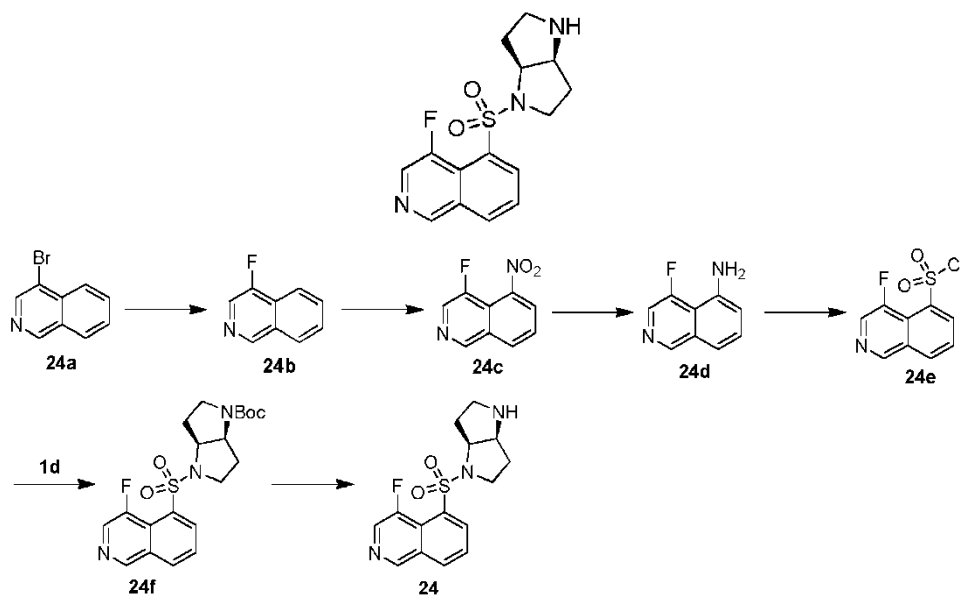
Etapa 2

Se preparó el compuesto 4-cloro-5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)sulfonyl)isoquinolina **23** a partir de 2-((4-cloroisoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **23a** (15 mg, 0,033 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **1** (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 86%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,28 (s, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,45-8,41 (m, 2H), 7,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 3H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 352; encontrado, 352.

Ejemplo 24: 4-fluoro-5-((hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-1(2H)-il)sulfonyl)isoquinolina



Etapa 1

A una disolución de *n*-butil-litio (133 ml, 332,5 mmol, 2,5 M en THF) en 760 ml de THF se le añadió una disolución de 4-bromoisoquinolina **24a** (20 g, 96,6 mmol) en 144 ml de THF gota a gota a -65 $^{\circ}\text{C}$, y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min más después de finalizar la adición. Se añadió una disolución de *N*-fluorobencensulfonimida (66,68 g, 211,7 mmol) en 216 ml de THF a -65 $^{\circ}\text{C}$ en 1 h gota a gota. Después de agitar durante 1 h más a esta temperatura, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente lentamente con agitación, y cuando la reacción terminó, se añadieron lentamente 300 ml de NH_4Cl ac. saturado, y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 300 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 4-fluoroisoquinolina **24b** (8,5 g, aceite rojo, rendimiento: 60%).

Etapa 2

A partir de 4-fluoroisoquinolina **24b** (8,5 g, 57,8 mmol), se preparó el compuesto 4-fluoro-5-nitroisoquinolina **24c** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 4-cloro-5-nitroisoquinolina **16b** (ejemplo **16**) (7,2 mg, aceite amarillo, rendimiento: 64,8%).

Etapa 3

A partir de 4-fluoro-5-nitroisoquinolina **24c** (7,2 g, 37,5 mmol), se preparó el compuesto 4-fluoroisoquinolin-5-amina **24d** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 4-cloroisoquinolin-5-amina **16c** (ejemplo **16**) (5,5 g, sólido amarillo, rendimiento: 90%).

Etapa 4

A partir de 4-fluoroisoquinolin-5-amina **24d** (5,5 g, 33,95 mmol), se preparó el compuesto cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonyl **24e** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonyl **16d** (ejemplo **16**) (4,5 g, sólido blanco, rendimiento: 54%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,32-9,20 (m, 1H), 8,79-8,67 (m, 2H), 8,48-8,37 (m, 1H), 7,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Etapa 5

5 A partir de hexahidropirrollo[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **1d** (30 mg, 0,142 mmol) y cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo **24e** (35 mg, 0,14 mmol), se preparó el compuesto 4-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrollo[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **24f** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de **1e** (ejemplo 1) (56 mg, aceite amarillo, rendimiento: 94%).

MS-ESI calc. $[M + Na]^+ 444$; encontrado, 444.

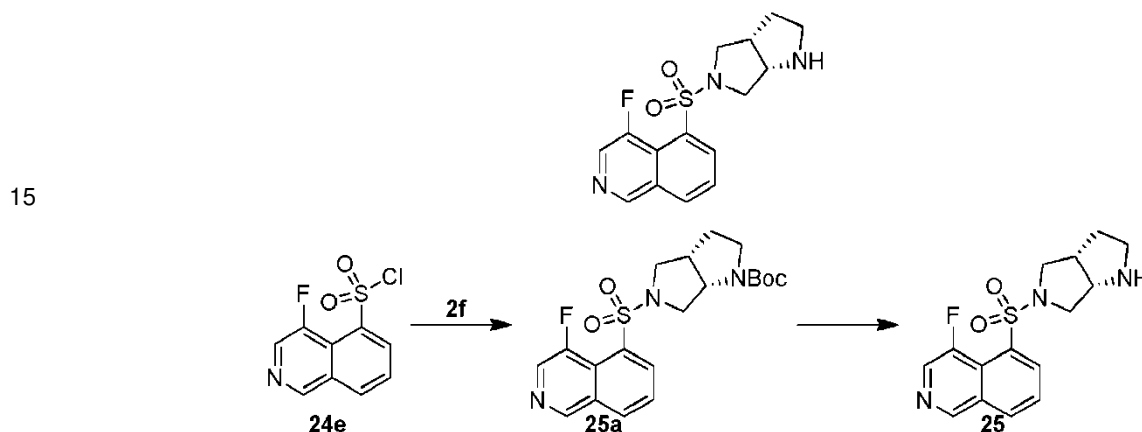
Etapa 6

10 Se preparó el compuesto 4-fluoro-5-((hexahidropirrollo[3,2-b]pirrol-1(2H)-il)sulfonil)isoquinolina **24** a partir de 4-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrollo[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **24f** (56 mg, 0,13 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 42%).

RMN de 1H (400 MHz, D_2O): δ 9,24 (s, 1H), 8,56-8,46 (m, 3H), 7,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,37-3,24 (m, 3H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 3H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+ 322$; encontrado, 322.

Ejemplo 25: 4-fluoro-5-((hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)isoquinolina



Etapa 1

20 A partir de hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **2f** (55 mg, 0,24 mmol, ejemplo 2) y cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo **24e** (50 mg, 0,2 mmol, ejemplo 24), se preparó el compuesto 5-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **25a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (55 mg, sólido amarillo, rendimiento: 58%).

MS-ESI calc. $[M + H - 56]^+ 366$; encontrado, 366.

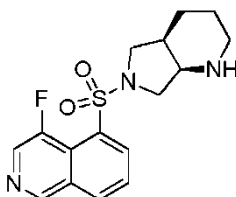
Etapa 2

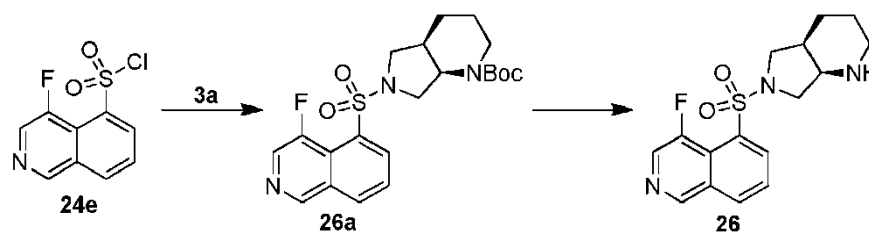
25 Se preparó el compuesto 4-fluoro-5-((hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)isoquinolina **25** a partir de 5-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrollo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **25a** (50 mg, 0,085 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (30 mg, sólido blanco, rendimiento: 78%).

RMN de 1H (400 MHz, D_2O): δ 9,26 (s, 1H), 8,60-8,49 (m, 3H), 7,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,67-3,25 (m, 7H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+ 322$; encontrado, 322.

30 Ejemplo 26: 4-fluoro-5-((hexahidro-1H-pirrollo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonil)isoquinolina





Etapa 1

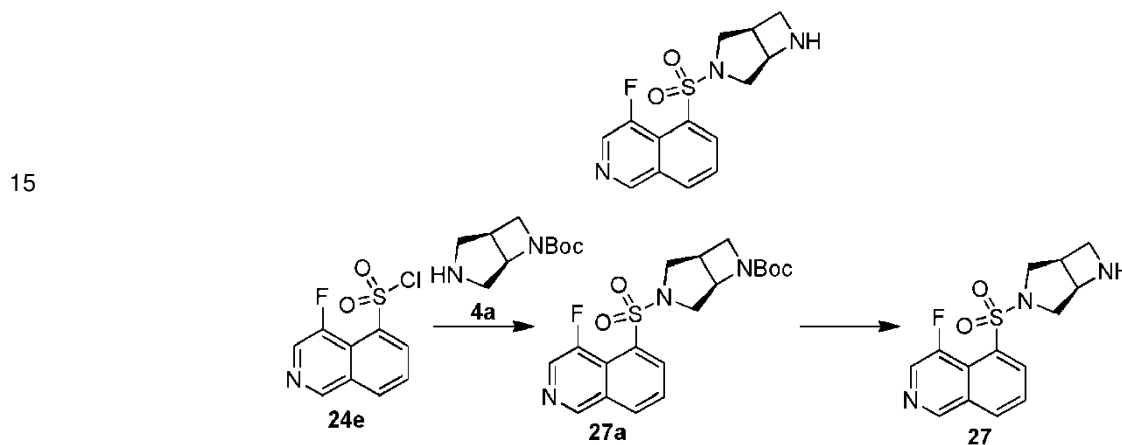
A partir de cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonyl **24e** (45 mg, 0,2 mmol, **ejemplo 24**) y octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo **3a** (50 mg, 0,22 mmol, **ejemplo 3**), se preparó el compuesto 6-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonyl)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **26a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (50 mg, aceite incoloro, rendimiento: 52%).

Etapa 2

Se preparó el compuesto 4-fluoro-5-((hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonyl)isoquinolina **26** a partir de octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **26a** (50 mg, 0,11 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 42%).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,46 (s, 1H), 8,75-8,67 (m, 1H), 8,65-8,56 (m, 2H), 8,05-7,96 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 27: 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilsulfonyl)-4-fluoroisoquinolina



Etapa 1

A partir de 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **4a** (30 mg, 0,15 mmol) y cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonyl **24e** (41 mg, 0,17 mmol, **ejemplo 24**), se preparó el compuesto 3-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **27a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (52 mg, aceite amarillo, rendimiento: 84%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 430; encontrado, 430.

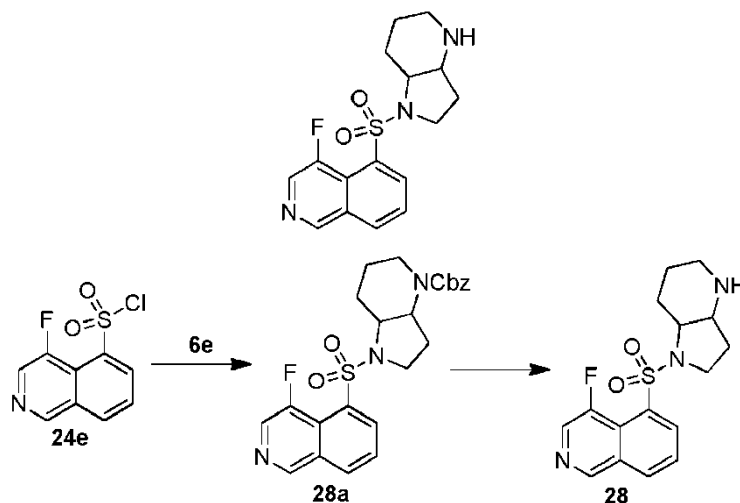
Etapa 2

Se preparó el compuesto 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilsulfonyl)-4-fluoroisoquinolina **27** a partir de 3-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **27a** (52 mg, 0,13 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 44%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,42 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,99 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 308; encontrado, 308.

Ejemplo 28: 4-fluoro-5-((octahidro-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-1-il)sulfonyl)isoquinolina



Etapa 1

- 5 A partir de hexahidro-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **6e** (50 mg, 0,17 mmol, **ejemplo 6**) y cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonyl **24e** (50 mg, 0,2 mmol, **ejemplo 24**), se preparó el compuesto 1-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidro-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **28a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (72 mg, aceite amarillo, rendimiento: 91%).

MS-ESI calc. $[M + Na]^+$ 492; encontrado, 492.

10 Etapa 2

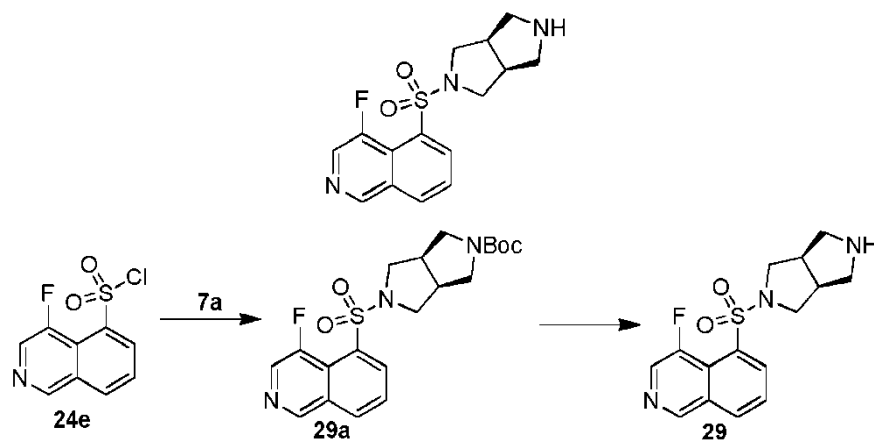
Se preparó el compuesto 4-fluoro-5-((octahidro-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-1-il)sulfonyl)isoquinolina **28** a partir de 1-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidro-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **28a** (72 mg, 0,15 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 6-(isoquinolin-5-il)sulfonyl)decahidro-1,6-naftiridina **5** en el ejemplo 5 (25 mg, sólido blanco, rendimiento: 49%).

- 15 RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,28 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 2H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 336; encontrado, 336.

Ejemplo 29: 4-fluoro-5-((hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonyl)isoquinolina

20



Etapa 1

- 25 A partir de hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **7a** (30 mg, 0,14 mmol, **ejemplo 7**) y cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonyl **24e** (35 mg, 0,14 mmol), se preparó el compuesto 5-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo **29a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (55 mg, aceite amarillo, rendimiento: 92%).

MS-ESI calc. $[M + Na]^+ 444$; encontrado, 444.

Etapa 2

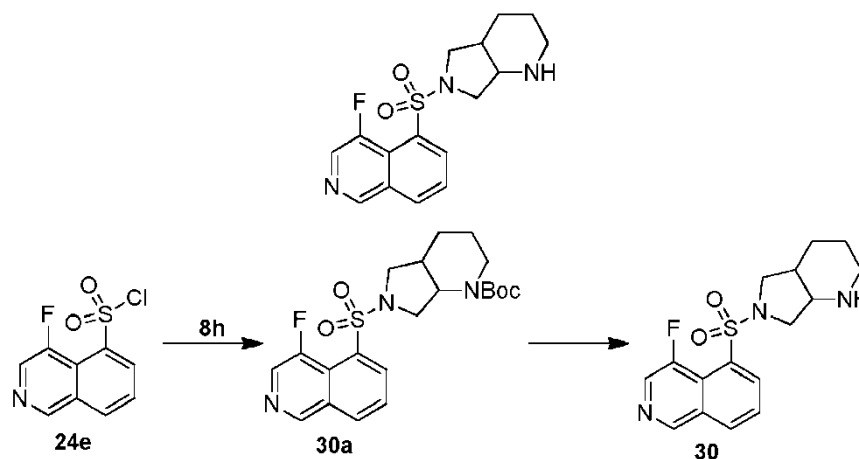
Se preparó el compuesto 4-fluoro-5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)isoquinolina **29** a partir de 5-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **29a** (55 mg, 0,13 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (26 mg, sólido blanco, rendimiento: 55%).

RMN de 1H (400 MHz, D_2O): δ 9,26 (sa, 1H), 8,58-8,53 (m, 2H), 8,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,98-2,91 (m, 2H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+ 322$; encontrado, 322.

Ejemplo 30: 4-fluoro-5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonil)isoquinolina

10



Etapa 1

A partir de hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **8h** (30 mg, 0,13 mmol, **ejemplo 8**) y cloruro de 4-fluoroisoquinolin-5-sulfonilo **24e** (33 mg, 0,13 mmol, **ejemplo 24**), se preparó el compuesto 6-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **30a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (17 mg, aceite amarillo, rendimiento: 29%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+ 436$; encontrado, 436.

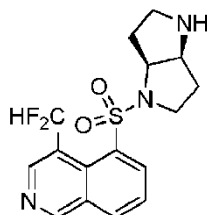
Etapa 2

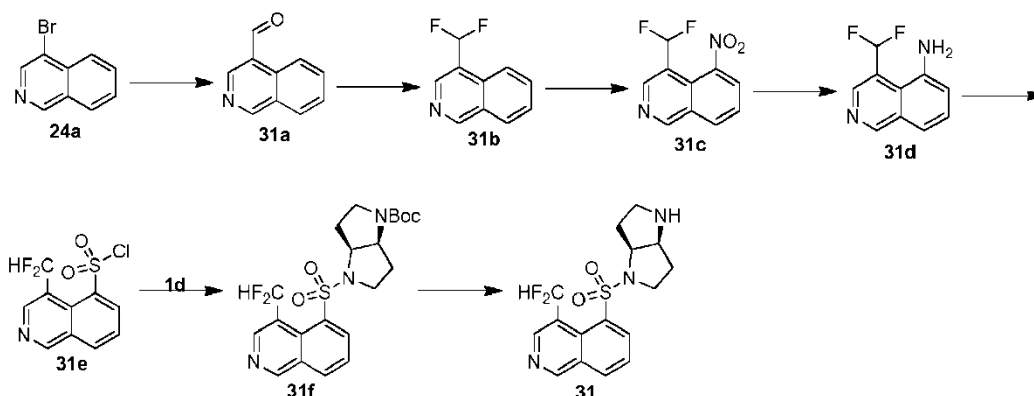
Se preparó el compuesto 4-fluoro-5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonil)isoquinolina **30** a partir de 6-((4-fluoroisoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **30a** (17 mg, 0,039 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (6 mg, sólido blanco, rendimiento: 46%).

RMN de 1H (400 MHz, D_2O): δ 9,33 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,53-8,49 (m, 2H), 7,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+ 336$; encontrado, 336.

Ejemplo 31: 4-(difluorometil)-5-((hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-1(2H)-il)sulfonil)isoquinolina





Etapa 1

5 A una disolución de 4-bromoisoquinolina **24a** (2,0 g, 9,6 mmol) en 30 ml de THF redistilado se le añadió *n*-butil-litio (4,0 ml, 10 mmol, 2,5 M en THF) gota a gota a -65 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a esta temperatura antes de añadir gota a gota N,N-dimetilformamida (730 mg, 10 mmol), y se agitó durante 1 h más a esta temperatura. Después de que finalizase la reacción, se añadieron 100 ml de NH₄Cl ac. saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir isoquinolin-4-carbaldehído **31a** (550 mg, sólido amarillo, rendimiento: 36%).

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,41 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,76 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H).

MS-ESI calc. [M + H₃O]⁺ 176; encontrado, 176.

Etapa 2

15 A una disolución de isoquinolin-4-carbaldehído **31a** (100 mg, 0,63 mmol) en 5 ml de diclorometano anhidro se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,1 g, 6,3 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂ gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se extinguió vertiéndola en 30 ml de agua helada. La mezcla se ajustó a pH 8-9 usando NaHCO₃ ac. saturado, y después se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 4-(difluorometil)isoquinolina **31b** (80 mg, aceite amarillo, rendimiento: 70%).

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,36 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 180; encontrado, 180.

25 Etapa 3

Se preparó el compuesto 4-(difluorometil)-5-nitroisoquinolina **31c** a partir de 4-(difluorometil)isoquinolina **31b** (1,3 g, 7,2 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **16** (1,16 g, sólido amarillo, rendimiento: 71%).

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,60 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H).

30 MS-ESI calc. [M + H]⁺ 225; encontrado, 225.

Etapa 4

35 A una disolución de 4-(difluorometil)-5-nitroisoquinolina **31c** (100 mg, 0,45 mmol) en 30 ml de etanol se le añadió Pd/C húmedo (30 mg, al 10%) e hidrato de hidrazina (22 mg, 0,45 mmol, al 85%) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 30%/PE) para producir 4-(difluorometil)isoquinolin-5-amina **31d** (62 mg, sólido amarillo, rendimiento: 78,5%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,25 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,78-7,64 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 195; encontrado, 195.

Etapa 5

Se preparó el compuesto cloruro de 4-(difluorometil)isoquinolin-5-sulfonilo **31e** a partir de 4-(difluorometil)isoquinolin-5-amina **31d** (230 mg, 1,18 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonilo **16d** en el ejemplo **16** (130 mg, sólido amarillo, rendimiento: 39%).

5 MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 278; encontrado, 278.

Etapa 6

10 A partir de hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **1d** (37 mg, 0,24 mmol, **ejemplo 1**) y cloruro de 4-(difluorometil)isoquinolin-5-sulfonilo **31e** (68 mg, 0,24 mmol), se preparó el compuesto 4-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **31f** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (50 mg, sólido amarillo, rendimiento: 46%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 454; encontrado, 454.

Etapa 7

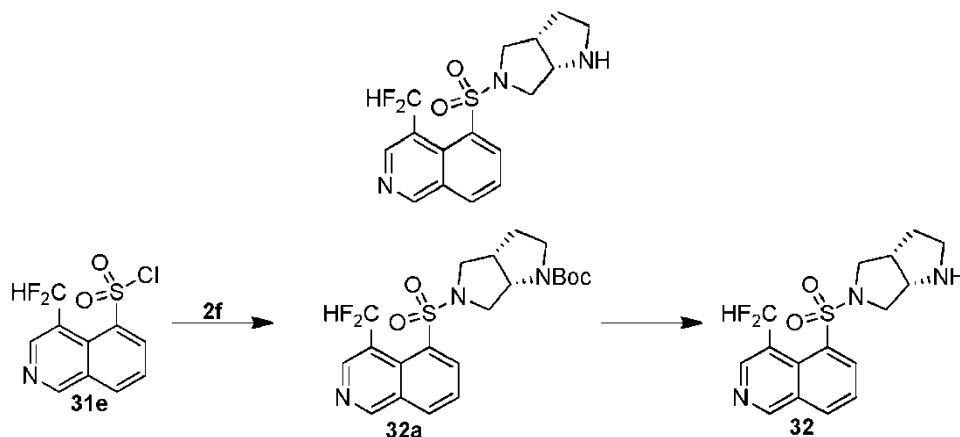
15 Se preparó el compuesto 4-(difluorometil)-5-((hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-1(2H)-il)sulfonil)isoquinolina **31** a partir de 4-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **31f** (50 mg, 0,11 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (25 mg, sólido blanco, rendimiento: 53%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,69 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 8,21-7,94 (m, 2H), 4,66-4,48 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,07-2,05 (m, 2H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 354; encontrado, 354.

Ejemplo 32: 4-(difluorometil)-5-((hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)isoquinolina

20



Etapa 1

25 A partir de hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **2f** (37 mg, 0,24 mmol, ejemplo 2) y cloruro de 4-(difluorometil)isoquinolin-5-sulfonilo **31e** (68 mg, 0,24 mmol, **ejemplo 31**), se preparó el compuesto 5-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **32a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (45 mg, sólido amarillo, rendimiento: 41%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 454; encontrado, 454.

Etapa 2

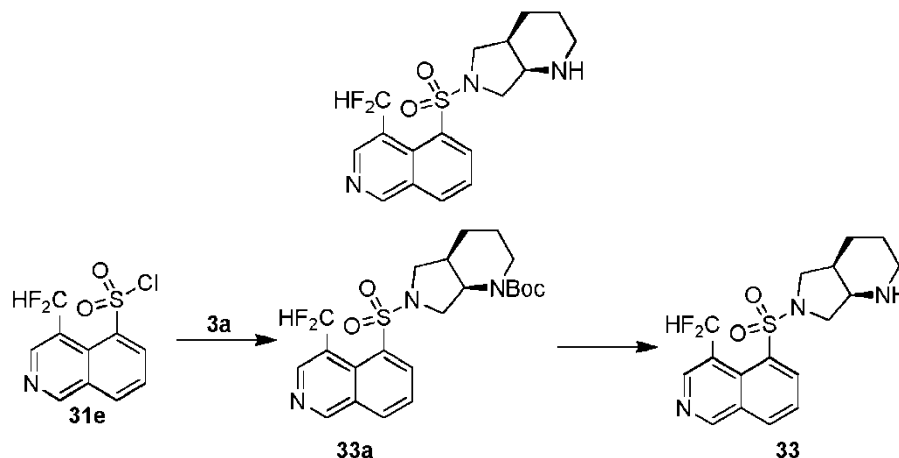
30 Se preparó el compuesto 4-(difluorometil)-5-((hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)isoquinolina **32** a partir de 5-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **32a** (45 mg, 0,1 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (25 mg, sólido blanco, rendimiento: 60%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,63 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,71-8,56 (m, 2H), 8,18-7,92 (m, 2H), 4,41-4,38 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,36-3,21 (m, 4H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 354; encontrado, 354.

35

Ejemplo 33: 4-(difluorometil)-5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonil)isoquinolina



Etapa 1

- 5 A partir de octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *cis*-terc-butilo **3a** (30 mg, 0,18 mmol, **ejemplo 3**) y cloruro de 4-(difluorometil)isoquinolin-5-sulfonilo **31e** (50 mg, 0,18 mmol, **ejemplo 31**), se preparó el compuesto 6-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **33a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (40 mg, sólido amarillo, rendimiento: 47%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 468; encontrado, 468.

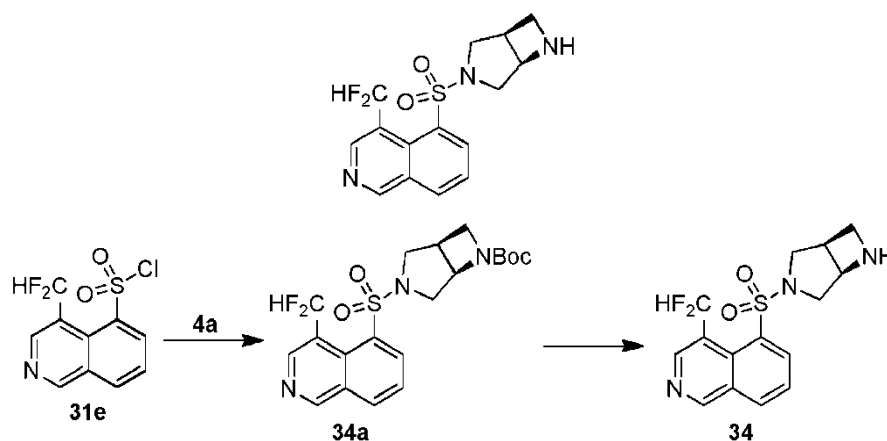
10 Etapa 2

Se preparó el compuesto 4-(difluorometil)-5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonil)isoquinolina **33** a partir de 6-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **33a** (40 mg, 0,085 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 27%).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,64-9,59 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,57-8,47 (m, 2H), 8,21-7,92 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,46 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 4H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 368; encontrado, 368.

Ejemplo 34: 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilsulfonil)-4-(difluorometil)isoquinolina



20

Etapa 1

- 25 A partir de 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **4a** (30 mg, 0,18 mmol, **ejemplo 4**) y cloruro de 4-(difluorometil)isoquinolin-5-sulfonilo **31e** (50 mg, 0,18 mmol, **ejemplo 31**), se preparó el compuesto 3-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **34a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (40 mg, sólido amarillo, rendimiento: 50%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 440; encontrado, 440.

Etapa 2

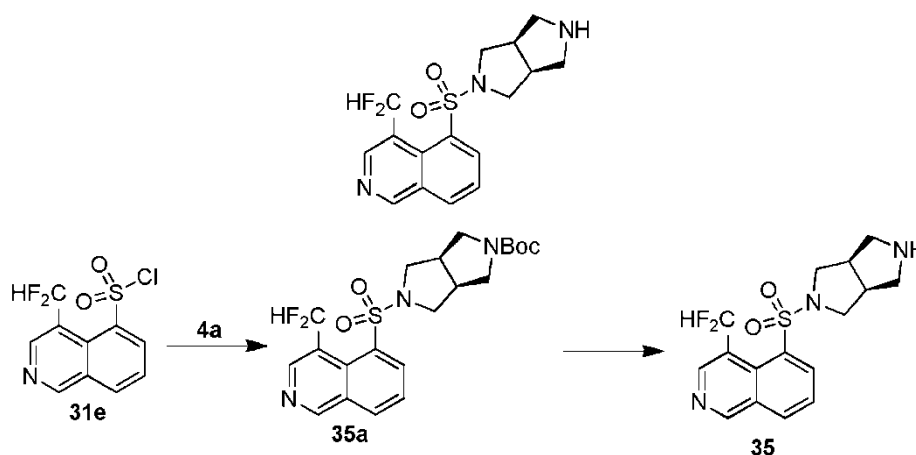
Se preparó el compuesto 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilsulfonil)-4-(difluorometil)isoquinolina **34** a partir de 3-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *tert*-butilo **34a** (40 mg, 0,085 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 26%).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,60 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,65-8,60 (m, 2H), 8,20 (t, $J = 53,2$ Hz, 1H), 7,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,95-3,70 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 340; encontrado, 340.

Ejemplo 35: 4-(difluorometil)-5-((hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)isoquinolina

10



Etapa 1

- 15 A partir de hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *cis-tert*-butilo **7a** (37 mg, 0,24 mmol, **ejemplo 7**) y cloruro de 4-(difluorometil)isoquinolin-5-sulfonilo **31e** (68 mg, 0,24 mmol, **ejemplo 31**), se preparó el compuesto 5-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **35a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (52 mg, sólido amarillo, rendimiento: 48%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 454; encontrado, 454.

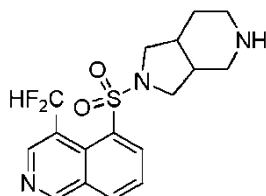
Etapa 2

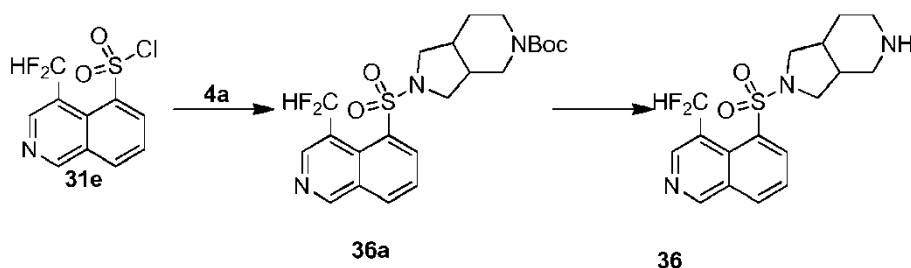
- 20 Se preparó el compuesto 4-(difluorometil)-5-((hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)isoquinolina **35** a partir de 5-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **35a** (52 mg, 0,11 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (25 mg, sólido blanco, rendimiento: 51%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,59 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,66-8,54 (m, 2H), 8,24-7,91 (m, 2H), 4,56-4,46 (m, 4H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 354; encontrado, 354.

- 25 Ejemplo 36: 4-(difluorometil)-5-((hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)sulfonil)isoquinolina





Etapa 1

5 A partir de hexahidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **8h** (56 mg, 0,25 mmol, **ejemplo 8**) y cloruro de 4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonilo **31e** (75 mg, 0,27 mmol, **ejemplo 31**), se preparó el compuesto 2-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **36a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (45 mg, aceite de color amarillo claro, rendimiento: 45%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 490; encontrado, 490.

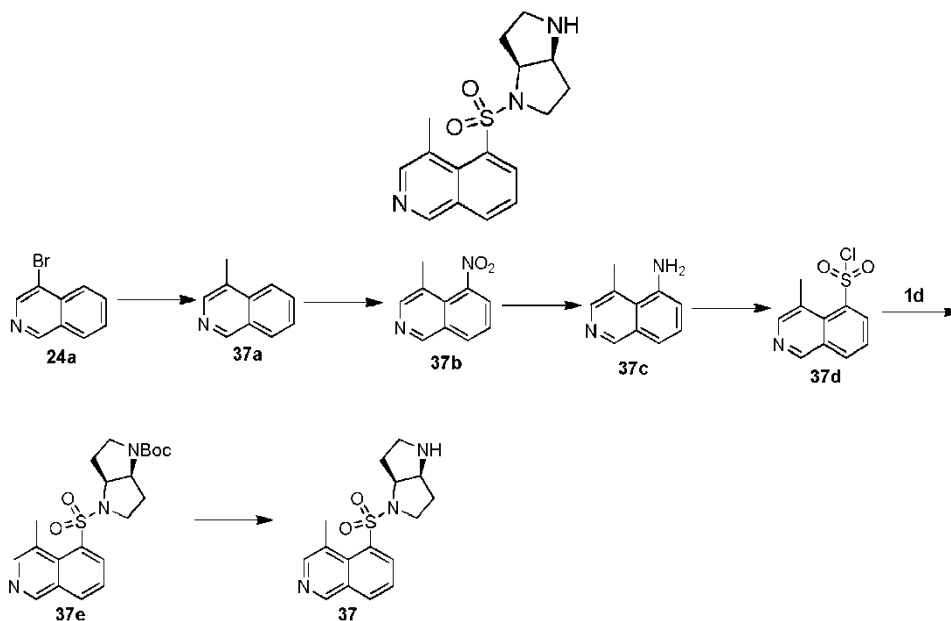
Etapa 2

10 Se preparó el compuesto 4-(difluorometil)-5-((hexahidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-2(3H)-il)sulfonil)isoquinolina **36** a partir de 2-((4-(difluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **36a** (45 mg, 0,096 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (30 mg, sólido blanco, rendimiento: 86%).

15 RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,78 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,76-8,73 (m, 1H), 8,71-8,66 (m, 1H), 8,39 (t, $J = 54,0$ Hz, 1H), 8,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 368; encontrado, 368.

Ejemplo 37: 5-((hexahidropirrol-3,2-b]pirrol-1(2H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina



20 Etapa 1

25 A una disolución de 4-bromoisoquinolina **24a** (15,0 g, 72,5 mmol), ácido metilborónico (8,8 g, 146 mmol) y K_3PO_4 (62,0 g, 292 mmol) en 350 ml de tolueno se le añadió $Pd_2(dba)_3$ (6,6 g, 7,2 mmol) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-base)fosfina (5,9 g, 14,3 mmol) bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extinguió vertiéndola en 30 ml de agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2), las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 4-metilisoquinolina **37a** (10,7 g, aceite amarillo, rendimiento: 94%).

Etapa 2

Se preparó el compuesto 4-metil-5-nitroisoquinolina **37b** a partir de 4-metilisoquinolina **37a** (10,0 g, 69,9 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **16** (10 g, aceite amarillo, rendimiento: 76%).

Etapa 3

- 5 Se preparó el compuesto 4-metilisoquinolin-5-amina **37c** a partir de 4-metil-5-nitroisoquinolina **37b** (9,00 g, 47,8 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **16** (6,0 g, sólido amarillo, rendimiento: 71%).

Etapa 4

- 10 Se preparó el compuesto cloruro de 4-metilisoquinolin-5-sulfonilo **37d** a partir de 4-metilisoquinolin-5-amina **37c** (500 mg, 3,16 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **16** (300 mg, sólido verde, rendimiento: 40%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,78 (sa, 1H), 8,89-8,90 (m, 1H), 8,55-8,50 (m, 2H), 8,01-7,88 (m, 1H), 3,34 (s, 3H).

Etapa 5

- 15 A partir de hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **1d** (33 mg, 0,14 mmol) y cloruro de 4-metilisoquinolin-5-sulfonilo **37d** (68 mg, 0,28 mmol), se preparó el compuesto 4-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **37e** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (15 mg, aceite amarillo, rendimiento: 25%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 418; encontrado, 418.

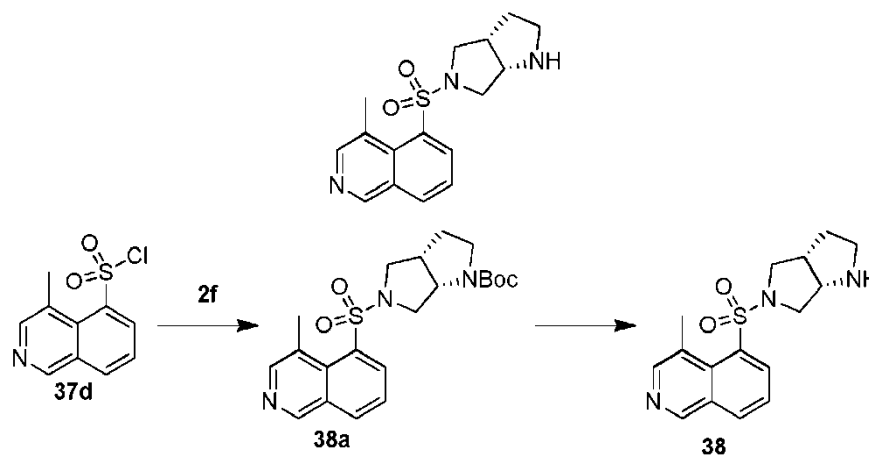
Etapa 6

- 20 Se preparó el compuesto 5-((hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina **37** a partir de 4-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **37e** (15 mg, 0,036 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (10 mg, sólido amarillo, rendimiento: 67%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,58 (s, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 8,51-8,50 (m, 2H), 8,02 (t, $J = 8,0$, 1H), 4,85-4,81 (m, 2H), 4,62-4,59 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 2H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 318; encontrado, 318.

- 25 Ejemplo 38: 5-((hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina



Etapa 1

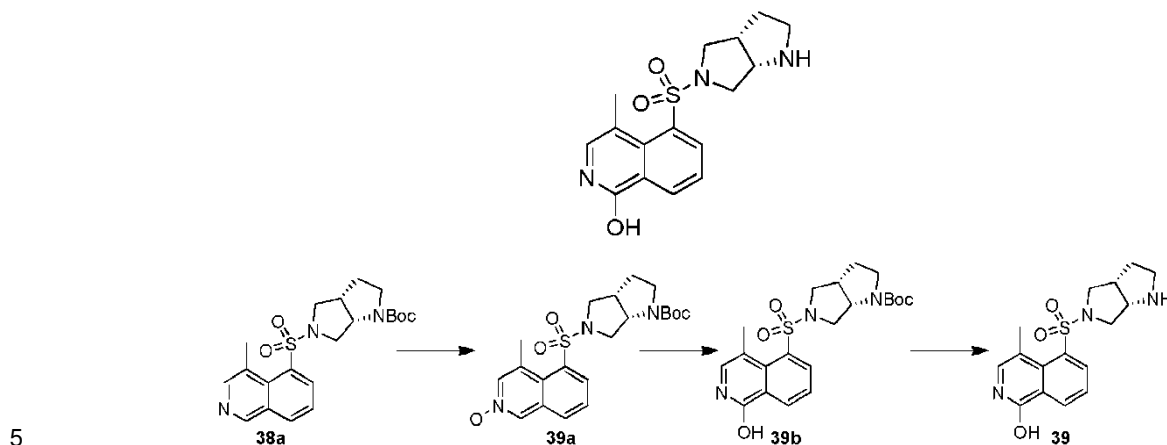
- 30 A partir de hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **2f** (50 mg, 0,24 mmol, ejemplo **2**) y cloruro de 4-metilisoquinolin-5-sulfonilo **37d** (85 mg, 0,35 mmol), se preparó el compuesto 5-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **38a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (40 mg, aceite incoloro, rendimiento: 40%).

Etapa 2

- 35 Se preparó el compuesto 5-((hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina **38** a partir de 5-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **38a** (40 mg, 0,095 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (28 mg, sólido blanco, rendimiento: 75%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,52 (s, 1H), 8,66-8,42 (m, 3H), 7,96 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,46 (sa, 1H), 3,94-3,80 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,45-3,26 (m, 3H), 3,01 (sa, 3H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H).

Ejemplo 39: 5-((hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolin-1-ol



Etapa 1

A una disolución de 5-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **38a** (100 mg, 0,24 mmol) en 5 ml de diclorometano se le añadió *m*-CPBA (83 mg, 0,48 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró directamente y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 2-óxido de 5-((1-(*tert*-butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina **39a** (75 mg, aceite amarillo, rendimiento: 73%).

10

Etapa 2

Una disolución de 2-óxido de 5-((1-(*tert*-butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina **39a** (75 mg, 0,17 mmol) en 1 ml de anhídrido acético se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadieron 6 ml de THF y Na_2CO_3 (37 mg, 0,35 mmol) en 2 ml de agua, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/PE) para producir 5-((1-hidroxi-4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **39b** (35 mg, aceite amarillo, rendimiento: 47%).

15

20

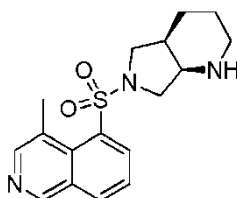
Etapa 3

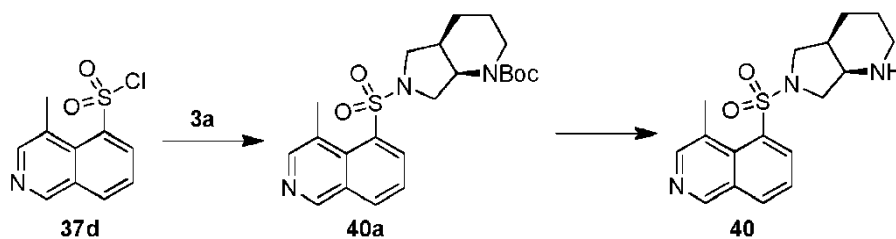
Se preparó el compuesto 5-((hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolin-1-ol **39** a partir de 5-((1-hidroxi-4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **39b** (35 mg, 0,081 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (13 mg, sólido blanco, rendimiento: 48%).

25

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 8,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,19 (sa, 1H), 3,76 (sa, 2H), 3,44 (sa, 2H), 3,40-3,30 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,27 (sa, 1H), 1,96 (sa, 2H).

Ejemplo 40: 5-((hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina





Etapa 1

5 A partir de octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo **3a** (50 mg, 0,22 mmol, **ejemplo 3**) y cloruro de 4-metilisoquinolin-5-sulfonylo **37d** (106 mg, 0,44 mmol), se preparó el compuesto 6-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonyl)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **40a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (30 mg, aceite amarillo, rendimiento: 31%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 432; encontrado, 432.

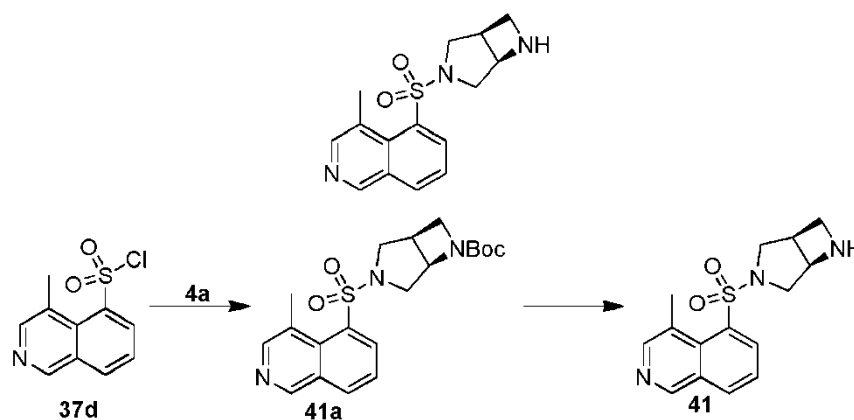
Etapa 2

10 Se preparó el compuesto 5-((hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonyl)-4-metilisoquinolina **40** a partir de 6-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonyl)octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo **40a** (30 mg, 0,074 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 87%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,55 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,52-8,44 (m, 2H), 8,00 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,04-1,73 (m, 5H).

15 MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 332; encontrado, 332.

Ejemplo 41



Etapa 1

20 A partir de 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **4a** (30 mg, 0,15 mmol) y cloruro de 4-metilisoquinolin-5-sulfonylo **37d** (73 mg, 0,31 mmol, **ejemplo 37**), se preparó el compuesto 3-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **41a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (45 mg, aceite amarillo, rendimiento: 74%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 404; encontrado, 404.

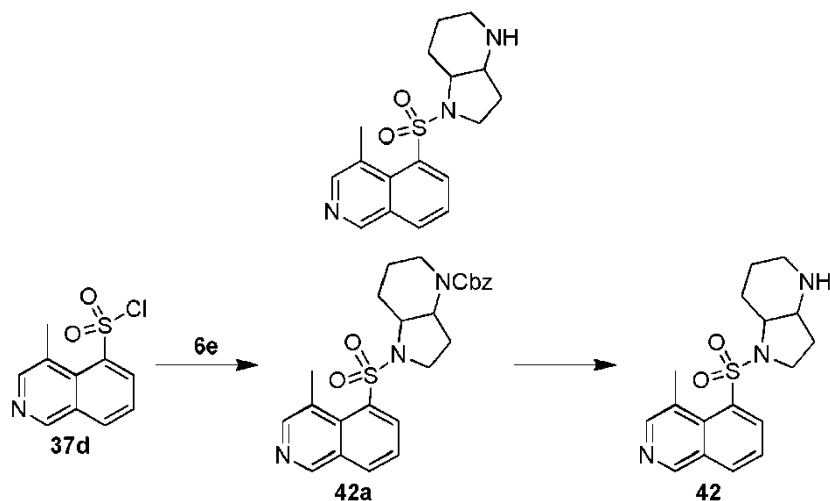
Etapa 2

25 Se preparó el compuesto 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)sulfonyl)-4-metilisoquinolina **41** a partir de 3-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **41a** (45 mg, 0,11 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (25 mg, sólido amarillo, rendimiento: 74%).

30 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,49 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,47-8,46 (m, 2H), 7,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,24-4,16 (m, 3H), 3,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 304; encontrado, 304.

Ejemplo 42: 4-metil-5-((octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)sulfonil)isoquinolina



Etapa 1

- 5 A partir de hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **6e** (30 mg, 0,12 mmol, **ejemplo 6**) y cloruro de 4-metilisoquinolin-5-sulfonilo **37d** (139 mg, 0,58 mmol, **ejemplo 37**), se preparó el compuesto 1-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **42a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (30 mg, aceite amarillo, rendimiento: 56%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 466; encontrado, 466.

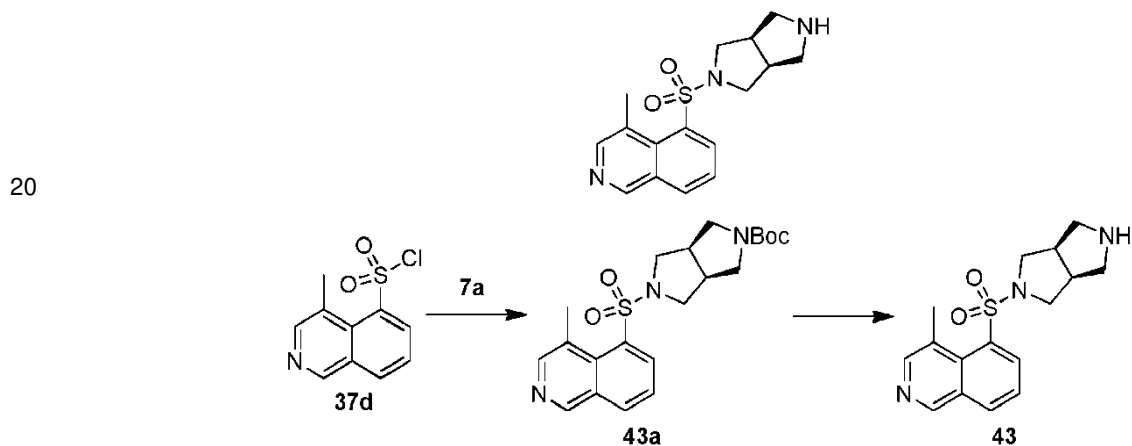
10 Etapa 2

Se preparó el compuesto 4-metil-5-((octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)sulfonil)isoquinolina **42** a partir de 1-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **42a** (30 mg, 0,065 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 6-(isoquinolin-5-il)sulfonil)decahidro-1,6-naftiridina **5** en el ejemplo 5 (5 mg, sólido amarillo, rendimiento: 23%).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 8,98 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 8,0$, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,40-2,34 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 3H), 1,52-1,50 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 332; encontrado, 332.

Ejemplo 43: 5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina



Etapa 1

- 25 A partir de hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **7a** (30 mg, 0,14 mmol, **ejemplo 7**) y cloruro de 4-metilisoquinolin-5-sulfonilo **37d** (68 mg, 0,28 mmol, **ejemplo 37**), se preparó el compuesto 5-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo **43a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (28 mg, aceite amarillo, rendimiento: 48%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 418; encontrado, 418.

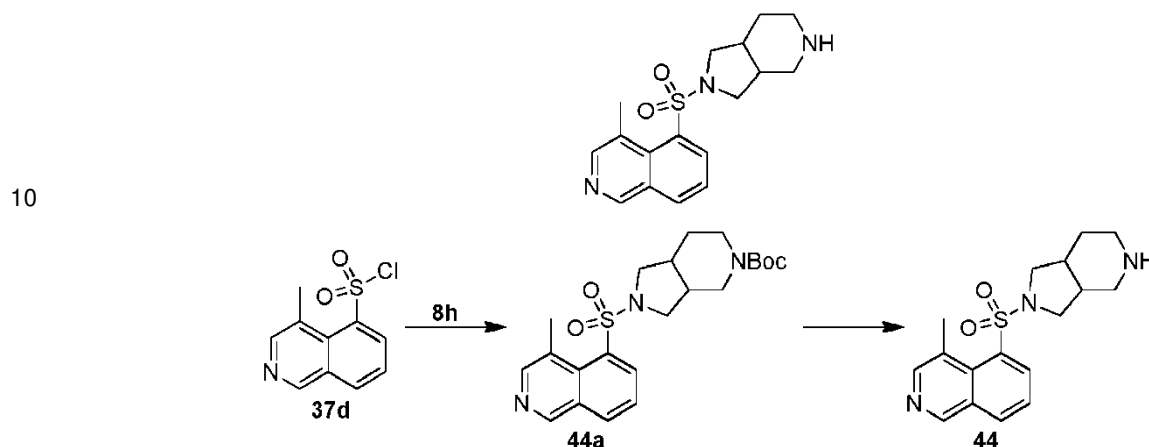
Etapa 2

Se preparó el compuesto 5-((hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina **43** a partir de 5-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **43a** (28 mg, 0,067 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (8 mg, sólido blanco, rendimiento: 34%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 8,99 (sa, 1H), 8,39-8,28 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 7,64 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,68-3,59 (m, 4H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,84-2,76 (sa, 3H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 318; encontrado, 318.

Ejemplo 44: 5-((hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina



Etapa 1

15 A partir de hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **8h** (30 mg, 0,13 mmol, ejemplo 8) y cloruro de 4-metilisoquinolin-5-sulfonilo **37d** (48 mg, 0,2 mmol, ejemplo 37), se preparó el compuesto 2-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **44a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (40 mg, aceite incoloro, rendimiento: 70%).

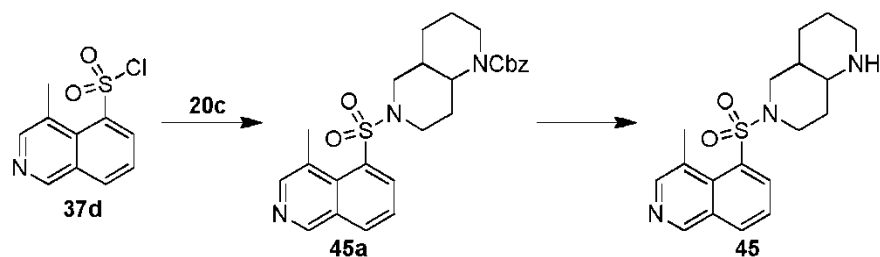
Etapa 2

20 Se preparó el compuesto 5-((hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)sulfonil)-4-metilisoquinolina **44** a partir de 2-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo **44a** (40 mg, 0,47 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (15 mg, sólido blanco, rendimiento: 40%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,50 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,52-8,44 (m, 2H), 7,96 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,89-2,73 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H).

Ejemplo 45: 6-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonil)decahidro-1,6-naftiridina





Etapa 1

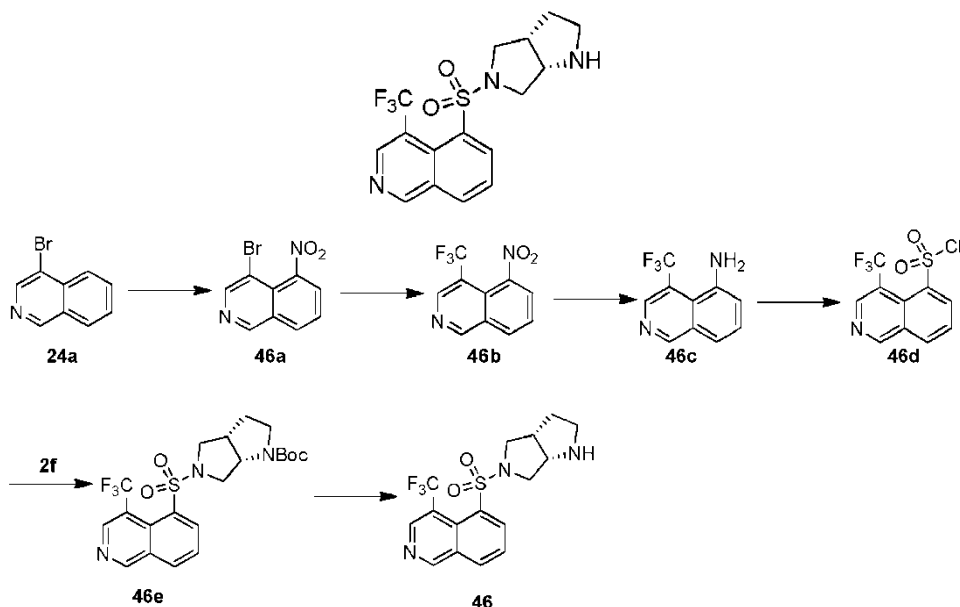
5 A partir de octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **20c** (30 mg, 0,11 mmol, **ejemplo 20**) y cloruro de 4-metilisoquinolin-5-sulfonilo **37d** (40 mg, 0,16 mmol, **ejemplo 37**), se preparó el compuesto 6-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonyl)octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **45a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (40 mg, aceite incoloro, rendimiento: 76%).

Etapa 2

10 Se preparó el compuesto 6-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonyl)decahidro-1,6-naftiridina **45** a partir de 6-((4-metilisoquinolin-5-il)sulfonyl)octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **45a** (40 mg, 0,084 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 6-(isoquinolin-5-ilsulfonyl)decahidro-1,6-naftiridina **5** en el ejemplo **5** (12 mg, sólido blanco, rendimiento: 41%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,03 (sa, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 8,21 (sa, 1H), 7,65 (sa, 1H), 3,98-3,74 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,34-2,88 (m, 4H), 2,80 (sa, 3H), 2,35-2,02 (m, 2H), 1,96-1,70 (m, 4H), 1,59 (sa, 1H).

15 **Ejemplo 46:** 5-((hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonyl)-4-(trifluorometil)isoquinolina



Etapa 1

20 Se preparó el compuesto 4-bromo-5-nitroisoquinolina **46a** a partir de 4-bromoisoquinolina **24a** (10 g, 48,3 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluoro-5-nitroisoquinolina **24c** en el ejemplo **24** (8,5 g, sólido amarillo, rendimiento: 85%). Se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2

25 A una disolución de 4-bromo-5-nitroisoquinolina **46a** (1,00 g, 3.95 mmol) en 40 ml de 1-metilpirrolidona se le añadió fluoruro de potasio (459 mg, 7,90 mmol), trimetil(trifluorometil)silano (2,80 g, 19,7 mmol) y yoduro cuproso (1,13 g, 5,93 mmol) bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 8 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 300 ml de EtOAc, y se filtró para eliminar las impurezas sólidas. El filtrado se lavó con 20 ml de agua y 20 ml de salmuera en secuencia, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un producto bruto que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 30%/PE) para producir 5-nitro-4-(trifluorometil)isoquinolina **46b** (500 mg, sólido

amarillo, rendimiento: 52%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,82 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 243; encontrado, 243.

5 Etapa 3

Se preparó el compuesto 4-(trifluorometil)isoquinolin-5-amina **46c** a partir de 5-nitro-4-(trifluorometil)isoquinolina **46b** (1,00 g, 4,15 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 4-(difluorometil)isoquinolin-5-amina **31d** en el ejemplo 31 (523 mg, sólido amarillo, rendimiento: 59%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 9,41 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 5,45 (s, 2H).

10 MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 213; encontrado, 213.

Etapa 4

Se preparó el compuesto cloruro de 4-(trifluorometil)isoquinolin-5-sulfonilo **46d** a partir de 4-(trifluorometil)isoquinolin-5-amina **46c** (300 mg, 1,41 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonilo **16d** en el ejemplo 16 (74 mg, sólido de color amarillo claro, rendimiento: 18%).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,53 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H).

Etapa 5

20 A partir de hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **2f** (32 mg, 0,15 mmol, **ejemplo 2**) y cloruro de 4-(trifluorometil)isoquinolin-5-sulfonilo **46d** (45 mg, 0,15 mmol), se preparó el compuesto 5-((4-(trifluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **46e** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (30 mg, sólido amarillo, rendimiento: 42%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 472; encontrado, 472.

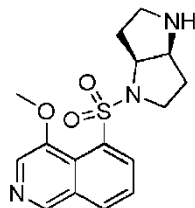
Etapa 6

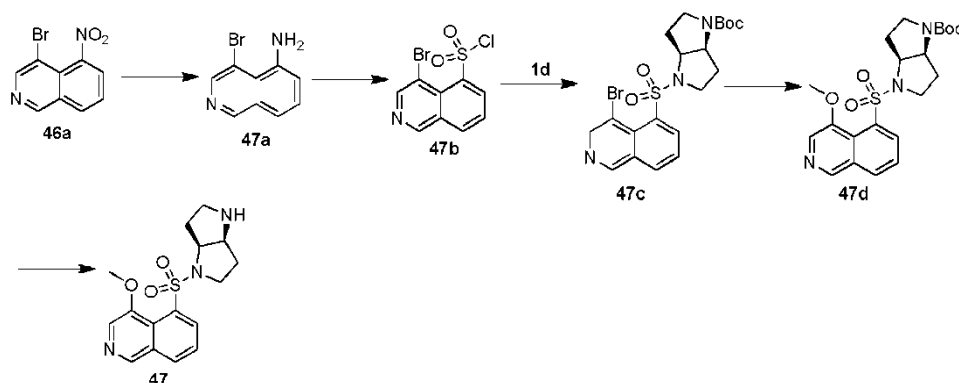
25 Se preparó el compuesto 5-((hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)-4-(trifluorometil)isoquinolina **46** a partir de 5-((4-(trifluorometil)isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **46e** (30 mg, 0,063 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (14 mg, sólido blanco, rendimiento: 60%).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,62 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,0-7,98 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,27-3,12 (m, 3H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 372; encontrado, 372.

30 Ejemplo 47: 5-((hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-il)sulfonil)-4-metoxi-isoquinolina





Etapa 1

Se preparó el compuesto 4-bromoisoquinolin-5-amina **47a** a partir de 4-bromo-5-nitroisoquinolina **46a** (3,00 g, 11,8 mmol, **ejemplo 46**) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 4-cloroisoquinolin-5-amina **16c** en el ejemplo **16** (1,9 g, sólido de color amarillo claro, rendimiento: 73%).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 9,03 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,17 (s, 2H).

Etapa 2

Se preparó el compuesto cloruro de 4-bromoisoquinolin-5-sulfonilo **47b** a partir de 4-bromoisoquinolin-5-amina **47a** (1,90 g, 8,52 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de cloruro de 4-cloroisoquinolin-5-sulfonilo **16d** en el ejemplo **16** (500 mg, sólido de color amarillo claro, rendimiento: 20 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 9,57 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H).

Etapa 3

A partir de hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **1d** (40 mg, 0,19 mmol) y cloruro de 4-bromoisoquinolin-5-sulfonilo **47b** (57 mg, 0,19 mmol), se preparó el compuesto 4-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **47c** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (62 mg, sólido amarillo, rendimiento: 68%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,23 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 4,67-4,47 (m, 2H), 3,81-3,63 (m, 2H), 3,50-3,37 (m, 3H), 2,39-2,21 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 482; encontrado, 482.

Etapa 4

A una disolución de 4-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **47c** (62 mg, 0,13 mmol) en 1 ml de MeOH anhidro se le añadió piridina (0,2 mg, 0,003 mmol), NaOMe (300 mg, 1,28 mmol) y CuI (12 mg, 0,064 mmol) bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml de EtOAc, y se filtró para eliminar las impurezas sólidas. El filtrado se lavó con 20 ml de NH_4Cl ac. saturado, 20 ml de agua y 20 ml de salmuera en secuencia, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 100%) para producir 4-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **47d** (33 mg, sólido blanco, rendimiento: 60%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 434; encontrado, 434.

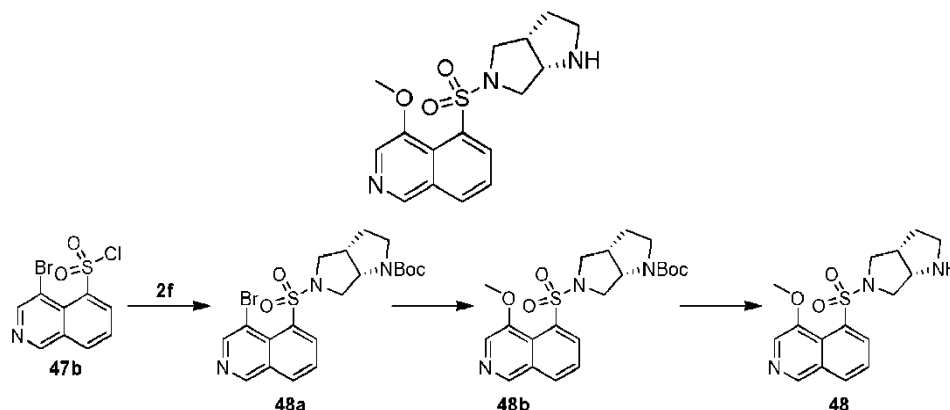
Etapa 5

Se preparó el compuesto 5-((hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-il)sulfonyl)-4-metoxi-isoquinolina **47** a partir de 4-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidropirrol[3,2-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **47d** (33 mg, 0,063 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (26 mg, sólido blanco, rendimiento: 83%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,31 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,58-4,57 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,35-2,34 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 2H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 334; encontrado, 334.

Ejemplo 48: 5-((hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)-4-metoxi-isoquinolina



5 Etapa 1

A partir de hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **2f** (76 mg, 0,36 mmol, **ejemplo 2**) y cloruro de 4-bromoisoquinolin-5-sulfonilo **47b** (94 mg, 0,30 mmol, **ejemplo 47**), se preparó el compuesto 5-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **48a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (120 mg, sólido blanco, rendimiento: 81%).

10 Etapa 2

Se preparó el compuesto 5-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **48b** a partir de 5-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **48a** (120 mg, 0,250 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47 (86 mg, sólido blanco, rendimiento: 80%).

15 MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 434; encontrado, 434.

Etapa 3

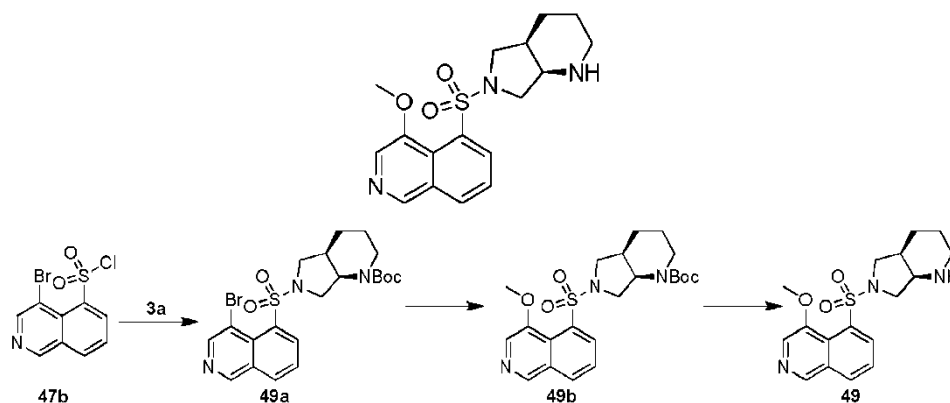
Se preparó el compuesto 5-((hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)sulfonil)-4-metoxi-isoquinolina **48** a partir de 5-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **48b** (86 mg, 0,2 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (25 mg, sólido blanco, rendimiento: 38%).

20 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,28 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,75-3,74 (m, 1H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,55-3,54 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 334; encontrado, 334.

Ejemplo 49: 5-((hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonil)-4-metoxi-isoquinolina

25



Etapa 1

A partir de octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *cis-terc*-butilo **3a** (40 mg, 0,18 mmol) y cloruro de 4-bromoisoquinolin-5-sulfonilo **47b** (54 mg, 0,18 mmol, **ejemplo 47**), se preparó el compuesto 6-((4-bromoisoquinolin-

5-il)sulfonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **49a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (80 mg, sólido blanco, rendimiento: 91%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,21 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 3H), 1,43 (s, 9H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 496; encontrado, 496.

Etapa 2

Se preparó el compuesto 6-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **49b** a partir de 6-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **49a** (80 mg, 0,16 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47 (46 mg, sólido blanco, rendimiento: 64%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 448; encontrado, 448.

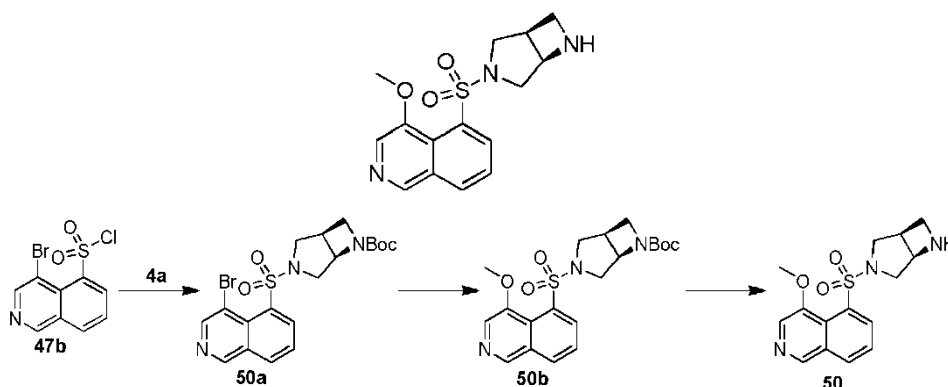
Etapa 3

Se preparó el compuesto 5-((hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)sulfonil)-4-metoxi-isoquinolina **49** a partir de 6-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo **49b** (46 mg, 0,1 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 56%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,21 (s, 1H), 8,51-8,50 (m, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,67-3,65 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 4H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 348; encontrado, 348.

Ejemplo 50: 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilsulfonil)-4-metoxi-isoquinolina



Etapa 1

A partir de 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *tert*-butilo **4a** (40 mg, 0,12 mmol, **ejemplo 4**) y cloruro de 4-bromoisoquinolin-5-sulfonilo **47b** (57 mg, 0,19 mmol, **ejemplo 47**), se preparó el compuesto 3-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *tert*-butilo **50a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (82 mg, sólido amarillo, rendimiento: 87%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,22 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,10-3,92 (m, 2H), 3,75-3,56 (m, 2H), 3,44-3,12 (m, 3H), 1,39 (s, 9H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 468; encontrado, 468.

Etapa 2

Se preparó el compuesto 3-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *tert*-butilo **50b** a partir de 3-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *tert*-butilo **50a** (82 mg, 0,18 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47 (30 mg, sólido blanco, rendimiento: 42%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 420; encontrado, 420.

Etapa 3

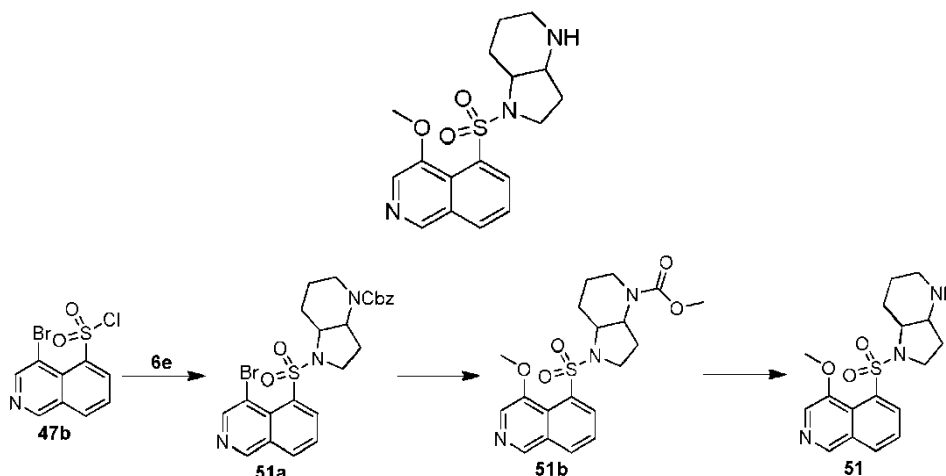
Se preparó el compuesto 5-(3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilsulfonyl)-4-metoxi-isoquinolina **50** a partir de 3-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-carboxilato de *terc*-butilo **50b** (30 mg, 0,071 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 86%).

- 5 RMN de ^1H (400MHz, D_2O): δ 9,32 (s, 1H), 8,62-8,57 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 5,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,11 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 320; encontrado, 320.

Ejemplo 51: 4-metoxi-5-((octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)sulfonyl)isoquinolina

10



Etapa 1

- 15 A partir de hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **6e** (50 mg, 19 mmol, **ejemplo 6**) y cloruro de 4-bromoisoquinolin-5-sulfonyl **47b** (59 mg, 0,19 mmol, **ejemplo 47**), se preparó el compuesto 1-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **51a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (90 mg, sólido blanco, rendimiento: 88%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,21 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,20-8,18 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,38 (sa, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 3H), 3,45-3,43 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 3H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H).

- 20 MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 530; encontrado, 530.

Etapa 2

- 25 Se preparó el compuesto 1-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de metilo **51b** a partir de 1-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de bencilo **51a** (90 mg, 0,17 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47 (30 mg, sólido blanco, rendimiento: 44%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 406; encontrado, 406.

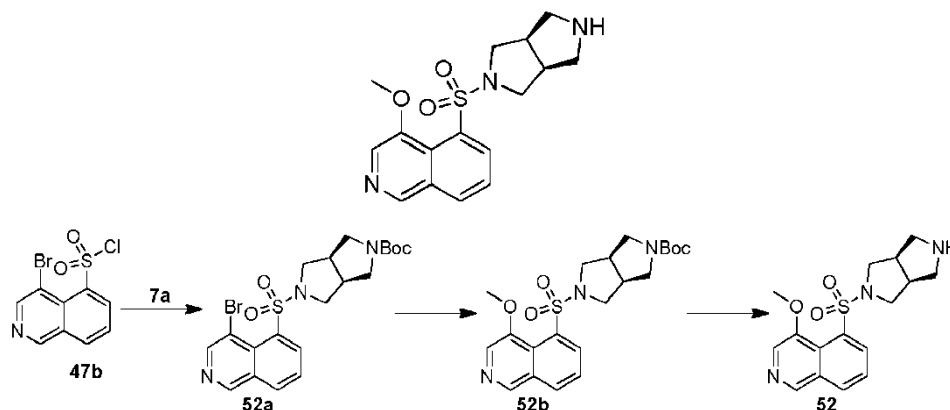
Etapa 3

- 30 A una disolución de 1-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-4(2H)-carboxilato de metilo **51b** (30 mg, 0,074 mmol) y NaOMe (40 mg, 0,74 mmol) en 2 ml de MeOH se le añadieron 0,1 ml de NaOH al 25% ac. La mezcla resultante se calentó con microondas a 90 °C durante 2 h bajo una atmósfera de N_2 , se enfrió hasta la temperatura ambiente cuando la reacción terminó, y se diluyó con 50 ml de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con 50 ml de salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante TLC preparativa (MeOH al 50%/EtOAc) para producir 4-metoxi-5-((octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)sulfonyl)isoquinolina **51** (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 78%).

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,01 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,93-3,92 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 1H), 3,02-3,00 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 348; encontrado, 348.

Ejemplo 52: 5-((hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonyl)-4-metoxi-isoquinolina



Etapa 1

- 5 A partir de hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *cis-terc*-butilo **7a** (40 mg, 0,19 mmol, **ejemplo 7**) y cloruro de 4-bromoisoquinolin-5-sulfonyl **47b** (58 mg, 0,19 mmol, **ejemplo 47**), se preparó el compuesto 5-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo **52a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (80 mg, sólido blanco, rendimiento: 88%).

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,21 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,08-3,03 (m, 4H), 1,61 (s, 9H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 482; encontrado, 482.

Etapa 2

- 15 Se preparó el compuesto 5-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo **52b** a partir de 5-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo **52a** (80 mg, 0,17 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **47** (45 mg, sólido blanco, rendimiento: 63%).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 434; encontrado, 434.

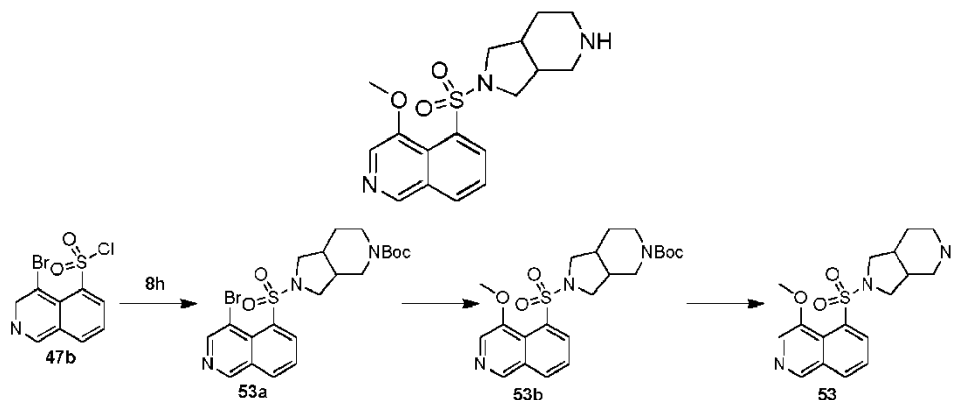
Etapa 3

- 20 Se preparó el compuesto 5-((hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonyl)-4-metoxi-isoquinolina **52** a partir de 5-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo **52b** (45 mg, 0,1 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 58%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,22 (s, 1H), 8,53-8,49 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,64-3,60 (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 2H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 334; encontrado, 334.

- 25 Ejemplo 53: 5-((hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)sulfonyl)-4-metoxi-isoquinolina



Etapa 1

5 A partir de hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *terc*-butilo **8h** (40 mg, 0,17 mmol, **ejemplo 8**) y cloruro de 4-bromoisoquinolin-5-sulfonilo **47b** (54 mg, 0,17 mmol, **ejemplo 47**), se preparó el compuesto 2-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *terc*-butilo **53a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (40 mg, sólido amarillo, rendimiento: 46%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 496; encontrado, 496.

Etapa 2

10 Se preparó el compuesto 2-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *terc*-butilo **53b** a partir de 2-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *terc*-butilo **53a** (40 mg, 0,081 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47 (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 55%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 448; encontrado, 448.

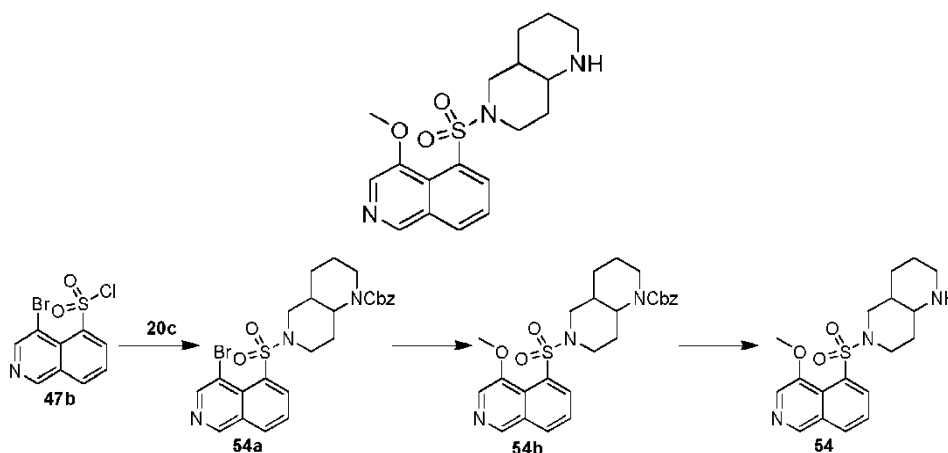
Etapa 3

15 Se preparó el compuesto 5-((hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)sulfonil)-4-metoxi-isoquinolina **53** a partir de 2-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *terc*-butilo **53b** (20 mg, 0,044 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (14 mg, sólido blanco, rendimiento: 77%).

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 9,26 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 3H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H).

20 MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 348; encontrado, 348.

Ejemplo 54: 6-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)decahidro-1,6-naftiridina



Etapa 1

25 A partir de octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **20c** (50 mg, 0,16 mmol, **ejemplo 20**) y cloruro de 4-bromoisoquinolin-5-sulfonilo **47b** (49 mg, 0,16 mmol, **ejemplo 47**), se preparó el compuesto 6-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **54a** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (46 mg, sólido amarillo, rendimiento: 53%).

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,22 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,34-8,12 (m, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,12-3,84 (m, 2H), 3,71-3,49 (m, 2H), 3,26-2,67 (m, 2H), 2,05-1,67 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 4H).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 544; encontrado, 544.

Etapa 2

35 Se preparó el compuesto 6-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **55b** a partir de 6-((4-bromoisoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **54a** (46 mg, 0,084 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47 (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 47%).

MS-ESI calc. $[M + H]^+$ 496; encontrado, 496.

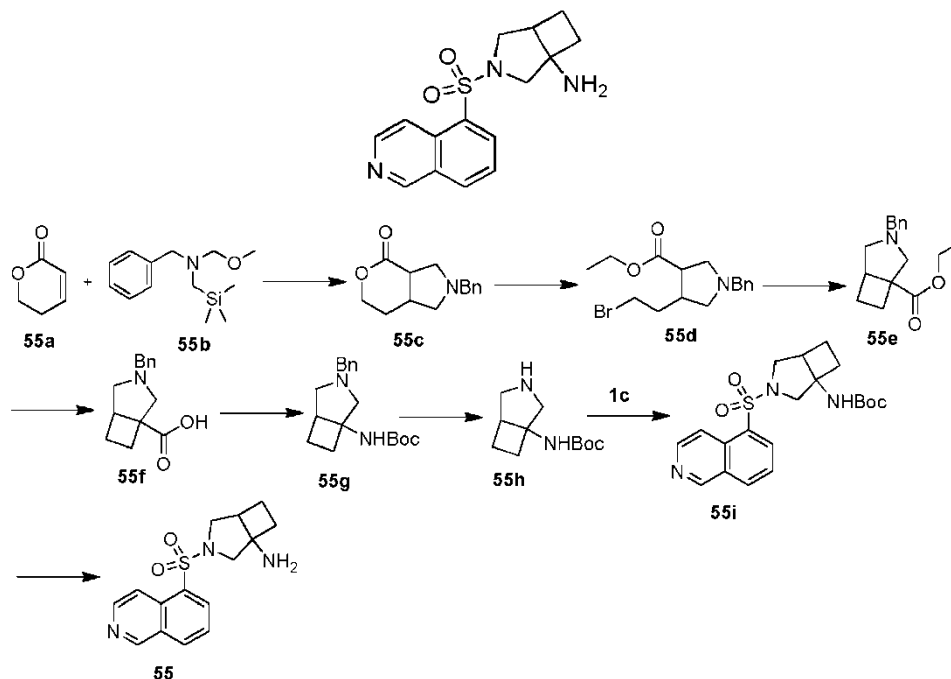
Etapa 3

Se preparó el compuesto 6-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)decahidro-1,6-naftiridina **55** a partir de 6-((4-metoxi-isoquinolin-5-il)sulfonil)octahidro-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo **55b** (20 mg, 0,04 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 (3 mg, sólido blanco, rendimiento: 21%).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,39-8,33 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,95-3,56 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,20-3,03 (m, 2H), 2,83-2,49 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,80-1,48 (m, 6H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 362; encontrado, 362.

Ejemplo 55: 3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-amina



10

Etapa 1

- 15 A una disolución de 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona **55a** (300 mg, 3,06 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina **55b** (1,09 g, 4,59 mmol) en 15 ml de diclorometano se le añadió TFA (520 mg, 4,59 mmol, en 0,6 ml de DICLOROMETANO) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se calentó hasta $25\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 4 h, se diluyó con 50 ml de diclorometano, y se lavó con K_2CO_3 ac. saturado (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una TLC preparativa (EtOAc al 50%/PE) para producir 2-bencilhexahidropirano[3,4-c]pirrol-4(2H)-ona **55c** (533 mg, aceite incoloro, rendimiento: 75%).

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,18 (m, 5H), 4,34-4,33 (m, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,60-1,59 (m, 1H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 232; encontrado, 232.

Etapa 2

- 25 A una disolución de 2-bencilhexahidropirano[3,4-c]pirrol-4(2H)-ona **55c** (9 g, 38,9 mmol) en 100 ml de EtOH se le burbujó HBr (g) recién preparado a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 3 h, se calentó hasta $25\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó continuamente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró directamente para producir un producto bruto que recrystalizó en EtOH para producir 1-bencil-4-(2-bromoetil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo **55d** (9,0 g, sólido blanco, rendimiento: 85%).

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69-7,67 (m, 2H), 7,42-7,41 (m, 3H), 4,41-4,37 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 3H).

MS-ESI calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 340; encontrado, 340.

Etapa 3

A una disolución de 1-bencil-4-(2-bromoetil)pirrolidin-3-carboxilato **55d** (1,00 g, 2,94 mmol) en 100 ml de THF anhidro se le añadió hexametildisilazida de litio (17,6 ml, 17,6 mmol, 1,0 M en THF) gota a gota a -78 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 18 h, y después se diluyó con 100 ml de EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado (100 ml x 3) y salmuera (100 ml x 1) en secuencia, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 50%/PE) para producir 3-bencil-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-carboxilato de etilo **55e** (130 mg, sólido blanco, rendimiento: 17%).

5 RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,39 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 2,96-2,94 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,45-2,26 (m, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 1H), 1,27-1,24 (m, 3H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 260; encontrado, 260.

Etapa 4

A una disolución de 3-bencil-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-carboxilato de etilo **55e** (130 mg, 0,5 mmol) en 7 ml de disolvente mixto de THF/EtOH/H₂O (v/v/v = 4/2/1) se le añadió LiOH.H₂O (63 mg, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 6 h, se enfrió hasta 0 °C, se ajustó a pH 2 usando ácido clorhídrico 6 N y se añadieron 30 ml de salmuera. La capa acuosa se extrajo con disolventes mixtos de EtOAc/THF (v/v = 4/1, 100 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2) sucesivamente, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un producto bruto, ácido 3-bencil-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-carboxílico **55f** (30 mg, sólido blanco, rendimiento: 95%) que se usó directamente sin purificación.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,01 (sa, 1H), 7,62-7,47 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 2,44-2,42 (m, 7H), 2,19-1,92 (m, 2H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 232; encontrado, 232.

25 Etapa 5

Una disolución de ácido 3-bencil-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-carboxílico **55f** (50 mg, 0,22 mmol), N,N-diisopropiletilamina (56 mg, 0,43 mmol) y fosforazidato de difenilo (65 mg, 0,24 mmol) en 2 ml de *tert*-butanol se agitó a 40 °C durante 2 h y a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó 50 ml de salmuera y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera en secuencia, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para producir (3-bencil-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-il)carbamato de *tert*-butilo **55g** (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 31%) que se usó directamente sin purificación.

30 MS-ESI calc. [M + H]⁺ 303; encontrado, 303.

Etapa 6

A una disolución de (3-bencil-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-il)carbamato de *tert*-butilo **55g** (20 mg, 0,066 mmol) en 5 ml de THF se le añadió Pd(OH)₂/C (5 mg, al 20% en p) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ (0,27579 MPa, 40 psi) a 30 °C durante 48 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir 3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo **55h** (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 71%) que se usó directamente sin purificación.

40 MS-ESI calc. [M + H]⁺ 213; encontrado, 213.

Etapa 7

A partir de 3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo **55h** (20 mg, 0,094 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (22 mg, 0,094 mmol), se preparó el compuesto (3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-il)carbamato de *tert*-butilo **55i** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (15 mg, sólido blanco, rendimiento: 40%). Se usó directamente sin purificación.

45 MS-ESI calc. [M + H]⁺ 404; encontrado, 404.

Etapa 8

A una disolución de (3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-il)carbamato **55i** (30 mg, 0,074 mmol) en 3 ml de diclorometano anhidro se le añadió TFA (0,5 ml en 1 ml de diclorometano) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 3 h hasta que desapareció el material de partida, se diluyó con 50 ml de diclorometano, se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (50 ml x 3) y salmuera (50 ml) sucesivamente, se

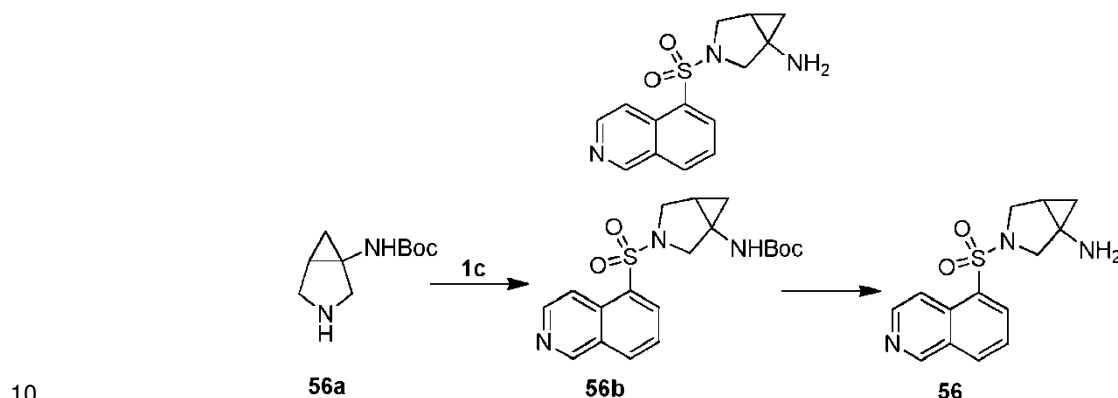
50

secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-1-amina **55** (3 mg, sólido blanco, rendimiento: 13%).

5 RMN de ¹H (400MHz, CD₃OD): δ 9,49 (s, 1H), 8,76-8,74 (m, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 7,96-7,92 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 3H), 1,65-1,63 (m, 1H), 1,39-1,38 (m, 1H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 304; encontrado, 304.

Ejemplo 56: 3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina



Etapa 1

15 A partir de 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-ilcarbamato de *tert*-butilo **56a** (50 mg, 0,25 mmol) y cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo **1c** (75 mg, 0,25 mmol, **ejemplo 1**), se preparó el compuesto (3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de *tert*-butilo **56b** siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (80 mg, aceite amarillo, rendimiento: 82%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 390; encontrado, 390.

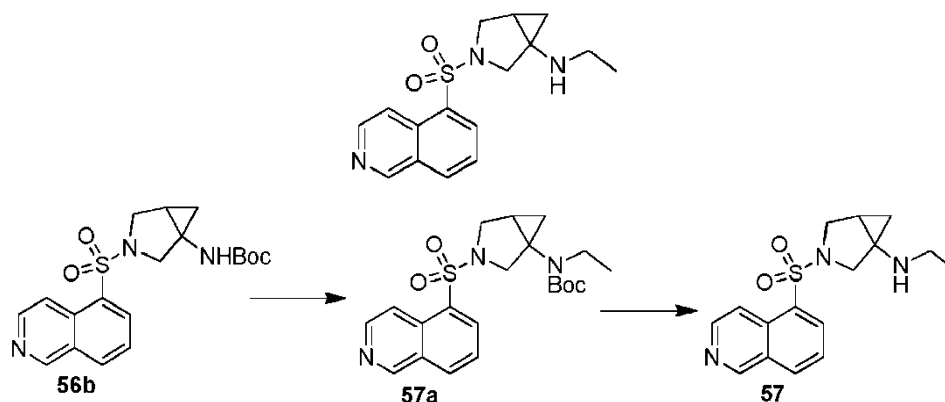
Etapa 2

20 Se preparó el compuesto 3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina **56** a partir de (3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de *tert*-butilo **56b** (30 mg, 0,077 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (7 mg, sólido amarillo, rendimiento: 29%).

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 9,70 (s, 1H), 8,90-8,85 (m, 1H), 8,75-8,70 (m, 1H), 8,65-8,60 (m, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,15-1,13 (m, 1H), 0,83-0,77 (m, 1H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 290; encontrado, 290.

25 Ejemplo 57: N-etil-3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina



Etapa 1

Se preparó el compuesto etil-(3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de *tert*-butilo **57a** a

partir de (3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de *terc*-butilo **56b** (50 mg, 0,13 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **11** (33 mg, aceite amarillo, rendimiento: 62%).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 418; encontrado, 418.

Etapa 2

- 5 Se preparó el compuesto N-etil-3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina **57** a partir de etil-(3-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de *terc*-butilo **57a** (33 mg, 0,079 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo **1** (10 mg, sólido amarillo, rendimiento: 40%).

10 RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 9,59 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,63-8,54 (m, 3H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,54-3,41 (m, 3H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,90-0,85 (m, 1H).

MS-ESI calc. [M + H]⁺ 318; encontrado, 318.

Experimento de actividad biológica: Evaluación de la actividad de inhibición de ROCK quinasa *in vitro*

Objetivo experimental:

Ensayar el valor de CI₅₀ de la inhibición de ROCK de los compuestos de la invención.

- 15 Material:

Disolución tampón: Hepes 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02%, BSA 0,02 mg/ml, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1%

Procedimiento:

- 20 A una disolución tampón recién preparada se le añadió un sustrato de ROCK, péptido sustrato de quinasa Long S6, a una concentración de 20 μM. Después se añadió ROCK quinasa 1 nM y se agitó a fondo. Se añadieron una serie de disoluciones de DMSO (comenzando a partir de 10 μM, factor de dilución 3) del artículo de ensayo usando Echo550. La mezcla se incubó durante 20 min a temperatura ambiente, después se añadió ³³P-ATP (intensidad radiactiva 10 μCi/μl) para iniciar la reacción, y después se dejó reaccionar durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un papel de intercambio iónico P81 (Whatman n.º 3698-915), y se lavó con ácido fosfórico al 0,75%. Se midió la intensidad de la radiación mediante el método de unión a filtro.

- 25 Se midió la actividad de inhibición de los artículos de ensayo comparando la actividad quinasa residual con un sustrato blanco (DMSO puro). Se usó el programa Prism ((GraphPad Software, San Diego, California, EE. UU.) para calcular la CI₅₀ y la curva.

Resultados del experimento:

- 30 Tabla 1 - Resultado del ensayo de actividad de inhibición de ROCK quinasa

Artículo de ensayo (cada compuesto de la invención)	Actividad de inhibición de ROCK
Ejemplo 1	++
Ejemplo 2	++
Ejemplo 3	++
Ejemplo 4	++
Ejemplo 5	++
Ejemplo 6	++
Ejemplo 7	++
Ejemplo 8	++
Ejemplo 9	+
Ejemplo 10	--
Ejemplo 11	--
Ejemplo 12/12'	++/++
Ejemplo 13	+++

Artículo de ensayo (cada compuesto de la invención)	Actividad de inhibición de ROCK
Ejemplo 14	++
Ejemplo 15	++
Ejemplo 16	++
Ejemplo 17	++
Ejemplo 18	++
Ejemplo 19	+++
Ejemplo 20	++
Ejemplo 21	++
Ejemplo 22	++
Ejemplo 23	++
Ejemplo 24	+
Ejemplo 25	++
Ejemplo 26	++
Ejemplo 27	++
Ejemplo 28	++
Ejemplo 29	++
Ejemplo 30	++
Ejemplo 31	--
Ejemplo 32	--
Ejemplo 33	--
Ejemplo 34	--
Ejemplo 35	--
Ejemplo 36	--
Ejemplo 37	++
Ejemplo 38	+++
Ejemplo 39	++
Ejemplo 40	+++
Ejemplo 41	+++
Ejemplo 42	+++
Ejemplo 43	+++
Ejemplo 44	+++
Ejemplo 45	+
Ejemplo 46	--
Ejemplo 47	+
Ejemplo 48	+
Ejemplo 49	+
Ejemplo 50	+
Ejemplo 51	+
Ejemplo 52	+
Ejemplo 53	+

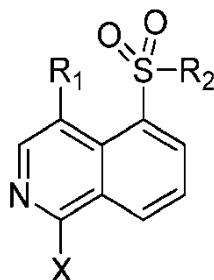
Artículo de ensayo (cada compuesto de la invención)	Actividad de inhibición de ROCK
Ejemplo 54	+
Ejemplo 55	+
Ejemplo 56	++
Ejemplo 57	+

Nota: $1 \mu\text{M} \leq + < 5 \mu\text{M}$; $0,1 \mu\text{M} \leq ++ < 1 \mu\text{M}$; $+++ < 0,1 \mu\text{M}$; -- N/A

Conclusión: los compuestos de la invención tienen una actividad de inhibición de quinasa significativa e inesperada.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

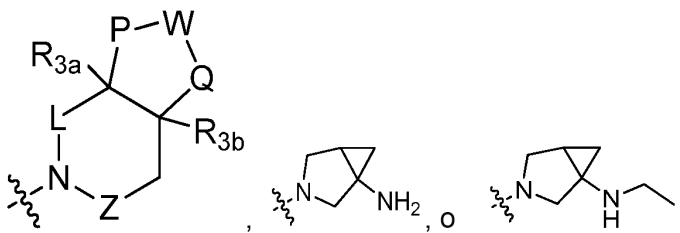


(I)

en la que,

5 R₁, X se seleccionan, por separado e independientemente, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ y N,N-di(alquil C₁₋₃)amino, en los que el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R₀₁;

R₂ es



10 W es N(R_{w1}) o C(R_{w2})(R_{w3});

L, Z se seleccionan, por separado e independientemente, del grupo que consiste en un enlace sencillo y C(R_{z1})(R_{z2});

P es (CH₂)_{q1};

Q es (CH₂)_{q2};

y bien:

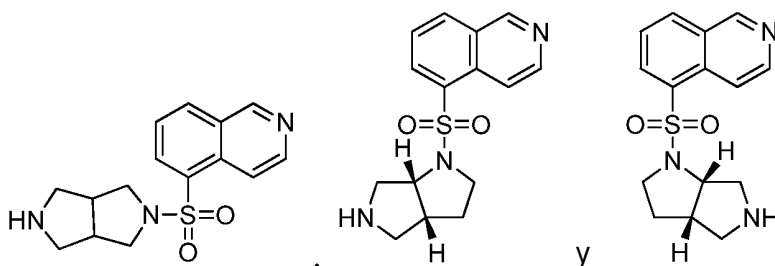
15 (A) q₁ se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y q₂ se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4; o bien

(B) q₁ se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4; y q₂ se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

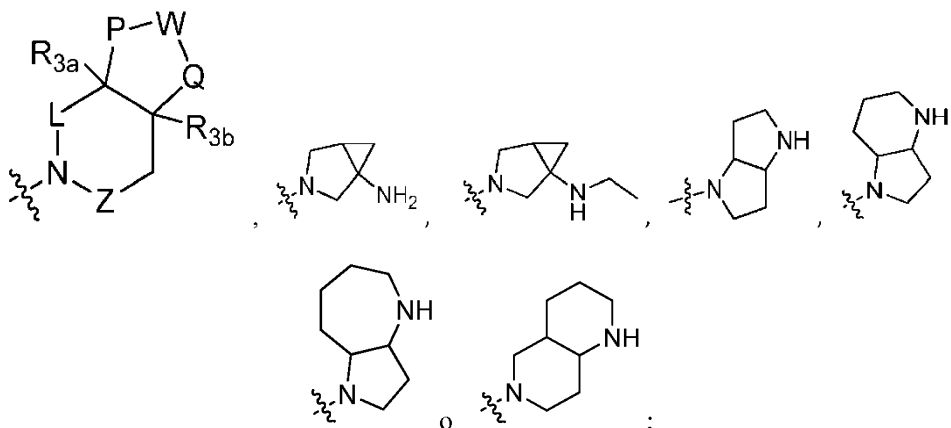
20 R_{3a}, R_{3b}, R_{w1}, R_{w2}, R_{w3}, R_{z1}, R_{z2} se seleccionan, por separado e independientemente, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, y N,N-di(alquil C₁₋₃)amino, en los que el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con R₀₁;

R₀₁ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH₂, el número de R₀₁ es 1, 2 o 3;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es



2.- El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R₂ es

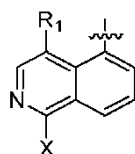


5 en la que L, Z, P, Q, W, R_{3a}, R_{3b}, R_{w1}, R_{w2}, R_{w3}, R_{z1}, R_{z2} y R₀₁ son como se define en la reivindicación 1, y q₁ se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y q₂ se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4.

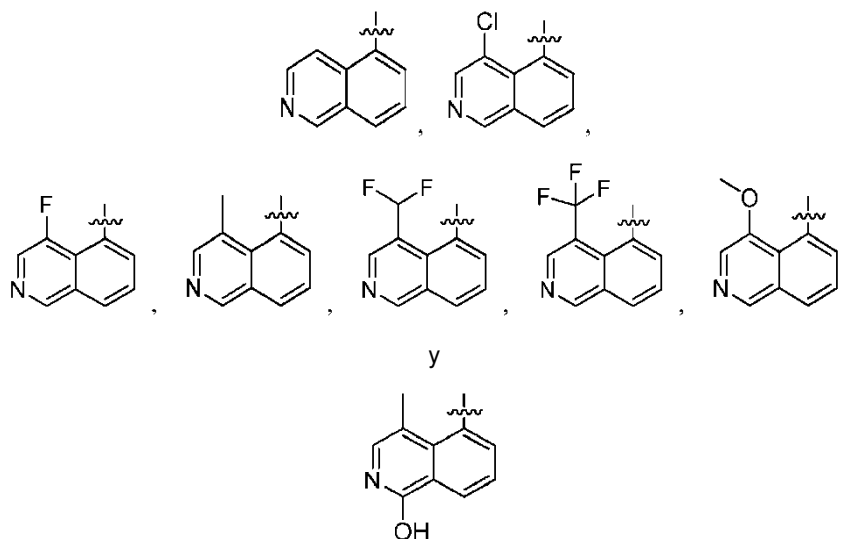
3.- El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, metilo, difluorometilo, trifluorometilo y metoxilo; X se selecciona del grupo que consiste en H y OH.

4.- El compuesto de la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el resto de

10

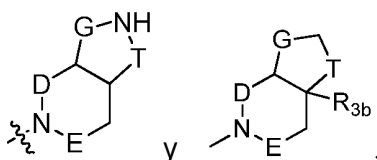


se selecciona del grupo que consiste en



15

5.- El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

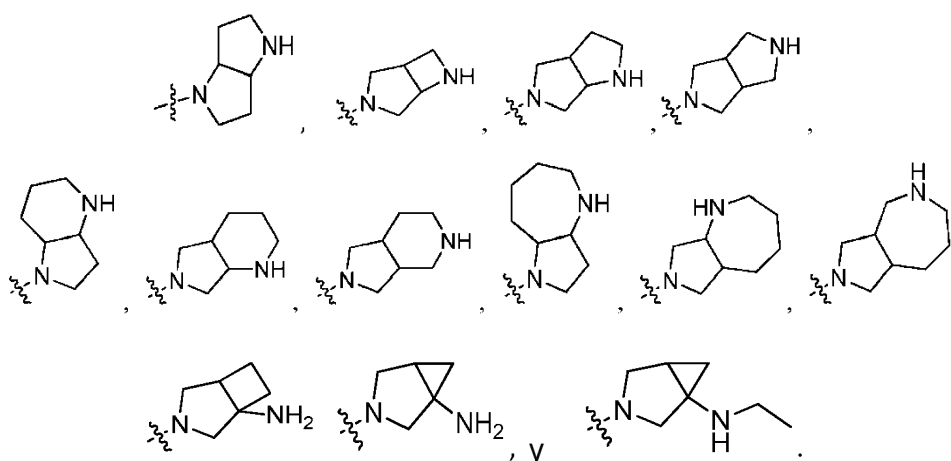


en las que uno de D y E es un enlace sencillo, y el otro es metileno; G se selecciona de $(CH_2)_g$; T se selecciona de $(CH_2)_t$; y bien: (A) g se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4, y t se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4; o bien (B) g se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4, y t se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; R_{3b} es igual que como se define en la reivindicación 1.

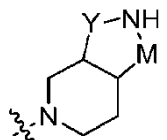
5 6.- El compuesto de la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que g se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4, y t se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4.

7.- El compuesto de la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que g es 1, 2, 3 o 4, t es 0 o 1.

10 8.- El compuesto de la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R_2 se selecciona del grupo que consiste en:



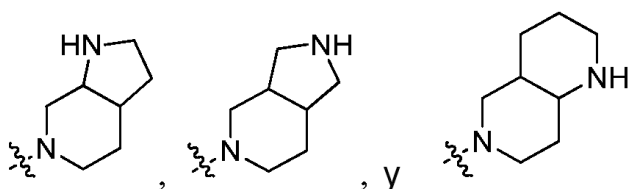
9.- El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R_2 es



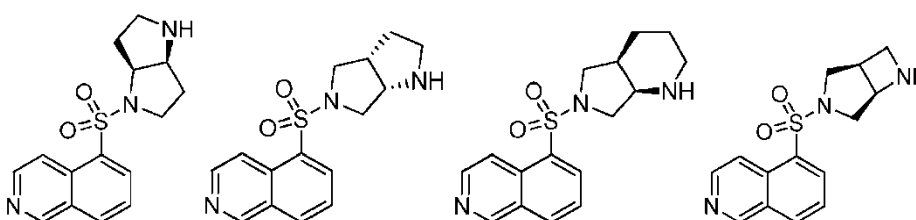
15 en la que Y se selecciona de $(CH_2)_y$; M se selecciona de $(CH_2)_m$; y bien (A) y se selecciona del grupo que consiste en 1, 2 o 3; y m es 0 o 1, o bien (B) y se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 o 3; y m es 1.

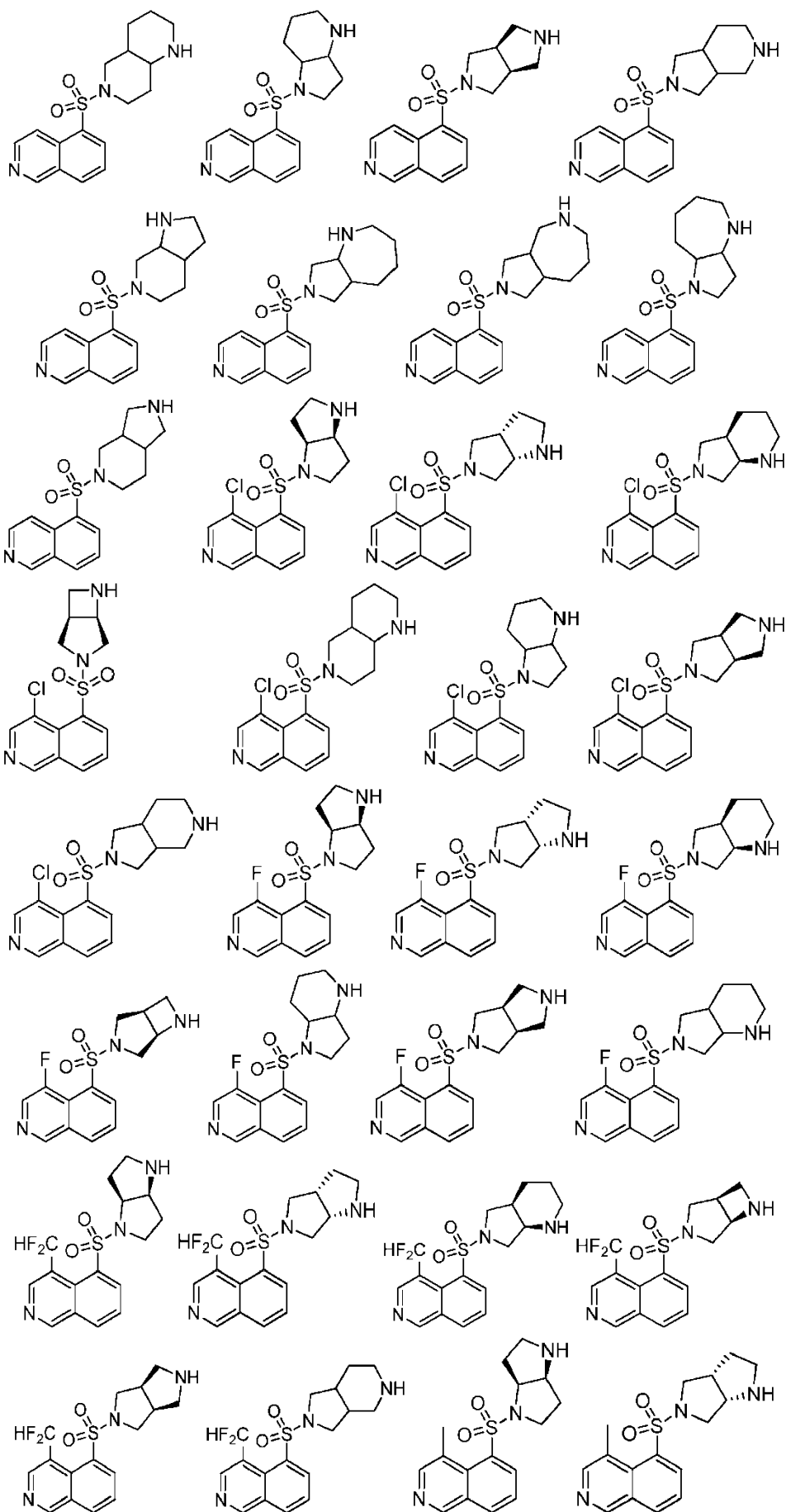
10.- El compuesto de la reivindicación 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que y se selecciona del grupo que consiste en 1, 2 o 3; y m es 0 o 1.

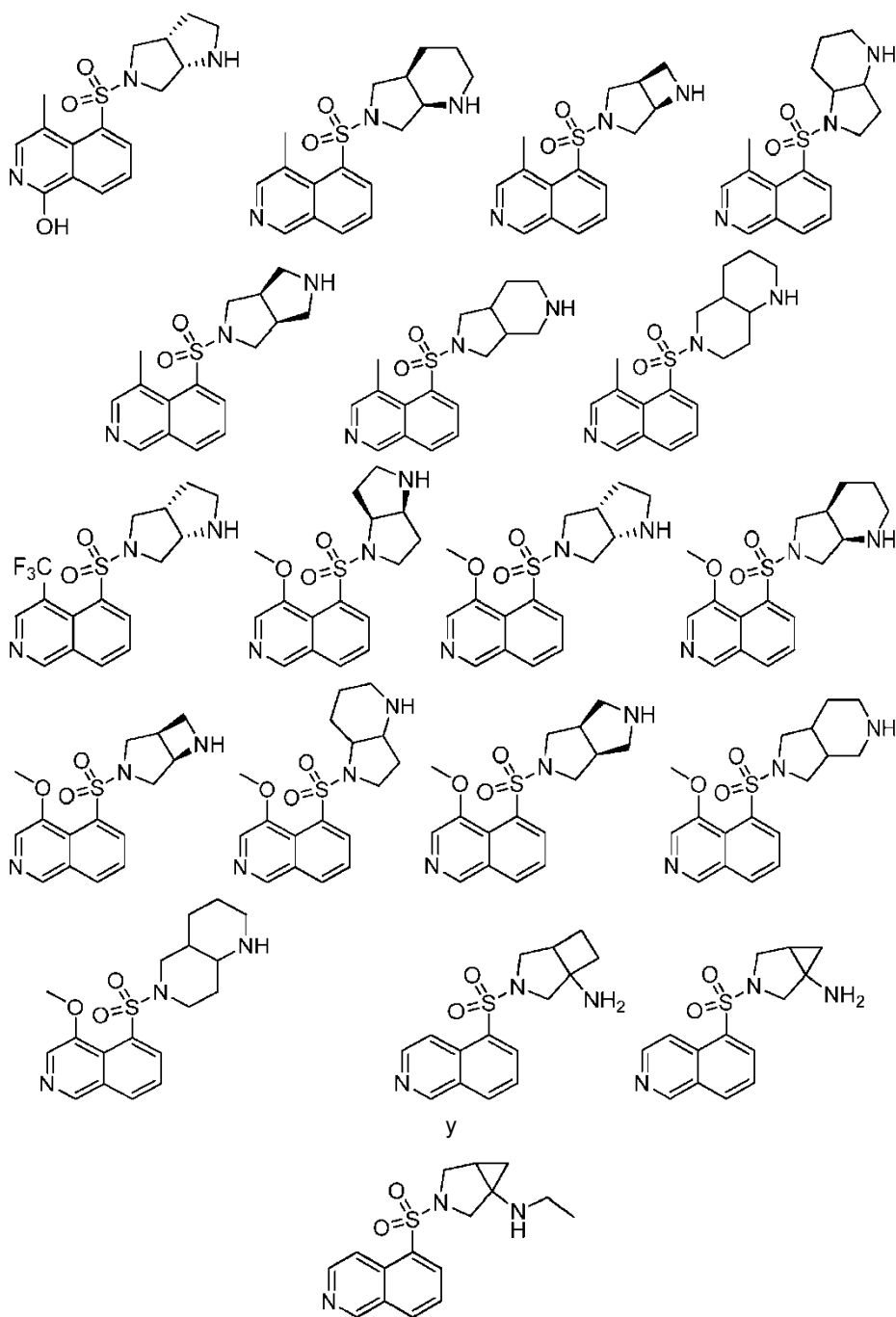
20 11.- El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R_2 se selecciona del grupo que consiste en:



12.- El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:







5

10

15

13.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, y vehículos farmacéuticamente aceptables.

14.- El compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, o la composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades provocadas por la vasoconstricción, en las que dichas enfermedades incluyen embolia cerebral, isquemia cerebral, lesión cerebral, insuficiencia vertebrobasilar, angioespasmo cerebral provocado por una hemorragia subaracnoidea, angina, glaucoma, hipertensión, fibrosis.