

4

Organización y
Digitalización CSA Ltd.

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

10-74960

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: PROCESO PARA LA PREPARACION DE 6-SUSTITUIDO-1-(2H)-ISOQUINOLINONAS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 205/04

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 París, FRANCIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C., 22 JUN. 2010

Can
26.07-2010

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-074960- -00000-0000 Fecha: 2010-06-22 15:00:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 89	
PATENTE DE INVENCION ☐		MODELO DE UTILIDAD ☐	Art. 33 Decisión 486/00
☐	Indicación que se solicita una patente		
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☐	Descripción de la invención		
☐	Dibujos de ser estos pertinentes		
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)		
Completa ☐		Incompleta ☐	
PATENTE DE INVENCION PCT ☒		MODELO DE UTILIDAD PCT ☐	Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única
☒	Indicación que se solicita una PCT		
☒	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)		
☐	Dibujos de ser estos pertinentes		
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)		
Completa ☒		Incompleta ☐	
DISEÑO INDUSTRIAL ☐		(Art. 119 Decisión 486/00)	
☐	Indicación que se solicita diseño industrial		
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño		
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas		
Completa ☐		Incompleta ☐	
ESQUEMA DE TRAZADO ☐		(Art. 92 Decisión 486/00)	
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado		
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado		
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas		
Completa ☐		Incompleta ☐	



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. de radicación

No. 10-074960- -00000-0000

Fecha: 2010-06-22 15:00:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France
75013 Paris
FRANCIA

Nacionalidad o Domicilio: París - FRANCIA

Lugar de Constitución: FRANCIA

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 2.930.616 TPA 2.698

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/010998

Fecha 22/12/2008

Publicación Internacional No. WO 2009/080335 A1

Fecha 02/07/2009

⑥

Título (54)

PROCESO PARA LA PREPARACION DE 6-SUSTITUIDO-1-(2H)-ISOQUINOLINONAS

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 205/04

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

26/12/2007

07291622,4

US

28/05/2008

61/056,550

⑨

Comprobantes de pago Nos.

10-48,895 y 10-49,187

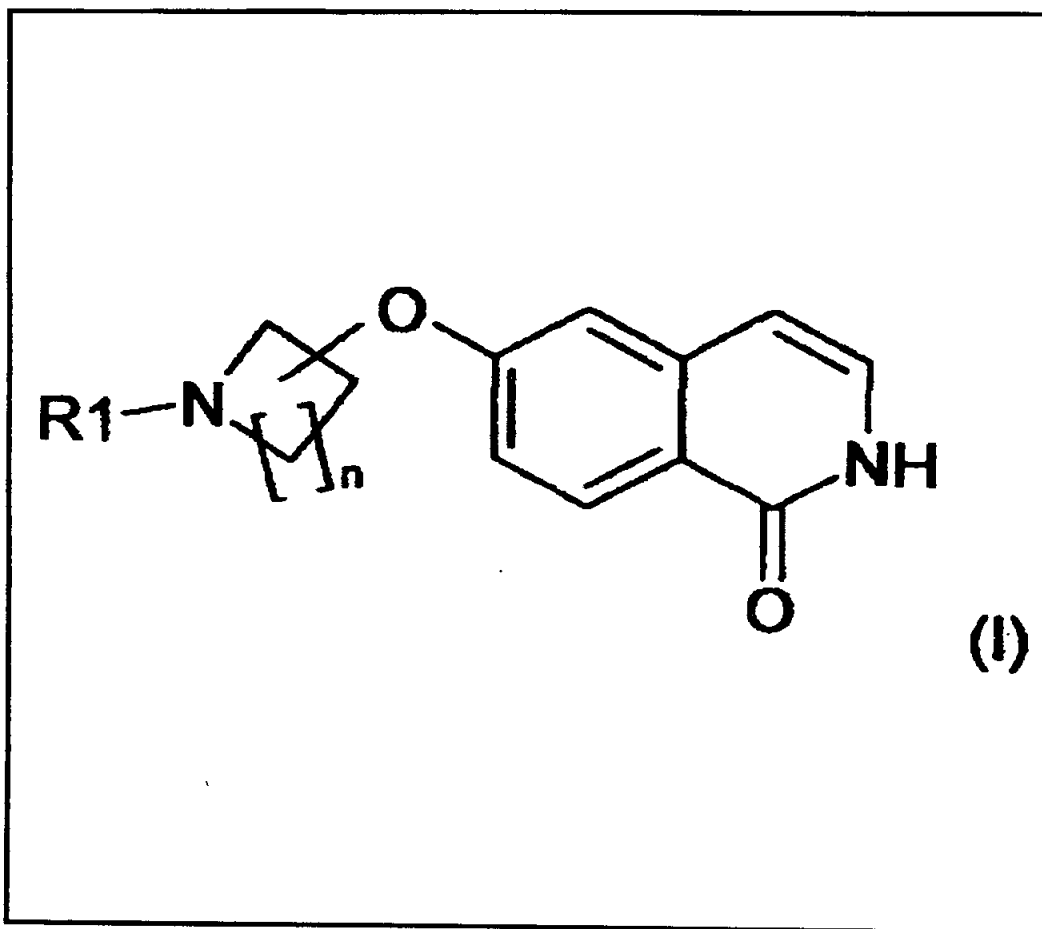
Fecha Junio 17 y 18 de 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: **Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación**

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

22 JUN. 2010

3

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **KAI ROSSEN**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
2. **HERMUT WEHLAN**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
3. **OLIVER PLETTENBURG**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
4. **VOLKER KRAFT**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
5. **GUENTER BILLEN**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
6. **SIMON GESSLER**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 49,187
FECHA : JUNIO 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074960- -00000-0000

Fecha: 2010-06-22 15:00:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Fcllos: 89

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	RECIBO DE CAJA			48890	17/06/2010	504,000.00
ALVARO CASTELLANOS	RECIBO DE CAJA			48891	17/06/2010	504,000.00
ALVARO CASTELLANOS	RECIBO DE CAJA			48892	17/06/2010	504,000.00
ALVARO CASTELLANOS	RECIBO DE CAJA			49993	17/06/2010	504,000.00
ALVARO CASTELLANOS	RECIBO DE CAJA			48894	17/06/2010	504,000.00
...MAS INFORMACION NO IMP			TOTAL			2,776,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-074960- -00000-0000

Fecha: 2010-06-22 15:00:11 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE I/II Eva: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 48,895
FECHA : JUNIO 17 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130820690	17/06/2010	15,540,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	286,000.00
		TOTAL :	\$ 286,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned SANOFI AVENTIS..., acting on behalf of and representing of ..., domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby

appoint(s) LUIS PATIÑO LEYVA and/or GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name;
- 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind;
- 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14 day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre;
- 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases;
- 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Paris el de de

Je soussigné Me Hervé POMMERY

Notaire à Paris, certifie matériellement

la signature de Madame

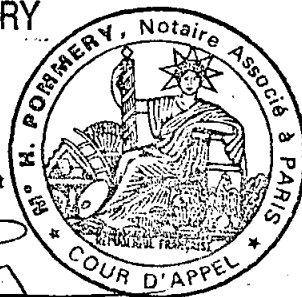
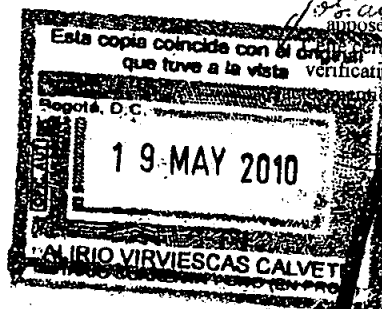
Josiane MERLIER

apposée sur le présent document.

La vérification ne comporte aucune

difficulté de l'exactitude des faits et

signés dans le présent document



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Docteur POMRERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

6. le 20/12/06

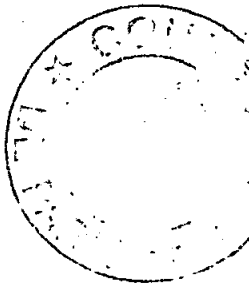
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

8. sous n° 174190

9. Sceau : Mme TEPLIER

10. Signature :

Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai.



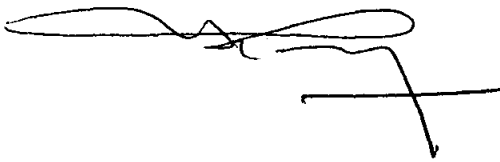
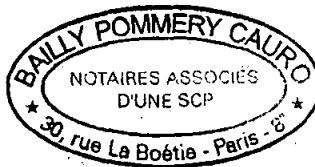
CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading José MÉRIS (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of offent administration he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February 2007.

Hervé POMMERY
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/thimbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

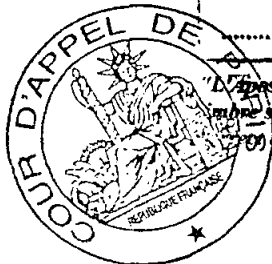
6. le 22/02/2007

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

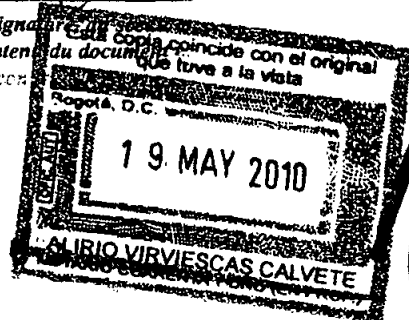
8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact ou que la République française approuve son contenu. La copia coincide con el original que tuve a la vista.



... ..

1.

2.

3.

4.

5.

...

6.

7.

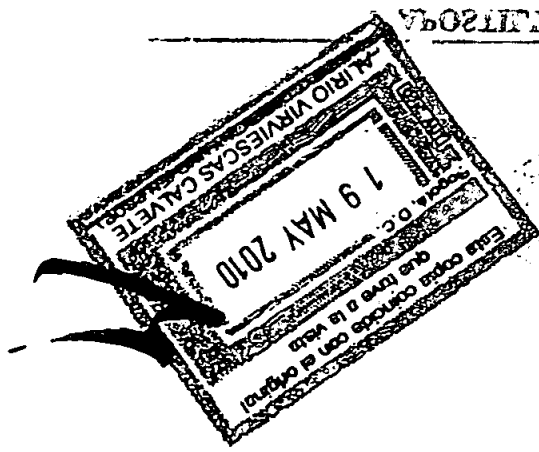
8.

...

9.

(... ..)

...



EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Français
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 Paris, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento.

Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

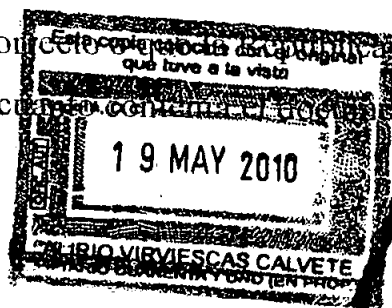
1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto. La República Francesa aprueba su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.



Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
L.E. 1706 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

622036

2007 JUN 28 A 11:35

Edgar Delgado
CUTATIRAN APARECE EN EL
GOBIERNO DE SEÑEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Sam

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
2 July 2009 (02.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/080335 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 205/04 (2006.01) C07D 211/46 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 211/42 (2006.01)

BILLEN, Guenter [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). GESSLER, Simon [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/010998

(74) Agent: LOESCHNER, Thomas; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(22) International Filing Date:

22 December 2008 (22.12.2008)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

07291622.4 26 December 2007 (26.12.2007) EP
61/056,550 28 May 2008 (28.05.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

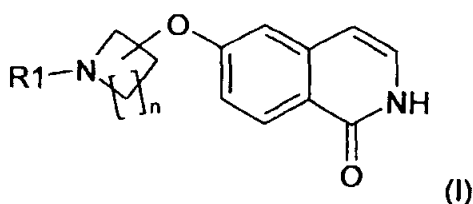
(75) Inventors/Applicants (for US only): ROSSEN, Kai [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). WEHLAN, Hermut [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). PLETTENBURG, Oliver [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). KRAFT, Volker [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 6-SUBSTITUTED-1-(2H)-ISOQUINOLINONES



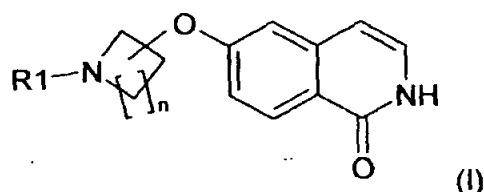
(57) Abstract: The present invention relates to a process for making 6-substituted-1-(2H)-isoquinolinone derivatives of formula (I) wherein R1 and n are as described in the specification. The present invention further relates to novel intermediates which are used in the process according to the invention and to processes for preparing such intermediates.

WO 2009/080335 A1

Process for the preparation of 6-substituted-1-(2H)-isoquinolinones

The present invention relates to a process for making 6-substituted-1-(2H)-isoquinolinone derivatives of formula (I)

5



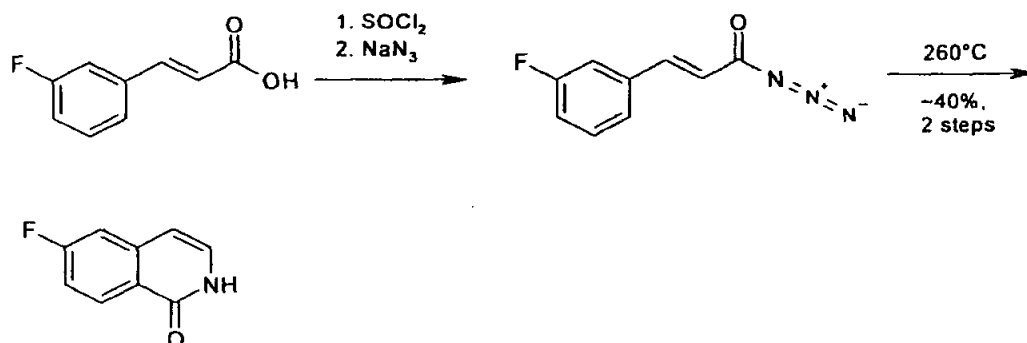
wherein R1 and n are as described in the specification. The present invention further relates to novel intermediates useful in the process according to the invention and to processes for preparing such intermediates.

The derivatives of formula (I) are useful as intermediates in the preparation of inhibitors of the enzyme Rho-Kinase, which are beneficial for the treatment of *inter alia*, hypertension. Such derivatives are described e.g. in WO 2007/012421 or WO 2007/065916.

The synthetic routes and intermediates described in the prior art are suitable to prepare such compounds and have the additional benefit of introducing diversity late in the synthetic sequence by adding the N-heterocycloalkoxy group to the isoquinolinone at the end of the synthesis. However, one of the described routes performs a high temperature Curtius rearrangement / electrocyclisation approach for cyclisation to make the isoquinolinone ring wherein the acyl azide proved to be a highly energetic compound making this reaction difficult to handle (basic ring formation reaction shown in Scheme 1).

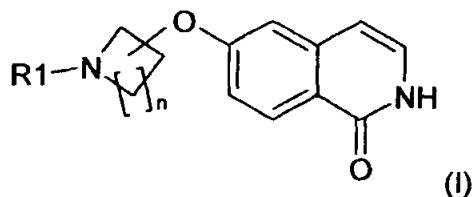
CONFIRMATION COPY

2



Scheme 1

- An alternative route described initially forms an isoquinoline, which is subsequently transformed into the isoquinolin-1-one via formation of the N-oxide and rearrangement. Such an N-oxide also proved to be a highly energetic compound difficult to handle. In addition both sequences are long and low yielding. They also require the use of protection/deprotection sequences that are reducing the yield of the product.
- Accordingly, it is the object of the present invention to provide an alternative route for the preparation of these derivatives. The problem has been solved by the present invention and a new synthetic route is provided, which allows the preparation of a compound of formula (I) in a few chemical reaction steps under the described reaction conditions in good yield with readily available starting materials and reagents. These derivatives may be used itself as Rho-kinase inhibitors or may be used as an intermediate in the synthesis of further inhibitors by modifying the amino group in these compounds by adding further substituents to the N-atom or by modifying any other position in the isoquinolinone system.
- In an embodiment the present invention relates to a process for the preparation of a compound of formula (I)



or a salt thereof,

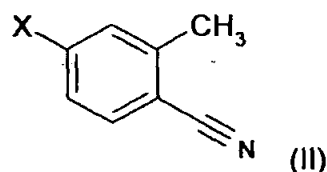
wherein

n is 1, 2, 3 or 4; and

R1 is H or a protecting group,

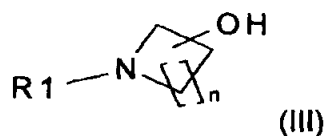
5 comprising the steps of

(A) reacting a compound of formula (II)



10 wherein X is halogen,

in a suitable solvent and in the presence of a base with a compound of formula (III)

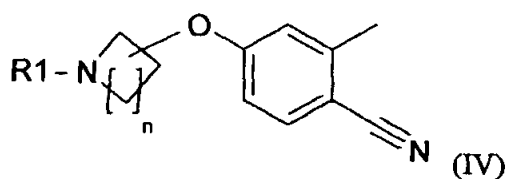


wherein

15 R1 is H or a protecting group and

n is 1, 2, 3 or 4,

to give a compound of formula (IV)



20

wherein

R1 is H or a protecting group and

n is 1, 2, 3 or 4;

and, if R1 is H, protecting the amino group to give a compound of formula (IV) wherein R1 is a protecting group;

(B) reacting a compound formula (IV), wherein R1 is a protecting group, with a
5 compound of formula (V)



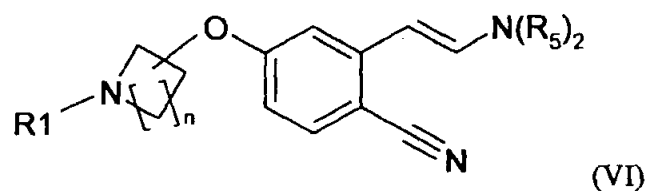
wherein

R₄ is -O(C₁-C₆)alkyl, and

R₅ is (C₁-C₆)alkyl,

10

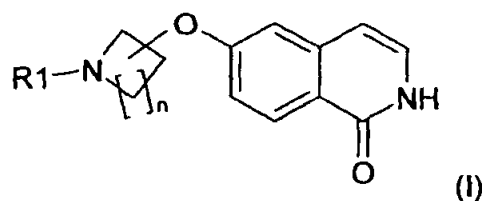
to yield a compound of formula (VI)



wherein R1 is a protecting group and

15 n is 1, 2, 3 or 4;

(C) cyclising a compound of formula (VI) and optionally removing the protecting group in a suitable solvent and in the presence of a hydrohalic acid to give a compound of formula (I)



20

wherein R1 is H or a protecting group;

(D) optionally removing the protecting group from a compound of formula (I) obtained in step (C), wherein R1 is a protecting group, to give a compound of formula (I)

25 wherein R1 is H, and

(E) optionally converting a compound of formula (I) into a salt thereof.

The term alkyl and the corresponding alkylene substituents as used are understood as a hydrocarbon residue which can be linear, i.e. straight-chain, or branched and has 1,
 5 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, respectively, as indicated in e.g. (C1-C6)alkyl or (C1-C4)alkyl or (C1-C2)alkyl. This also applies if an alkyl group occurs as a substituent on another group, for example in an alkoxy group (O-alkyl) or an alkoxycarbonyl group or an arylalkyl group. Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl (amyl) or hexyl, the n-isomers of all these groups, or the branched isomers isopropyl,
 10 isobutyl, 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, isohexyl, sec-butyl, tert-butyl (1,1-dimethylethyl) or tert-pentyl (1,1-dimethylpropyl, tert-amyl). Corresponding alkylene groups are methylene, ethylene, propylene and the like.

15 Halogen means fluoro (F), chloro (Cl), bromo (Br) or iodo (I).

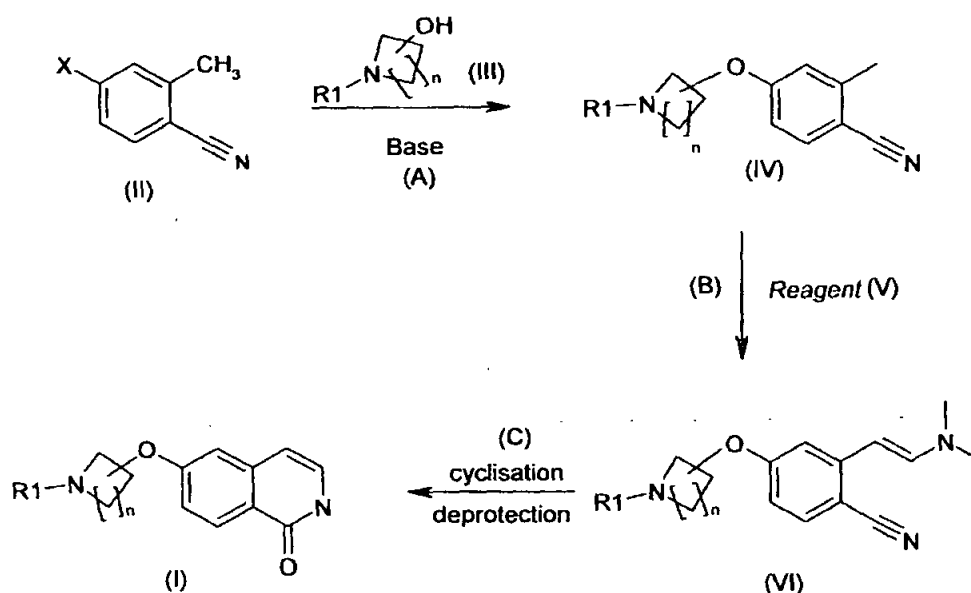
Aryl means phenyl or naphthyl, preferably phenyl, unsubstituted or substituted with one, two or three, preferably one, substituents independently selected from (C1-C4)alkyl, O(C1-C4)alkyl or halogen.

20 In an alkylenearyl group such as -(C1-C4)alkylenearyl or methylenenaryl the alkylene may be substituted one, two or three times by an aryl on the same or different carbon atoms. Alkylenearyl includes e.g. phenylmethylene (also designated benzyl), (triphenyl)methylene (also designated trityl), (diphenyl)methylene (also designated benzhydryl) or (4-methoxyphenyl)-diphenylmethylene.

25

The process of the present invention to make a compound of formula (I) as well as the single reaction steps (A), (B) and (C), which itself are also an embodiment of the present invention, are summarized in the following scheme. Optionally, a separate deprotection step (D) may be added.

6



Scheme 2

The process steps shown in the Scheme 2 are described in detail below.

5

Step A

For preparing a compound of formula (IV) a nucleophilic aromatic substitution is used. The 2-methyl-4-halo benzonitrile (II) contains appropriate functionality to build up the required 6-heterocycloalkoxy-1-(2H)-isoquinolinone (VI). The 2-methyl-4-halo benzonitriles are well known in the art and commercially available from multiple vendors, e.g. Sigma Aldrich. In an embodiment of compound (II) the halogen X is selected from fluoro, chloro or bromo, more preferably from fluoro or chloro, most preferably X is fluoro.

10

The various N-heterocycloalkylalcohols of formula (III) such as 2-hydroxyazetidin (n is 1), 3-hydroxypyrrolidine (n is 2), 3-, or 4-hydroxypiperidine (n = 3) and 4-hydroxyazepane (n = 4) are commercially available. The N-protected derivatives for use in the reaction step (A) can be prepared according to chemistry known in the art for introducing protecting groups at a secondary amine nitrogen.

20

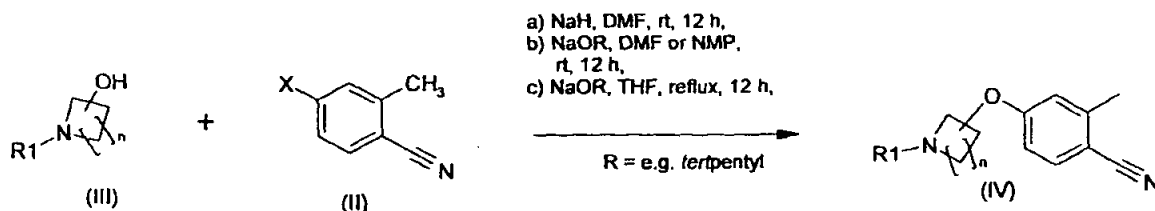
A preferred alcohol of formula (III) is 1-Benzyl-3-pyrrolidinol, 3-Hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 1-Benzhydryl-azetidin-3-ol or 4-Hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

- 5 Nucleophilic aromatic substitution of the halogen atom X in a compound of formula (II) by an R1-substituted-N-heterocycloalkyl-alkoxide prepared from a compound of formula (III) delivers the compound (IV). The nucleophilic aromatic substitution is a known reaction, which has precedence to occur with amines and arylfluorides or chlorides to lead to the respective substituted anilines, as long as the aromatic ring
10 carries (preferably multiple) strongly electron withdrawing groups, such as the nitro group.

- However, where these conditions are not met, nucleophilic substitution becomes difficult or even does not work. In a compound of formula (II) a lack of reactivity could
15 be caused by the weak electron withdrawing character of the nitrile group, coupled with counteraction of the electron-donating methyl group. As a consequence, instead of the desired nucleophilic aromatic substitution reaction, the reaction of a nitrile with an alcohol takes place and gives the alkoxy-carboxylate (Pinner reaction). This hydrolysis is described for 4-fluoro-2-methyl benzonitrile in WO 2004/110344 (Astra Zeneca)
20 where classical basic reaction conditions lead exclusively to a reaction at the nitrile instead of the desired nucleophilic aromatic substitution reaction.

- Reaction conditions were found which allow a clean and high yielding conversion of 4-halo -2-methyl-benzonitrile (II) and the alcohol (III) to the aryether (IV). The reaction of
25 a compound of formula (II) with a compound of formula (III) to give a compound of formula (IV) is performed in the presence of a base, preferably a strong base, which can be an inorganic or organic base.

- Embodiments according to which the reaction may be performed are outlined in the
30 following Scheme 3.



Scheme 3

A compound of formula (II), wherein X is halogen is reacted with an alcohol of formula (III), where the range of alcohols is as defined above.

In one embodiment the reaction may be performed with a compound of formula (III) wherein R1 is H, i.e. where the amino group is not protected by a protecting group. In another embodiment R1 is a protecting group. If R1 is a protecting group the protecting group is introduced by known methods in a compound of formula (IV) before step B) is performed. Preferably, R1 is a protecting group in a compound (III). For further embodiments of the protecting group reference is made to the paragraphs following under the heading "Protecting group" below.

The reaction may be performed in various manners wherein the alcohol (III) is converted into an alkoxide using a strong organic or inorganic base in a suitable solvent. In a preferred embodiment the base used in step A) is selected from a tertiary alkali metal alkoxide, alkali metal hydride or alkali metal. Alkali metals in these bases or metals per se are in particular lithium, sodium or potassium. A suitable alkali metal alkoxide may be sodium and potassium *tert*-butoxide or sodium and potassium *tert*-amylate. Corresponding alkali metal hydrides may be selected from NaH, KH or LiH.

According to variant a) an alkali metal hydride, e.g. NaH or KH, may be used or the metals such as sodium or potassium may directly be used in a suitable solvent such as an ether or an aprotic, dipolar solvent.

According to variant b) alkoxides of tertiary alcohols may be used, which are both strongly basic and non-nucleophilic due to the strong steric hindrance. Examples are the commercially available sodium and potassium *tert*-butoxide or sodium and potassium *tert*-amylate.

The alcoholate may also be made from a base such as sodium or potassium hydroxide and the alcohol, such as tert-butanol or tert-amylalcohol, coupled with a direct or azeotropic distillative removal of water formed to directly form the alkoxide.

- 5 In a embodiment the base is a tertiary alkali metal alkoxide. Preferably the base is selected from sodium or potassium tert-butoxide (KOtBu), sodium or potassium tert-amylate or NaH. In a more preferred embodiment potassium tert-butoxide or potassium-tert-amylate are used as bases, most preferably potassium tert-butoxide.
- 10 Preferably, the use of solvents is minimized, but for operational ease and convenience suitable solvents could be applied in practice. Solvents which can be used in this reaction step, including variants a) and b) described above, are ethers such as Tetrahydrofuran (THF), 2-Methyl-THF, Methyl-tertbutyl ether (MTBE), Dioxane, Dimethoxyethane (DME) or Dimethoxymethane as well as dipolar aprotic solvents like
- 15 Dimethylsulfoxide (DMSO), *N*-Methyl pyrrolidone (NMP), *N*-Ethyl pyrrolidone, Dimethyl formamide (DMF) or Dimethyl acetamide.

- The temperature used is usually in the range of 4°C to 220°C, preferably in the range of 80°C to 200°C and more preferably in the range of 40°C to 140°C. When using
- 20 lower boiling solvents, it is possible to perform the reaction under pressure in an autoclave.

- Overall the reaction time depends on the solvent, base and reaction temperature used and is conveniently adjustable to these parameters.
- 25

- The compounds of formula (IV) can be isolated and purified by standard synthetic procedures, such as a direct precipitation from the reaction mixture by the addition of a antisolvent, which precipitates the product from a solution, to the reaction mixture or by a standard aqueous work-up with an extraction into an organic phase and the removal
- 30 of salts in the aqueous phase. Subsequently, it is possible to crystallize the product. In some instances it may be preferable to purify and isolate the desired product by chromatography.

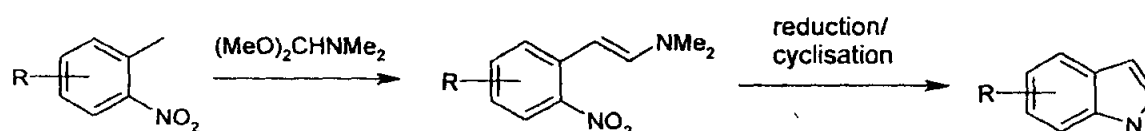
Step B

In this process step the methyl group in a compound of formula (IV) is reacted with a formylating agent to convert the methyl group into a formyl-methyl group or a synthetic equivalent thereof, such as the enamine or an enolether.

5

The formylation of 2-methyl-nitrobenzene and derivatives thereof with dimethyl formamide acetals is the known starting point for the so called Leimgruber-Batcho indole synthesis (Leimgruber, W.; Batcho, A. D. US Patent No. 3732245), where a strongly electron-withdrawing nitro group serves to acidify the methyl group in the ortho position. Mild formylation with N,N-dimethylformamide dimethylacetal converts the methyl group to a beta-dimethylamino-styrene, which collapses to the indole on reduction of the nitro group to the amine (Scheme 4).

10



15 Scheme 4

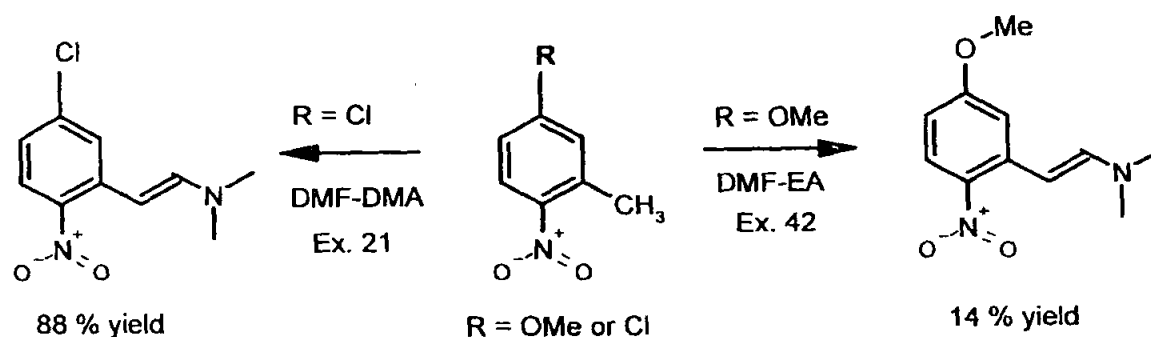
However, the substitution in a 4-heterocycloalkoxy-2-methyl benzonitrile of formula (IV) is such that an analogous outcome would not be predicted by a person skilled in the art.

20

First, the nitrile group is significantly less electron withdrawing than the nitro group. In addition, the necessary acidity of the methyl group in a 4-heterocycloalkoxy-2-methyl benzonitrile is reduced as a result of the strongly electron-donating 4-heterocycloalkoxy group introduced in the previous step.

25

As shown in Scheme 4a it is known from US Patent No. 3732245 that the formylation reaction depends highly on the phenyl substituents, even for the strongly activating nitro group.



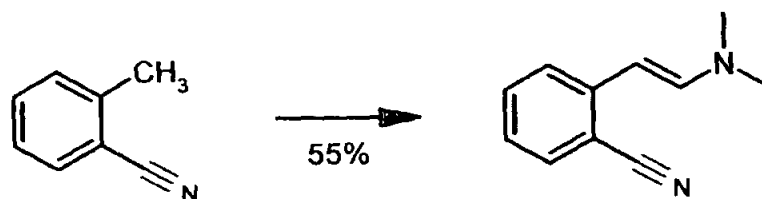
Scheme 4a

US Patent No. 3732245 discloses that exchanging the mildly activating Cl (Ex. 21, 5 dimethylformamide dimethylacetal (DMF-DMA) as reagent), with the deactivating methoxy group (Ex. 42, dimethylformamide ethylene acetal (DMF-EA) as reagent) leads to a drastic reduction in the observed yield from an attractive 88% (R = Cl) to synthetically barely useful 14% (R = OMe). The O-Me group is identical to the heterocycloalkoxy group (III) used in the present invention for the purpose of electronic 10 deactivation.

Additionally, it is known that the acidifying effect of a nitro group is significantly more pronounced than that of a nitrile group. While quantitative data are missing in the literature for the ortho substitution, the pKa values of the methyl group of a toluene 15 substituted with NO₂ or CN, respectively, in the para position have been determined experimentally (Table 1 on page 1818 in J. Org. Chemistry 42, No. 10, 1977). Based on these measurements, the activating effect of the CN group is drastically reduced by 10 pKa units (-NO₂ pK 20.4; -CN pK 30.8) and is so weak that it is barely measurable. Consequently, it is expected that 2-methyl benzonitriles are significantly less reactive 20 than the corresponding 2-methyl nitrobenzenes used in US Patent No. 3732245.

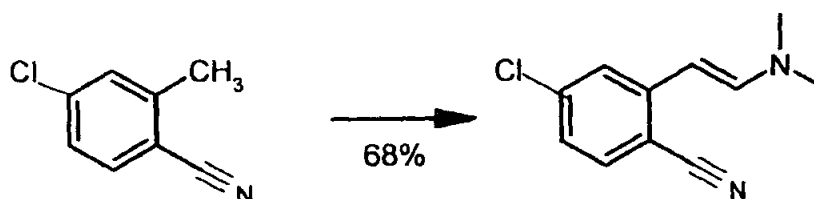
The formylation for a methyl substituted benzonitrile was actually reported by Bredereck, H. et al. in Chem. Berichte 1968, 101, 4048 - 4056. In this case another formylating reagent (t-BuOCH(NMe₂)₂) was used.

However this transformation was performed with ortho- and para-Tolunitril only with moderate yield (Table 1, pages 4050/4051) confirming the above observation on the low reactivity of a CN group (see Scheme 4b, reaction with t-butylO-CH-N(NMe₂)₂).



5 Scheme 4b

With some activation (Cl in the para position) the reaction works better with t.-butylO-CH-N(NMe₂)₂ (Widmer, U. *Helv. Chim. Acta* 1990, 73, 763). – see Scheme 4c



10

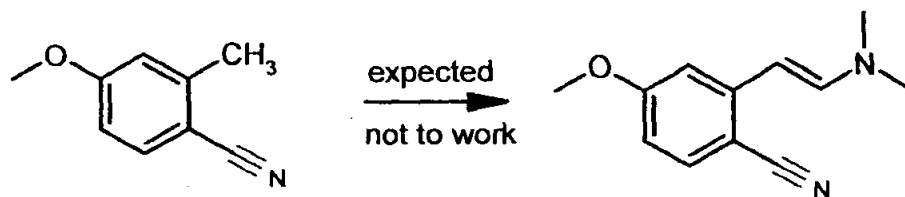
Scheme 4c

Generally this transformation is described in the literature as working acceptably for special situations only in cases where the methyl group is doubly activated by two nitriles (WO 2005/123680; Threadgill, M. D. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 1998, 6, 721) or by a nitrile and a nitro group (US patent 6906192; Glossop, S. C *Synthesis* 2007, 981; Cannon, J. G. et al. *J. Heterocyc. Chem.* 1983, 20, 149).

As discussed previously, this is rather different from having a single nitrile and a strongly deactivating alkoxy group as in the 4-heterocycloalkoxy-2-methyl benzonitrile of formula (IV). Extrapolating from the examples given in US Patent No. 3732245 (see Scheme 4a), and knowing that a CN group is quite weak in activating the methyl group, it is expected that the diminished reactivity of 2-methyl benzonitriles (see scheme 4b) is reduced even further by the N-heterocyclylalkoxy group in para position to the nitrile and that the reaction will not work or, if at all, will work with such a

25

low yield to be not synthetically useful, especially for a large scale synthesis. Therefore, a formylation reaction would not be considered by a skilled person for the synthesis of such kind of compound (scheme 4d) with the reagents described in the literature above.



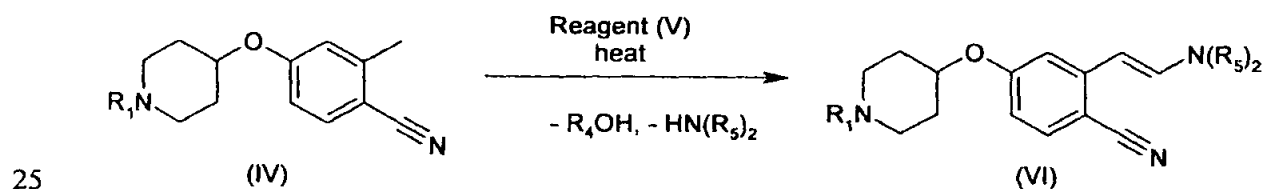
5

Scheme 4d

Consequently and in line with this expectation, the initial attempts by the inventors to utilize Leimgruber-Batcho-indole synthesis-like conditions with various dimethylformamide dialkoxyacetals according to US Patent No. 3732245 were met with failure, leading to no conversion or to a complex reaction mixture under more forcing conditions. Potential alternative formylations by metalation or use of strong organic bases like LDA or potassium hexamethyldisilazide (KHMDs) and quench with formylation agents such as DMF, Vilsmeier reagent or ethyl formate failed to deliver more than traces of the desired product, which would lead to the conclusion that the combination of a weakly activating group, such as a nitrile, with a deactivating group, such as an alkoxy group, is not sufficient to perform this reaction.

Surprisingly, it was found that it is possible to obtain excellent conversion of a 4-heterocycloalkoxy-2-methyl benzonitrile (IV) to the dimethylaminoenamine (VI) in good yield by using a reagent of formula (V).

The overall reaction of this step is shown in Scheme 5 wherein an alcohol of formula (IV) with n being 3 is shown by way of example.



25

Scheme 5

Reagent (V) is a compound of the formula



wherein

R₄ is -O(C₁-C₆)alkyl, and

5 R₅ is (C₁-C₆)alkyl.

In a compound (V) R₄ is -O(C₁-C₆)alkyl, such as methoxy, ethoxy, isopropoxy, tert-butyloxy, or 1,1-dimethylpropyloxy, and R₅ is (C₁-C₆)alkyl, preferably (C₁-C₄)alkyl, such as methyl or ethyl. Preferably, R₄ is -O(C₁-C₆)alkyl.

10

In a further embodiment of a reagent (V) R₄ is tert-butyloxy or ethoxy, preferably tert-butyloxy. In another embodiment R₅ is methyl. In another embodiment of a reagent (V) tert-Butyloxy-bis-(dimethylamino)methane is used in the reaction with a compound of formula (IV).

15

A particular preferred compound R₄-CH[N(R₅)₂]₂ (V) is tert-butyloxy-bis-(dimethylamino)methane. This reagent (R₄ is tert-butyloxy, R₅ is methyl) is commercially available (also designated Bredereck's reagent). Similar active formylation reagents (V), such as *tert*-butyloxy-bis-(diethylamino)methane (R₄ is tert-butyloxy, R₅ is ethyl) or tert-pentoxo-bis-(dimethylamino)methane (R₄ is 1,1-dimethylpropyloxy, R₅ is methyl) are useful for the reaction as well and can be utilized. Such reagents are commercially available from various suppliers, such as Aldrich, Acros or Fluka or can be synthesized by known procedures as described by Bredereck in Chem. Berichte 1968, 101, 41 or Wasserman in J.Org. Chem. 1985, 50, 3573. The reagent
20 (V) is known to possibly interconvert under the reaction conditions (see, for e.g. Bredereck in Chem. Berichte 1968, 101, 51-57) and these intermediates or species are included in the definition and scope of the reagent (V).
25

In one embodiment of the reaction the alcohol formed by the reaction of the formylation reagent R₄-CH[N(R₅)₂]₂, with a compound of formula (IV) (e.g. tert-butanol, if R₄ is tert-butyloxy) is concomitantly removed at high temperature. Reagent (V) is unstable
30

at high temperature. Therefore, in another embodiment of the reaction, the reaction conditions can be chosen such that the reagent (V) is continuously added to a hot solution of a compound of formula (IV) with distillative removal of the alcohol (e.g. tert-butanol) prepared when the reaction proceeds.

5

Reagent (V) may also be used as a solvent to which a compound of formula (IV) may be added directly without prior dilution in a solvent. Alternatively a compound of formula (IV) may be diluted in a suitable solvent, such as *N*-methyl pyrrolidone or a lower boiling ether, such as MTBE (methyl-tert-butylether), that is continuously removed by distillation.

10

The temperature used for performing the reaction is in a range of 80°-200°C, preferably 90°-180°C, more preferably 110-170°C. A base such as sodium- or potassium-tertbutylate or sodium- or potassium-tertamylate or DBU (1,8-

15

Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) may be added to facilitate the reaction.

The amount of reagent (V) is not critical and may vary from 1 to 30 Mol-equivalents. More preferably 3 to 10 Mol-equivalents of the reagent are used.

20

The product obtained can be isolated and further purified by standard synthetic techniques, preferred is the addition of an antisolvent to the hot reaction mixture and the direct filtration of the precipitated product. For example addition of ethanol to the hot reaction mixture may lead to the precipitation of some of the desired product.

25

Equally attractive is the evaporation of the reaction mixture followed by a regular aqueous work-up and a subsequent crystallisation of the product. Furthermore, the product may be isolated by chromatography by known methods.

30

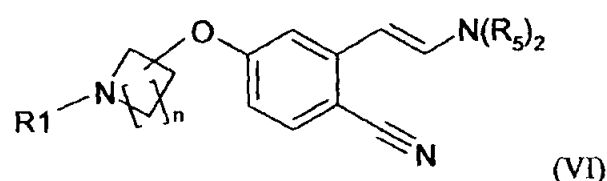
Alternatively, the product contained in the reaction mixture may also be directly used without further purification in the next reaction step, i.e. reaction steps (B) and (C) may be performed as a single-pot reaction. For control of impurities and overall process-robustness isolation of the intermediate is advantageous.

While the stereochemistry of the enamine in (VI) is drawn as E-isomer, it may exist as both E and Z isomer, which are synthetically equivalent.

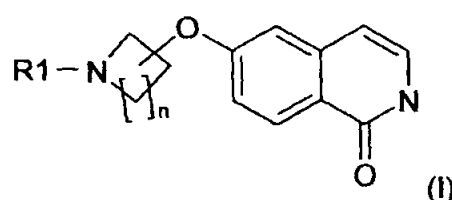
5 A protecting group R1 can be chosen from a group as outlined under "Protecting group" below.

Step C, D and E

According to the process step C) of the present invention a compound of formula (VI)



10 is cyclised and the protecting group is optionally removed in a suitable solvent and in the presence of a hydrohalic acid to give a compound of formula (I)



wherein R1 is H or a protecting group;

15 (D) optionally the protecting group is removed from a compound of formula (I) obtained in step (C), wherein R1 is a protecting group, to give compound a formula (I) wherein R1 is H, and

(E) optionally, a compound of formula (I) is converted into a salt thereof.

20

The transformation of 4-heterocycloalkoxy-2-(2'-dialkylaminovinyl) benzonitriles of formula (VI) to 6-heterocycloalkoxy-1-(2H)-isoquinolinones of formula (I) is not described in the literature. Conditions and cyclisation reagents were found that furnished the desired 6-heterocycloalkoxy-1-(2H)-isoquinolinone (I). These cyclisation
25 conditions and reagents used therein are part of the present invention.

In an embodiment, the cyclisation reaction of 4-heterocycloalkoxy-2-(2'-dialkylaminovinyl) benzonitriles of formula (VI) to a compound of formula (I) can be performed by reacting a compound of formula (VI) in the presence of a strong acid as cyclising reagent, i.e. to perform the reaction under acidic reaction conditions. Under
5 acidic conditions it is understood to perform the cyclisation reaction in the presence of a hydrohalic acid such as HCl, HBr or HI, preferably HCl, in a suitable solvent such as an alcohol, especially using a (C₁-C₆)-alkanol as solvent such as methanol, ethanol, propanol, butanol or pentanol. Both the n-alcohols as well as the isomers can be used. Preferably, the reaction is performed in methanol, ethanol, n-propanol or n-butanol,
10 with n-butanol being most preferred.

In one embodiment a larger alcohol from the group of (C₁-C₆)alkanols, such as a (C₄-C₆)alkanol, including butanol, instead of methanol or ethanol described in the literature is used. This is advantageous for preparing a compound of formula (I). With such
15 alcohols the reaction can be performed at a higher temperature. At elevated temperatures the reaction proceeds much better and less impurities are formed. Inherent by-products such as dimethylammoniumchloride and the corresponding alkylchloride, which is generated from the alcohol, remain in solution, whereas the product of formula (I) or a salt thereof has a low solubility and tends to precipitate from
20 the reaction mixture. The precipitated product can usually be isolated by filtration in excellent yield and high purity.

As a source for a hydrohalic acid gaseous HCl or HBr or HI may be used and added to the alcohol. As an alternative to the use of gaseous HCl, other reagents, such as
25 TMSCl or AcCl (acetylchloride), which react with an alcohol to form an anhydrous alcoholic HCl solution, can also be used. A preferred set of reaction conditions for cyclisation involves the use of gaseous HCl in a (C₁-C₆)-alkanol, preferably n-butanol, as solvent.

30 The reaction is preferably performed in a temperature range of 40°C to 140°C, more preferred the temperature range is 60°C to 120°C, depending on the boiling point of the alcohol used.

The reaction is preferably performed using 2 to 30 Mol-equivalents of the hydrohalic acid, such as gaseous HCl, more preferably by using 3 to 15 Mol-equivalents. On a technical scale, the excess of the hydrohalic acid such as HCl can be easily
5 neutralized in a basic scrubber.

In the cyclisation reaction the protecting group may optionally also be removed simultaneously to obtain a compound of formula (I) wherein R1 is H. On the choice of the protecting group in R1 to obtain a compound of formula (I) wherein R1 is H or a
10 protecting group see the next paragraphs on the "Protection group".

Protecting group

The protecting group useful in one of the above mentioned reaction steps A), B) and C) and in the corresponding intermediates can be selected from a variety of groups e.g.
15 listed in but not limited to those mentioned in: T.W. Greene and P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley and Sons, New York, 1999 Chapter 7, page 494.

The protecting group in R1 is preferably one which is stable under the basic reaction
20 conditions used in step A) and B).

Suitable stable protecting groups R1 useful in step A) and also steps B) and C) and in the intermediates (III), (IV) and (VI) can be selected from carbamates such as tert-butyloxycarbonyl and benzyloxycarbonyl or p-methoxybenzylcarbonyl, amides such as formyl or acetyl, N-alkylenearyls such as benzyl, (diphenyl)methylene, trityl or (4-
25 methoxyphenyl)diphenylmethylene or N-P and N-sulfonyl protecting groups such as dialkyl phosphoramidates and p-toluenesulfonyl.

The protecting group can be introduced by methods known in the art whereby a N-heterocycloalkylalcohol of formula (III), wherein R1 is H, is reacted with a
30 corresponding protecting group providing reagent to deliver the protected amine. In another embodiment, the protecting group may be introduced in a compound of formula (IV), if R1 is H in a reaction of step A) as outlined above.

Accordingly, in an embodiment the protecting group R1 in a compound of formula (III), (IV) or (VI) or (I) is a residue selected from -C(O)-R6 wherein R6 is H, CH₃, tert-butyloxy-, benzyloxy- or p-methoxybenzyl-, or R₁ is -(C₁-C₄)alkylenearyl, preferably methylenearyl, such as benzyl, (diphenyl)methylene, (triphenyl)methylene or (4-methoxyphenyl)-diphenylmethylene, or R₁ is -S(O)₂-aryl, such as p-toluenesulfonyl, or R₁ is -P(O)(O(C₁-C₆))₂ or -P(O)(OAryl)₂.

Suitable reagents to be used for introducing the protecting are known in the art and are commercially available. For example, Di-tert-butyl-dicarbonate may be used for introducing the tert-butyloxycarbonyl group. The choice of the individual group is determined by the availability of the starting material as well as other useful properties, such as stability under the other reaction conditions, ease of subsequent removal and crystallinity of intermediates.

Preferably the same protecting group is used throughout the synthesis. Accordingly a protecting group stable under basic reaction conditions is preferably used in steps A) and B) and C). For obtaining a deprotected product of formula (I) in step (C), wherein R₁ is H, the protecting group may be either acid-labile or acid-stable.

In one embodiment of the cyclisation reaction in step C) of a compound of formula (VI) to obtain a compound of formula (I) the protecting group may optionally be removed simultaneously during the cyclisation reaction to yield a compound of formula (I) wherein R₁ is H. In this embodiment an acid-labile protecting group is preferably used. Accordingly, a compound of formula (I) may directly be obtained from a compound of formula (VI) without containing a protecting group thus giving a compound of formula (I) wherein R₁ is H. This group can be simultaneously cleaved off in the same reaction step where the cyclisation reaction takes place and a compound of formula (I) is directly obtained in step C) wherein R₁ is H.

Suitable acid labile protecting groups useful in this embodiment are groups wherein R₁ is a carbamate (R₁ is -C(O)-R6 wherein R6 is tert-butyloxy, benzyloxy or p-

methoxybenzyl) such as tert-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl, an amide such as N-formyl (R6 is H) or N-acetyl (R6 is -CH₃), or R1 is -(C₁-C₄)alkylenearyl, preferably methylenearyl, such as Trityl ((triphenyl)methylene), (4-methoxyphenyl)diphenylmethylene or p-methoxybenzyl. Such groups can be removed, i. e. converted into the amino group, by methods known in the art. These protecting groups are stable under the base reaction conditions in steps A) and B) but are acid-labile in step C). The Boc (tert-butyloxycarbonyl) group in R1 is preferred when a hydrohalic acid is used for cyclisation of a compound of formula (VI) as outlined above.

- 10 In a particular embodiment of the present invention an acid labile protecting group, preferably the tert-butyloxycarbonyl group, is used as a protecting group in R1 in a compound of formula (III), (IV) and (VI). More particular, where tert-butyloxycarbonyl is used in R1, the cyclisation reaction of a compound of formula (VI) is preferably done with a hydrohalic acid such as HCl, preferably gaseous HCl, in a suitable solvent, preferably in n-butanol, which gives directly a compound of formula (I) wherein R1 is H. With the use of an acid labile group step (D) can be omitted.

In another embodiment of the cyclisation reaction of a compound of formula (VI) a protecting group may be used in the preparation of a compound of formula (I), wherein a cyclisation product of formula (I) is obtained which still contains the protecting group. Suitable protecting groups, which remain at the nitrogen under the acidic reaction conditions and can be used for cyclisation of a compound of formula (VI) are groups wherein R1 is an (C₁-C₄)alkylenearyl, such as benzyl or (diphenyl)methylene, a carbamate, such as methyl- or ethyloxycarbonyl (R1 is -C(O)R₆ with R₆ being -OCH₃ or -OCH₂CH₃), or a N-sulfonyl group where R1 is -S(O)₂-aryl such as p-toluenesulfonyl. If desired, the corresponding protecting group is optionally removed separately by known methods in step (D) to give a compound of formula (I) wherein R1 is H.

- 30 Accordingly, where a protecting group in R1 and cyclisation conditions are used wherein the protecting group remains in the cyclisation product and ends up within R1 in a compound of formula (I), the protecting group may optionally be removed later by

standard procedures well known in the art taking the chemical reactivity of the protecting group used into account. For example the benzyl group may be removed by hydrogenolysis.

- 5 Where it is desirable that the protecting group is removed after the reaction step (C), the removal of the protecting group may be done in a separate step (D) with prior isolation of the intermediate containing the protecting group or the reaction mixture obtained after the cyclisation reaction may directly be used in the deprotection step.
- 10 In an embodiment a compound of formula (I) is prepared by the process of the present invention wherein R1 is H. In another embodiment a compound of formula (I), wherein R1 is H, is directly prepared in step (C) by removing the protecting group.
- 15 A compound of formula (I), wherein R1 is H or a protecting group, preferably H, is optionally converted into a salt thereof. Compound (I) can be directly obtained as a salt if the acid is not removed from the cyclisation step in order to obtain the free base. The acid used in the cyclisation step may also be removed and exchanged against another acid by known methods to prepare the corresponding salt of a compound of formula (I).
- 20 Salts of a compound of formula (I), incl. pharmaceutically acceptable salts, may be prepared from inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric and sulfuric acid, and of organic acids such as, for example, acetic acid, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, lactic, maleic, malic, methanesulfonic, succinic, p-toluenesulfonic and tartaric acid by
- 25 methods known in the art.

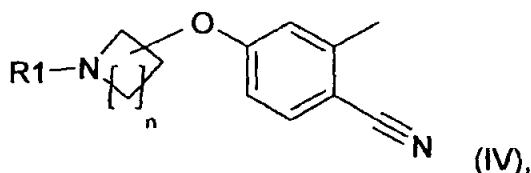
- In another embodiment of the process of the present invention a compound of formula (I), wherein R1 is H, as prepared by the process of the present invention may be used as an intermediate in the synthesis of further derivatives thereof having R1
- 30 substituents other than H. Accordingly, the present invention also relates to the use of a compound of formula (I) wherein R1 is H for making Roh-kinase inhibitors. The present invention relates to a process of making a compound of formula (I) wherein R1

is H and, in a second step, a compound of formula (I') is prepared, wherein R1 becomes R7, by reacting a suitable chemical equivalent of a R7 group with a compound of formula (I). For example a suitable aldehyde R7-C(O)H, wherein R7 is e.g. (C1-C5)alkyl or a further substituted (C1-C5)alkyl group, may be reacted via
5 reductive amination procedure as described in WO 2007/012421 with a compound of formula (I) wherein R1 is H to obtain a (C1-C6)alkyl substituted 6-heterocycloalkoxy-1-(2H)-isoquinolinone (I').

Compounds of formula (I) containing a protecting group in R1 may also be used as
10 intermediates for further modifications in the isoquinolinone part of the molecule in order to prepare derivatives which may also be suitable as Rho-Kinase inhibitors.

In a further embodiment the present invention relates to a process for the preparation of a compound of formula (IV)

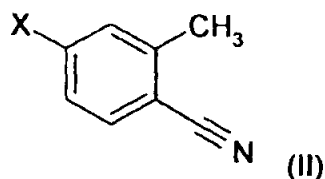
15



wherein R1 is H or a protecting group and
n is 1, 2, 3 or 4;

20

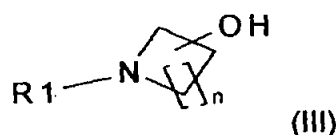
comprising reacting a compound of formula (II)



wherein X is halogen

25

in a suitable solvent and in the presence of a base, preferably a strong base, with a compound of formula (III)



wherein R1 is H or a protecting group and
n is 1, 2, 3 or 4.

5

This process corresponds to process step (A) in the synthesis of a compound of formula (I) as described above.

Surprisingly reaction conditions could be found that allowed a clean, high yielding and
10 safe conversion of the 4-halo -2-methyl-benzonitrile (II) and the alcohol (III) to the
arylether (IV). According to an embodiment the reaction of a compound of formula (II)
with a compound of formula (III) to give a compound of formula (IV) is performed in the
presence of a base selected from a tertiary alkali metal alkoxide.

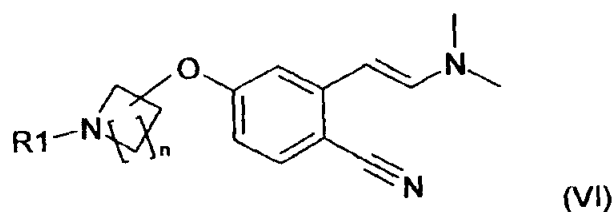
In one embodiment tertiary alkali metal alkoxides which can be used in this reaction
15 step are sodium or potassium tert-butoxide (KOtBu), sodium or potassium tert-amylate.
In a preferred embodiment potassium tert-butoxide or potassium tert-amylate are used
as a base, most preferably potassium tert-butoxide.

The corresponding alcoholate may also be made from a base such as sodium or
20 potassium hydroxide and the alcohol, such as tert-butanol or tert-amylalcohol, coupled
with a direct or azeotropic distillative removal of water formed to directly form the
alkoxide.

Moreover, the description and other embodiments mentioned above in connection with
25 the performance of the reaction step (A) also apply here.

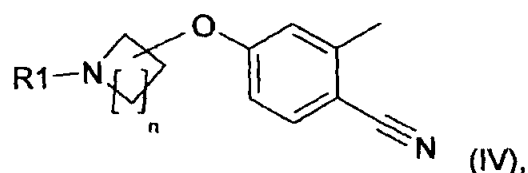
In a further embodiment the present invention relates to a process for the preparation
of a compound of formula (VI)

24



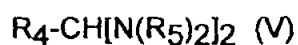
wherein R1 is a protecting group and
n is 1, 2, 3 or 4;

- 5 comprising reacting a compound of formula (IV)



wherein R1 is a protecting group and n is 1, 2, 3 or 4;

- 10 compound of formula (V)



wherein

R₄ is -O(C₁-C₆)alkyl,

R₅ is (C₁-C₆)alkyl,

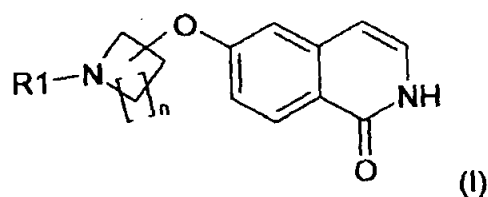
15

This process corresponds to process step (B) in the synthesis of a compound of formula (I) described above. Accordingly, the description and embodiments mentioned above in connection with step (B) apply in this embodiment as well. In a preferred embodiment of R₄-CH[N(R₅)₂]₂ (V), R₄ and R₅ are as described before. tert-butyloxy-

- 20 bis-(dimethylamino) methane is a preferred compound (V).

In another embodiment the present invention relates to a process for the preparation of a compound of formula (I)

25



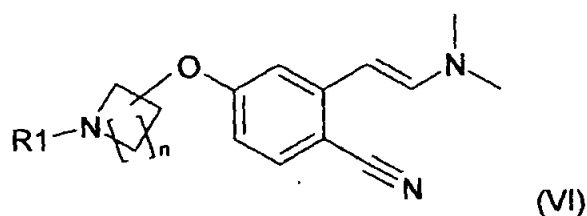
or a salt thereof,

wherein

R1 is H or a protecting group and n is 1, 2, 3 or 4,

5 comprising

C) cyclising a compound of formula (VI)

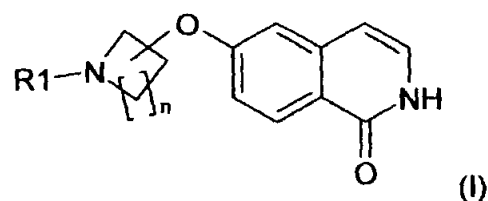


wherein R1 is a protecting group and

n is 1, 2, 3 or 4,

10

and optionally removing the protecting group in a suitable solvent and in the presence of a hydrohalic acid to give a compound of formula (I)



15 wherein R1 is H or a protecting group; and

(D) optionally removing the protecting group from a compound of formula (I) obtained in step (C), wherein R1 is a protecting group, to give compound a formula (I) wherein R1 is H, and

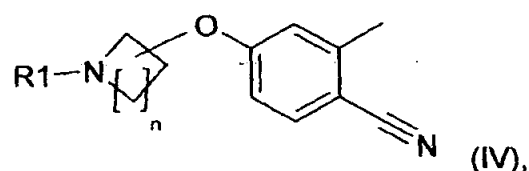
20

(E) optionally, converting a compound of formula (I) into a salt thereof.

This process corresponds to the cyclisation step (C) in the above described synthesis of a compound of formula (I). Accordingly the statements and embodiments mentioned above in connection with step (C), (D) and (E) also apply to this process embodiment here.

5

In a further embodiment the present invention relates to a compound of formula (IV)



wherein R_1 is H or a protecting group and

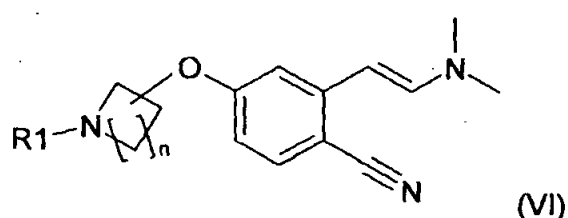
10 n is 1, 2, 3 or 4.

Compounds of formula (IV) are a further embodiment of the present invention. In particular a compound of formula (IV), is selected from

- 4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-methyl-benzonitrile,
 15 3-(4-Cyano-3-methyl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester,
 4-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-2-methyl-benzonitrile, or
 4-(4-Cyano-3-methyl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

20

In another embodiment the present invention relates to a compound of formula (VI)



wherein R_1 is H or a protecting group and.

n is 1, 2, 3 or 4. Preferably, R_1 is a protecting group.

- 25 The features and embodiments of the protecting group as outlined before apply to a compound (VI). Preferably, the protecting group is *tert*-butyloxycarbonyl.

In a further embodiment of a compound of formula (VI), the compound is selected from the group of

4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-(2-dimethylamino-vinyl)-benzonitrile,

5 3-[4-Cyano-3-(2-dimethylamino-vinyl)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester,

4-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-2-(2-dimethylamino-vinyl)-benzonitrile, or

4-[4-Cyano-3-(2-dimethylamino-vinyl)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

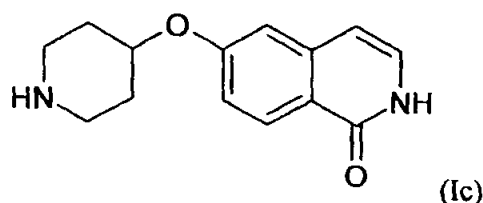
10

In one embodiment of a compound of formula (IV) or (VI) R1 is a protecting group having the features mentioned above for the protecting group, including being an acid-labile protecting group, preferably selected from a carbamate, such as the *tert*-butyloxycarbonyl group, benzyloxycarbonyl group or *p*-methoxybenzylcarbonyl, more preferably *tert*-butyloxycarbonyl.

15

In a further embodiment of the present invention, in any of the compounds of formula (I), (III), (IV) or (VI) *n* is 2 or 3, more preferably *n* is 3.

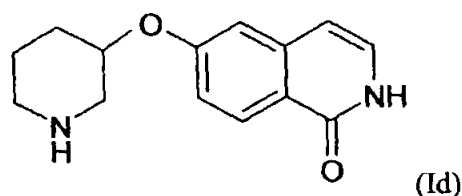
20 The oxygen (O) may be bound to the N-containing ring in any of the compounds of formula (I), (III), (IV) or (VI) in any position via a ring carbon atom. In one embodiment, *n* is 3 and O is attached to the 4-position of the resulting piperidine ring to give a compound of formula (Ic)



25

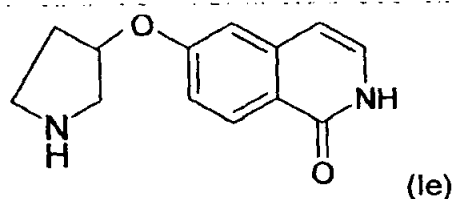
or, in another embodiment, the O is attached to the 3-position of the piperidine ring to give a compound of formula (Id)

28



in all their stereoisomeric forms.

In another embodiment, the O is attached to the 3-position of the pyrrolidine ring to give a compound of formula (Ie) in all their stereoisomeric forms.



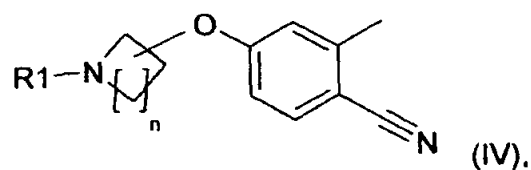
In addition, it is well known in the art that the 2H-isoquinolin-1-ones of formula (I) shown in the schemes can also exist in their tautomeric form as 1-hydroxy-
isochinolines and these tautomers are included in the scope of the present invention.
Moreover, a compound of formula (I), (IV) or (VI) may contain a chiral carbon atom. Accordingly, these compounds exist in stereoisomeric forms, including enantiomers or diastereomers. These stereoisomeric forms and mixtures of stereoisomeric forms in all ratios are included in the scope of the present invention.

In one embodiment of the process of the present invention 6-(Piperidin-4-yloxy)-2H-isoquinolin-1-one or a salt thereof is prepared. In another embodiment, 6-(Piperidin-3-yloxy)-2H-isoquinolin-1-one or a salt thereof is prepared. In a further embodiment 6-(pyrrolidin-3-yloxy)-2H-isoquinolin-1-one or a salt thereof is prepared. A preferred salt is the hydrochloride salt.

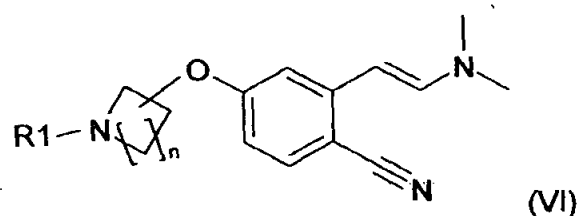
The compounds of the formulae (IV) and (VI) may be used as intermediates in the preparation of Rho kinase inhibitors.

The present invention also relates to the use of a compound of formula (IV)

29



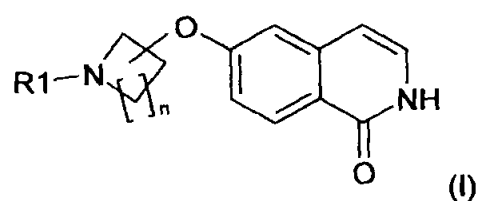
or of formula (VI)



wherein R_1 is H or a protecting group, preferably R_1 a protecting group, and

5 n is 1, 2, 3 or 4,

in the preparation of a compound of formula (I)



wherein

10 n is 1, 2, 3 or 4; and

R_1 is H or a protecting group, preferably R_1 is H.

EXAMPLES

In the following examples the processes and intermediates of the present invention are
 15 outlined in more detail. Accordingly, the following examples are part of the present
 invention. They are also intended to illustrate but not to limit the present invention.

Abbreviations

rt room temperature
 20 DMF Dimethylformamide
 g Gramm
 ml Milliliter
 H Hours

General procedure (GP) step A:

The appropriate 4-Fluoro-2-methyl-benzonitrile, dissolved in DMF, was added to a mixture of the appropriate N-heterocycloalcohol of formula (III) and sodium hydride in DMF. The mixture was stirred at room temperature (rt) until the reaction was complete. The reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with ethylacetate (AcOEt) or methyl tert. butyl ether (MTB ether). The combined organic layers were washed with brine, dried and concentrated to yield the appropriate N-heterocycloalkoxy-2-methyl-benzonitrile.

10

A1) 5.0 g 4-Fluoro-2-methyl-benzonitrile, 6.6 g 1-Benzyl-pyrrolidin-3-ol and 1.2 g sodium hydride in 85 mL DMF were allowed to react according to GP A to give 9.7 g (90%) 4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-methyl-benzonitrile. Mass: Calcd. ($C_{19}H_{20}N_2O$) = 292 found: 293 ($M+H^+$).

15

A2) 5.0 g 4-Fluoro-2-methyl-benzonitrile, 7.5 g 3-Hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 1.2 g sodium hydride in 85 mL DMF were allowed to react according to GP A to give 11.1 g (95%) 3-(4-Cyano-3-methyl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. Mass: Calcd. ($C_{18}H_{24}N_2O_3$) = 316 found: 261 [$M+H - t(C_4H_9)$]⁺

20

A3) 5.0 g 4-Fluoro-2-methyl-benzonitrile, 8.9 g 1-Benzhydryl-azetidin-3-ol and 1.2 g sodium hydride in 85 mL DMF were allowed to react according to GP A to give 11.9 g (91%) 4-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-2-methyl-benzonitrile. Mass: Calcd. ($C_{24}H_{22}N_2O$) = 354 found: 355 ($M+H^+$).

25

A4) 1.35 g 4-Fluoro-2-methyl-benzonitrile, 2.11 g 4-Hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 0.6 g sodium hydride in 30 mL DMF were allowed to react according to GP A to give 2.6 g (81%) 4-(4-Cyano-3-methyl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. Mass: ($C_{18}H_{24}N_2O_3$): calcd. 316, found 261 [$M+H - t(C_4H_9)$]⁺

30

Alternative procedure for Step A

A5) 4-Hydroxy-piperidine (1.05 g) was dissolved in 7 mL MTBE and 5 mL THF. Potassium tert-butyrate (1.43 g) was added and the mixture was heated to 50 °C for 30 min. After cooling to rt, 4-Fluoro-2-methyl-benzonitrile (1.32 g) was added in portions. After stirring at rt for 2 h the reaction was quenched with water. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried with MgSO₄ and concentrated to yield 1.92 g (94%) 2-Methyl-4-(piperidin-4-yloxy)-benzonitrile. Mass (ESI) (C₁₃H₁₆N₂O): calcd. 216, found 217 [M+H]⁺.

10

General procedure (GP) step B:

The appropriate N-heterocycloalkoxy-2-methyl-benzonitrile was suspended in 2 mol equivalents of tert-Butyloxybis(dimethylamino)methane and the mixture was heated between 120 and 170°C. Further amounts of tert-Butyloxy-bis(dimethylamino)-methane were added until the reaction was complete. After cooling, ethanol was added and the crystalline product was filtered to yield the appropriate N-heterocycloalkoxy-2-((E)-2-dimethylamino-vinyl)-benzonitrile. Alternatively, the solution was evaporated to dryness and the crude product was directly employed in the next step C).

15

B1) 9.7 g 4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-methyl-benzonitrile, 3.2 g sodium tert-butyrate and 37 mL tert-Butyloxybis(dimethylamino)methane were allowed to react according to GP B to give 15.2 g of crude 4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-((E)-2-dimethylamino-vinyl)-benzonitrile.

20

B2) 11.1 g 3-(4-Cyano-3-methyl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 37 mL tert-Butyloxybis(dimethylamino)methane were allowed to react according to GP B to give 13.3 g of crude 3-[4-Cyano-3-((E)-2-dimethylamino-vinyl)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

25

B3) 11.9 g 4-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-2-methyl-benzonitrile, 3.2 g sodium tert-butyrate and 27 mL tert-Butyloxybis(dimethylamino)methane were allowed to react

30

according to GP B to give 13.9 g of crude 4-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-2-((E)-2-dimethylamino-vinyl)-benzonitrile.

- 5 B4) 20 g 4-(4-Cyano-3-methyl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 37 mL tert-Butyloxybis(dimethylamino)methane were allowed to react according to GP B to give 17 g (73%) 4-[4-Cyano-3-((E)-2-dimethylamino-vinyl)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. m.p.: 135-137°C (EtOH).

General procedure (GP) step C:

- 10 The appropriate N-heterocycloalkoxy-2-((E)-2-dimethylamino-vinyl)-benzonitrile (VI) was dissolved in methanolic HCl and the mixture was refluxed until the reaction was complete. After cooling and partial evaporation of the solvent the desired N-heterocycloalkoxy-2H-isoquinolin-1-one precipitated as hydrochloride from the solution and was isolated by filtration. Alternatively, the reaction mixture was evaporated to
15 dryness and the crude product was purified by chromatography and afterwards converted into the hydrochloride by twice taking it up in 1M HCl and lyophilization.

- C1) 15.2 g 4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-((E)-2-dimethylamino-vinyl)-benzonitrile in 140 mL methanolic HCl were allowed to react according to GP C to give 4.9 g (41%) 6-
20 (1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride over two steps. Mass: Calcd. ($C_{20}H_{20}N_2O_2$) = 320; found: 321 ($M+H^+$).

The product thus obtained can be further modified by removing the protection using known conditions, such as hydrogenolysis on Pd/C.

- 25 C2) 13.3 g 3-[4-Cyano-3-((E)-2-dimethylamino-vinyl)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 140 mL methanolic HCl were allowed to react according to GP C to give 5.1 g (52%) 6-(Piperidin-3-yloxy)-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride over two steps. Mass: Calcd. ($C_{14}H_{16}N_2O_2$) = 244 found: 245 ($M+H^+$).
- 30 C3) 13.9 g 4-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-2-((E)-2-dimethylamino-vinyl)-benzonitrile in 100 mL methanolic HCl were allowed to react according to GP C to give 4.5 g (32%)

6-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride over two steps.

Mass: Calcd. ($C_{25}H_{22}N_2O_2$)= 382; found: 383 ($M+H^+$).

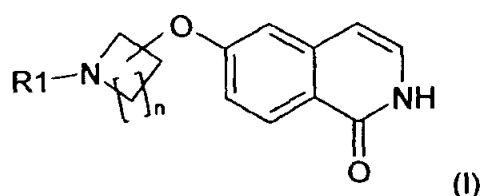
The product thus obtained can be further modified by removing the protection using known conditions, such as hydrogenolysis on Pd/C.

5

C4) 25 g 4-[4-Cyano-3-((E)-2-dimethylamino-vinyl)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 300 mL methanolic HCl were allowed to react according to GP C to give 9.6 g (51%) 6-(Piperidin-4-yloxy)-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride. Mass: Calcd. ($C_{14}H_{16}N_2O_2$)= 244 found: 245 ($M+H^+$).

CLAIMS

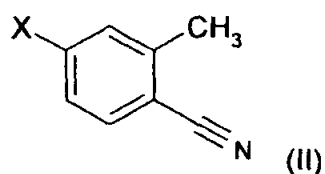
1. A process for the preparation of a compound of formula (I)



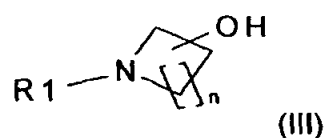
- 5 or a salt thereof,
wherein
n is 1, 2, 3 or 4; and
R1 is H or a protecting group,

- 10 comprising the steps of

- (A) reacting a compound of formula (II)



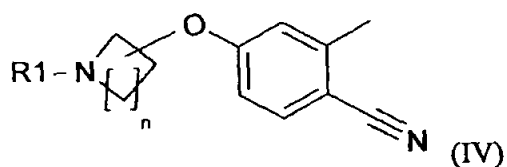
- 15 wherein X is halogen,
in a suitable solvent and in the presence of a base selected from a tertiary alkali metal
alkoxide, alkali metal hydride or alkali metal with a compound of formula (III)



- 20 wherein
R1 is H or a protecting group and
n is 1, 2, 3 or 4,

- to give a compound of formula (IV)

35



wherein

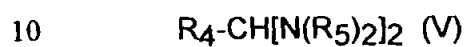
R1 is H or a protecting group and

n is 1, 2, 3 or 4;

5

and, if R1 is H, protecting the amino group to give a compound of formula (IV) wherein R1 is a amino protecting group;

(B) reacting a compound of formula (IV) with a compound of formula (V)

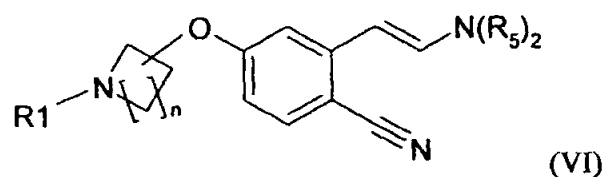


wherein

R₄ is -O(C₁-C₆)alkyl, and

R₅ is (C₁-C₆)alkyl,

15 to yield a compound of formula (VI)

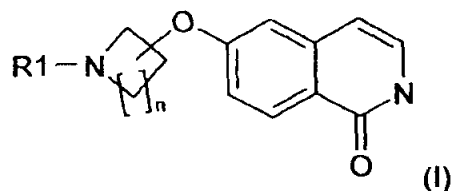


wherein R1 is a protecting group and

n is 1, 2, 3 or 4; and

20

(C) cyclising a compound of formula (VI) and optionally removing the protecting group in a suitable solvent and in the presence of a hydrohalic acid to give a compound of formula (I)



wherein R1 is H or a protecting group;

(D) optionally removing the protecting group from a compound of formula (I) obtained
 5 in step (C), wherein R1 is a protecting group, to give compound a formula (I) wherein R1 is H, and

(E) optionally converting a compound of formula (I) into a salt thereof.

10 2. The process according to claim 1, wherein X is fluoro.

3. The process according to claim 1 or claim 2, wherein the base used in step (A) is selected from a tertiary alkali metal alkoxide.

15 4. The process according to claim 3, wherein the base is potassium tert-amylate or potassium tert-butoxide.

5. The process according to claim 1, wherein R4 in reagent (V) is tert-butyloxy or ethoxy.

20

6. The process according to claim 1, wherein R5 in reagent (V) is methyl.

7. The process according to any of claims 5 or 6, wherein reagent (V) used in step (B) is *tert*-butoxy-bis-(dimethylamino)methane.

25

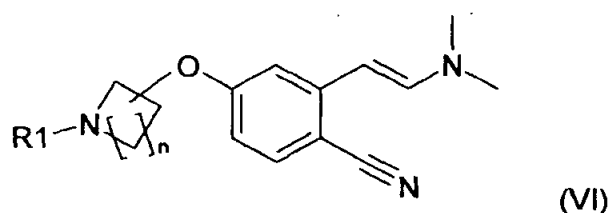
8. The process according to claim 1, wherein the hydrohalic acid used in the cyclisation reaction in step (C) is HCl.

9. The process according to any of claims 1-8, wherein n is 3.

10. The process according to any of claims 1 to 9, wherein the protecting group is a acid-labile group.

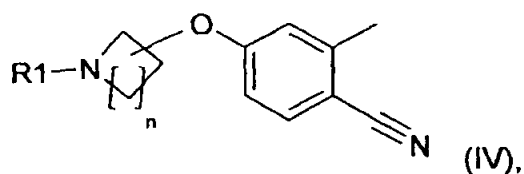
5 11. The process according to any of claims 1 to 10, wherein the protecting group in R1 is tert-butoxycarbonyl.

12. A process for the preparation of a compound of formula (VI)



10 wherein R1 is a protecting group and n is 1, 2, 3 or 4;

comprising reacting a compound of formula (IV)



15 wherein R1 is a protecting group and n is 1, 2, 3 or 4;

with a compound of formula (V)



20 wherein

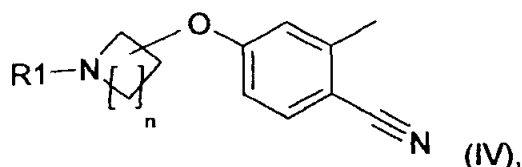
R₄ is -O(C₁-C₆)alkyl, and

R₅ is (C₁-C₆)alkyl.

13. The process according to claim 12, wherein compound (V) is *tert*-butoxy-bis-(dimethylamino)methane.

25

14. A compound of formula (IV)



wherein R1 is H or a protecting group and

5 n is 1, 2, 3 or 4.

15. The compound according to claim 14, which is selected from

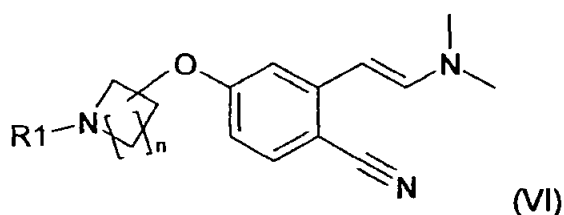
4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-methyl-benzonitrile,

3-(4-Cyano-3-methyl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester,

10 4-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-2-methyl-benzonitrile, or

4-(4-Cyano-3-methyl-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

16. A compound of formula (VI)



15

wherein R1 is H or a protecting group and

n is 1, 2, 3 or 4.

17. A compound according to claim 16, wherein the compound is selected from the
20 group of

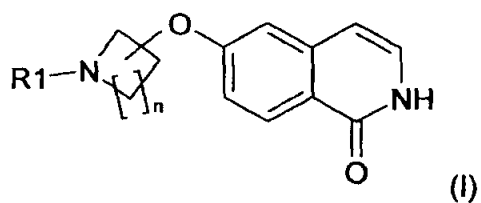
4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-(2-dimethylamino-vinyl)-benzonitrile,

3-[4-Cyano-3-(2-dimethylamino-vinyl)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl
ester,

4-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yloxy)-2-(2-dimethylamino-vinyl)-benzonitrile, or

25 4-[4-Cyano-3-(2-dimethylamino-vinyl)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl
ester.

18. A compound according to claim 14 or 16, wherein the protecting group is an acid-labile protecting group.
- 5 19. A compound according to claim 18, wherein the acid-labile protecting group is tert-butyloxycarbonyl.
20. A compound according to claim 14 or 16, wherein n is 3.
- 10 21. Use of a compound according to any of claims 14 to 20, in the preparation of a compound of formula (I)



or a salt thereof

wherein

- 15 n is 1, 2, 3 or 4; and R₁ is H or a protecting group.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/010998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D205/04 C07D207/12 C07D211/42 C07D211/46 C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/065916 A (ORGANON NV [NL]; RAY PETER CHRISTOPHER [GB]) 14 June 2007 (2007-06-14) cited in the application page 8 - page 10	1-21
Y	WO 2007/012421 A (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; PLETTENBURG OLIVER [DE]; HOFMEISTER A) 1 February 2007 (2007-02-01) cited in the application page 31 - page 32	1-21
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 March 2009

Date of mailing of the international search report

13/03/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/010998

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FISCHER, ULF ET AL: "Tricyclic pyridine derivatives with high affinity to the central benzodiazepine receptor". HELVETICA CHIMICA ACTA, 73(4), 763-81 CODEN: HCACAV; ISSN: 0018-019X, 1990, XP002481783 cited in the application page 770	1-21
Y	WATSON C Y ET AL: "Synthesis of 3-substituted benzamides and 5-substituted isoquinolin-1(2H)-ones and preliminary evaluation as inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY JUN 1998, vol. 6, no. 6, June 1998 (1998-06), pages 721-734, XP002481784 ISSN: 0968-0896 cited in the application page 725	1-21
Y	BREDERECK H ET AL: CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, vol. 101, 1 January 1968 (1968-01-01), pages 4048-4056, XP002119287 ISSN: 0009-2940 cited in the application page 4050; table 1	1-21
Y	US 3 732 245 A (BATCHO A ET AL) 8 May 1973 (1973-05-08) cited in the application claim 12 examples 42,52	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

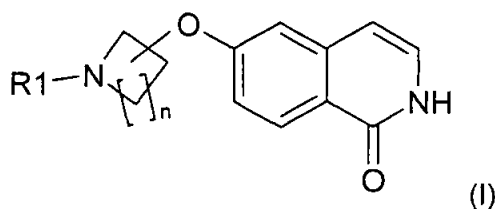
International application No

PCT/EP2008/010998

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007065916	A	14-06-2007	AR 058287 A1	30-01-2008
			CA 2629915 A1	14-06-2007
			CN 101321748 A	10-12-2008
			EP 1963304 A1	03-09-2008
WO 2007012421	A	01-02-2007	AR 054868 A1	25-07-2007
			AU 2006274245 A1	01-02-2007
			CA 2615577 A1	01-02-2007
			CN 101228149 A	23-07-2008
			JP 2009502829 T	29-01-2009
			KR 20080028971 A	02-04-2008
			UY 29697 A1	28-02-2007
US 3732245	A	08-05-1973	NONE	

Proceso para la preparación de 6-sustituido-1-(2H)-isoquinolinonas

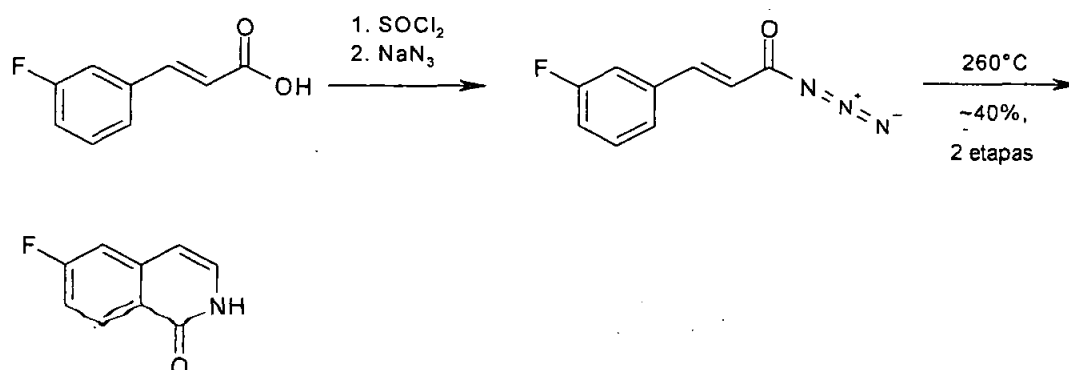
La presente invención se refiere a un proceso para preparar derivados de 6-sustituido-1-(2H)-isoquinolinona de fórmula (I)



en el que R1 y n son como se describe en la memoria descriptiva. La presente invención se refiere además a nuevos intermedios útiles en el proceso de acuerdo con la invención y a procesos para preparar tales intermedios.

Los derivados de fórmula (I) son útiles como intermedios en la preparación de inhibidores de la enzima Rho-quinasa, que son beneficiosas para el tratamiento, *inter alia*, de la hipertensión. Tales derivados se describen, por ejemplo, en los documentos internacionales WO 2007/012421 o WO 2007/065916.

Las rutas sintéticas y los intermedios descritos en la técnica anterior son adecuados para preparar tales compuestos y tienen el beneficio adicional de introducir una diversidad final en la secuencia sintética añadiendo el grupo N-heterocicloalcoxi a la isoquinolinona al final de la síntesis. Sin embargo, una de las rutas descritas realiza un reagrupamiento de Curtius / intento de electrociclación a alta temperatura para la ciclación para preparar el anillo de isoquinolinona en el que la azida de acilo demostró ser un compuesto altamente energético haciendo que esta reacción sea difícil de manipular (reacción de formación del anillo básico mostrado en el Esquema 1).



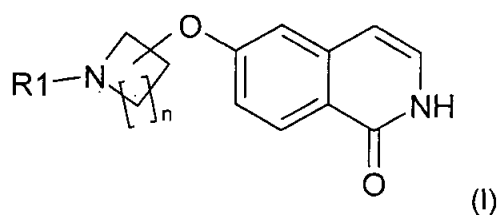
Esquema 1

Una ruta alternativa descrita inicialmente forma una isoquinolina, que es transformada posteriormente en la isoquinolin-1-ona vía la formación del N-óxido y reagrupamiento. Tal N-óxido también demostró que era un compuesto altamente
5 energético difícil de manipular.

Además, ambas secuencias son grandes y de bajo rendimiento. También requieren el uso de secuencias de protección/desprotección que reducen el rendimiento del producto.

De acuerdo con esto, el objeto de la presente invención es proporcionar una
10 ruta alternativa para la preparación de estos derivados. El problema ha sido resuelto mediante la presente invención y se proporciona una nueva ruta sintética, que permite la preparación de un compuesto de fórmula (I) en unas pocas etapas de reacción química bajo las condiciones de reacción descritas con un buen rendimiento con materiales de partida y reactivos fácilmente asequibles. Estos derivados pueden
15 usarse por sí mismos como inhibidores de Rho-quinasa o pueden usarse como intermedio en la síntesis de otros inhibidores modificando el grupo amino en estos compuestos añadiendo después sustituyentes al átomo de N o modificando cualquier otra posición en el sistema de isoquinolinona.

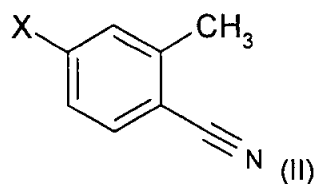
En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la
20 preparación de un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo,
25 donde
n es 1, 2, 3 ó 4; y
R1 es H o un grupo protector,
que comprende las etapas de

30 (A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

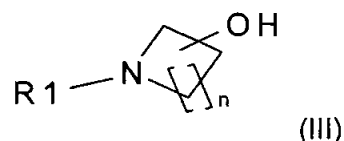
3



en el que X es halógeno,

en un disolvente adecuado y en presencia de una base con un compuesto de fórmula

5 (III)

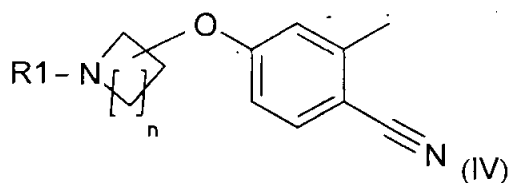


donde

R1 es H o un grupo protector y

10 n es 1, 2, 3 ó 4,

para dar un compuesto de fórmula (IV)



donde

15 R1 es H o un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4;

y, si R1 es H, proteger el grupo amino para dar un compuesto de fórmula (IV) en el que R1 es un grupo protector;

20 (B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), en el que R1 es un grupo protector, con un compuesto de fórmula (V)

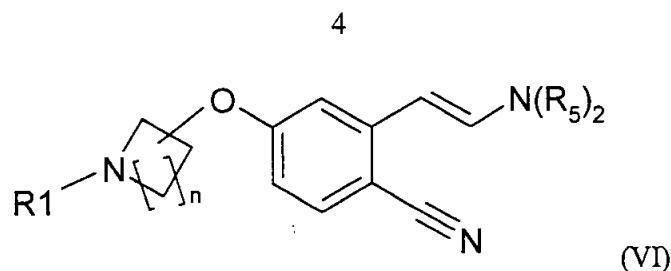


donde

R4 es -O-alquilo (C₁-C₆), y

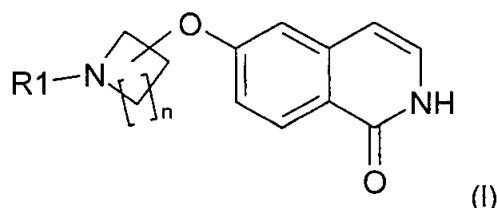
25 R5 es alquilo (C₁-C₆),

para dar un compuesto de fórmula (VI)



en el que R1 es un grupo protector y
n es 1, 2, 3 ó 4;

- 5 (C) ciclar un compuesto de fórmula (VI) y opcionalmente eliminar el grupo protector en un disolvente adecuado y en presencia de un ácido hidrohálico para dar un compuesto de fórmula (I)



en el que R1 es H o un grupo protector;

10

(D) opcionalmente eliminar el grupo protector a partir de un compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (C), en el que R1 es un grupo protector, para dar un compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H, y

- 15 (E) opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal.

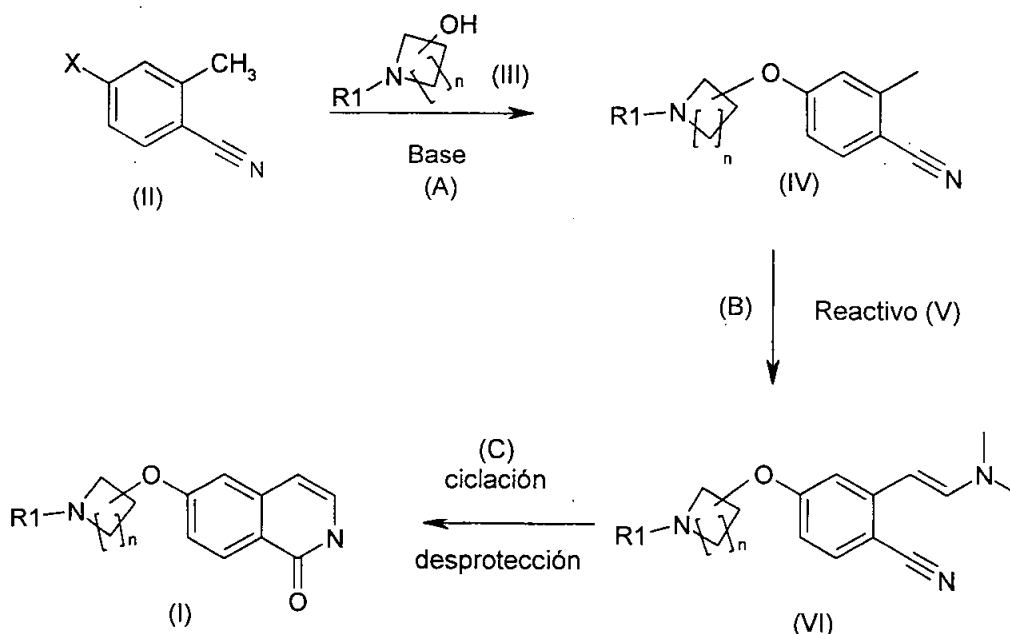
El término alquilo y los sustituyentes de alquileo correspondientes como se usan se entienden como un residuo de hidrocarburo que puede ser lineal, es decir de cadena lineal, o ramificado y que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, respectivamente, como se indica en, por ejemplo, alquilo (C1-C6) o alquilo (C1-C4) o alquilo (C1-C2). Esto se aplica si aparece un grupo alquilo como un sustituyente en otro grupo, por ejemplo en un grupo alcoxi (O-alquilo) o un grupo alcóxicarbonilo o un grupo arilalquilo. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentil- (amilo) o hexilo, los n-isómeros de todos estos grupos, o los isómeros ramificados isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butil-(1,1-dimetiletilo) o terc-pentil-(1,1-dimetilpropilo, terc-amilo). Los correspondientes grupos alquileo son metileno, etileno, propileno y similares.

Halógeno significa fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

Arilo significa fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres, preferiblemente uno, sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C1-C4), O-alquilo (C1-C4) o halógeno.

En un grupo alquilenarilo tal como -alquilen (C1-C4)-arilo o metilenenarilo el alquileneno puede ser sustituido uno, dos o tres veces por un arilo en los mismos o diferentes átomos de carbono. El alquilenarilo incluye, por ejemplo, fenilmetileno (también denominado bencilo), (trifenil)metileno (también denominado tritilo), (difenil)metileno (también denominado benzhidrido) o (4-metoxifenil)-difenilmetileno.

El proceso de la presente invención para preparar un compuesto de fórmula (I) así como las etapas de reacción individuales (A), (B) y (C), que por sí mismas son también una realización de la presente invención, son resumidas en el siguiente esquema. Opcionalmente, puede añadirse una etapa de desprotección separada (D).



Esquema 2

Las etapas de proceso mostradas en el Esquema 2 se describen con detalle más abajo.

Etapas A

Para preparar un compuesto de fórmula (IV) se usa una sustitución aromática nucleofílica. El 2-metil-4-halo benzonitrilo (II) contiene una funcionalidad apropiada para producir la 6-heterocicloalcoxi-1-(2H)-isoquinolinona (VI) requerida. Los 2-metil-4-halo benzonitrilos son bien conocidos en la técnica y están comercialmente disponibles de múltiples proveedores, por ejemplo, Sigma Aldrich. En una realización del

compuesto (II) el halógeno X es seleccionado de fluoro, cloro o bromo, más preferiblemente de fluoro o cloro, lo más preferiblemente X es fluoro.

Los diversos N-heterocicloalquilalcoholes de fórmula (III) tales como 2-hidroxiazetidina (n es 1), 3-hidroxipirrolidina (n es 2), 3- o 4-hidroxipiperidina (n = 3) y
5 4-hidroxiazepano (n = 4) están comercialmente disponibles. Los derivados N-protectados para uso en la etapa de reacción (A) pueden ser preparados de acuerdo con la química conocida en la técnica para introducir grupos protectores en un nitrógeno de una amina secundaria.

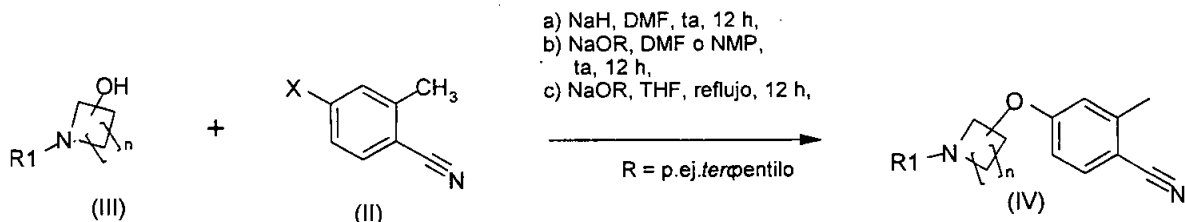
Un alcohol preferido de fórmula (III) es 1-bencil-3-pirrolidinol, éster de terc-butilo del ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico, 1-benzhidril-azetidín-3-ol o éster de
10 terc-butilo del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

La sustitución aromática nucleofílica del átomo de halógeno X en un compuesto de fórmula (II) por un R1-sustituido-N-heterocicloalquil-alcóxido preparado a partir de un compuesto de fórmula (III) proporciona el compuesto (IV). La sustitución aromática
15 nucleofílica es una reacción conocida, que tiene preferencia de darse con aminas y arilfluoruros o cloruros para conducir a las anilinas sustituidas respectivas, siempre que el anillo aromático lleve grupos altamente aceptadores de electrones (preferiblemente múltiples), tales como el grupo nitro.

Sin embargo, cuando no se satisfacen estas condiciones, la sustitución
20 nucleofílica se hace difícil o incluso no funciona. En un compuesto de fórmula (II) una falta de reactividad podría estar causada por el débil carácter de aceptación de electrones del grupo nitrilo, acoplado con la contra-acción del grupo metilo donador de electrones. Como consecuencia, en vez de la deseada reacción de sustitución aromática nucleofílica, la reacción de un nitrilo con un alcohol tiene lugar y da el alcoxi-carboxilato (reacción de Pinner). Esta hidrólisis se describe para 4-fluoro-2-metil
25 benzonitrilo en el documento WO 2004/110344 (Astra Zeneca) donde las clásicas condiciones de reacción básicas conducen exclusivamente a una reacción en el nitrilo en vez de la reacción deseada de sustitución aromática nucleofílica.

Las condiciones de reacción fueron encontradas que permiten una limpia
30 conversión y de alto rendimiento de 4-halo-2-metil-benzonitrilo (II) y el alcohol (III) al ariléter (IV). La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (IV) se realiza en presencia de una base, preferiblemente una base fuerte, que puede ser una base inorgánica u orgánica.

Las realizaciones de acuerdo con las cuales la reacción puede ser realizada se
35 resumen en el Esquema 3 siguiente.



Esquema 3

Un compuesto de fórmula (II), en el que X es halógeno se hace reaccionar con
 5 un alcohol de fórmula (III), en el que el rango de alcoholes es como se define más arriba.

En una realización, la reacción puede realizarse con un compuesto de fórmula
 (III) en el que R1 es H, es decir cuando el grupo amino no está protegido por un grupo
 protector. En otra realización, R1 es un grupo protector. Si R1 es un grupo protector, el
 10 grupo protector se introduce por métodos conocidos en un compuesto de fórmula (IV)
 antes de que la etapa B) sea realizada. Preferiblemente, R1 es un grupo protector en
 un compuesto (III). Para otras realizaciones del grupo protector se hace referencia a
 los párrafos siguientes bajo el título "Grupo protector" más abajo.

La reacción puede realizarse de varias maneras en las que el alcohol (III) es
 15 convertido en un alcóxido usando una base orgánica o inorgánica fuerte en un
 disolvente adecuado. En una realización preferida, la base usada en la etapa A) se
 selecciona de un alcóxido de metal alcalino terciario, hidruro de metal alcalino o metal
 alcalino. Los metales alcalinos en estas bases o metales son *per se* en particular litio,
 sodio o potasio. Un alcóxido de metal alcalino adecuado puede ser terc-butóxido de
 20 sodio y potasio o terc-amilato de sodio y potasio. Los correspondientes hidruros de
 metal alcalino pueden ser seleccionados de NaH, KH o LiH.

De acuerdo con la variante a) puede usarse un hidruro de metal alcalino, por
 ejemplo NaH o KH, o pueden usarse metales tales como sodio o potasio directamente
 en un disolvente adecuado tal como un éter o un disolvente aprótico, dipolar.

25 De acuerdo con la variante b) pueden usarse alcóxidos de alcoholes terciarios,
 que son tanto fuertemente básicos como no nucleofílicos debido al fuerte impedimento
 estérico. Son ejemplos el terc-butóxido de sodio y potasio o el terc-amilato de sodio y
 potasio, comercialmente disponibles.

El alcoholato también puede hacerse a partir de una base tal como hidróxido de
 30 sodio o potasio y el alcohol, tal como terc-butanol o terc-amilalcohol, acoplado con una

eliminación directa o con destilación azeotrópica de agua formada directamente para formar el alcóxido.

En una realización la base es un alcóxido de metal alcalino terciario. Preferiblemente la base se selecciona de terc-butóxido de sodio o potasio (KOtBu),
5 terc-amilato de sodio o potasio o NaH. En una realización más preferida se usan terc-butóxido de potasio o terc-amilato de potasio como bases, más preferiblemente terc-butóxido de potasio.

Preferiblemente, el uso de disolventes se minimiza, pero para una más fácil operación se pueden usar adecuados y convenientes disolventes. Los disolventes que
10 pueden usarse en esta etapa de reacción, incluyendo las variantes a) y b) descritas anteriormente, son éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 2-metil-THF, metil-terc-butil-éter (MTBE), dioxano, dimetoxietano (DME) o dimetoximetano así como disolventes apróticos dipolares como dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metil pirrolidona (NMP), *N*-etil-pirrolidona, dimetil-formamida (DMF) o dimetil-acetamida.

15 La temperatura usada está usualmente en el intervalo de 4°C a 220°C, preferiblemente en el intervalo de 80°C a 200°C y más preferiblemente en el intervalo de 40°C a 140°C. Cuando se usan disolventes de bajo punto de ebullición, es posible realizar la reacción bajo presión en una autoclave.

En global el tiempo de reacción depende del disolvente, de la base y la
20 temperatura de reacción usados y es convenientemente ajustable a estos parámetros.

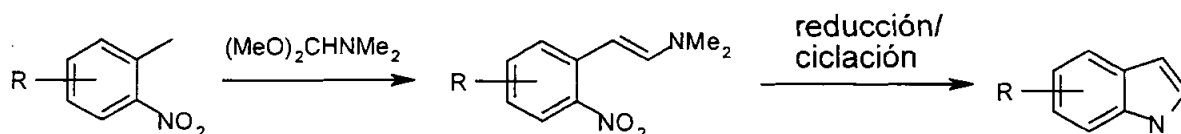
Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser aislados y purificados mediante procedimientos sintéticos estándar, tal como una precipitación directa a partir de la mezcla de reacción por la adición de una anti-disolvente, que precipita el producto a partir de una solución, a la mezcla de reacción o mediante una preparación acuosa
25 estándar con una extracción en una fase orgánica y la eliminación de sales en la fase acuosa. Posteriormente, es posible cristalizar el producto. En algunos casos puede ser preferible purificar y aislar el producto deseado por cromatografía.

Etapas B

30 En esta etapa de proceso el grupo metilo en un compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un agente formilante para convertir el grupo metilo en un grupo formil-metilo o su equivalente sintético, tal como la enamina o un enoléter.

La formilación de 2-metil-nitrobenceno y sus derivados con acetales de dimetil-formamida es el punto de partida conocido para la denominada síntesis de indol de
35 Leimgruber-Batcho (Leimgruber, W.; Batcho, A. D. patente de EE.UU. N°. 3732245),

en la que un grupo nitro fuertemente aceptador de electrones sirve para acidificar el grupo metilo en la posición orto. La formilación suave con dimetilacetal de N,N-dimetilformamida convierte al grupo metil en un beta-dimetilamino-estireno, que colapsa al indol en la reducción del grupo nitro a la amina (Esquema 4).



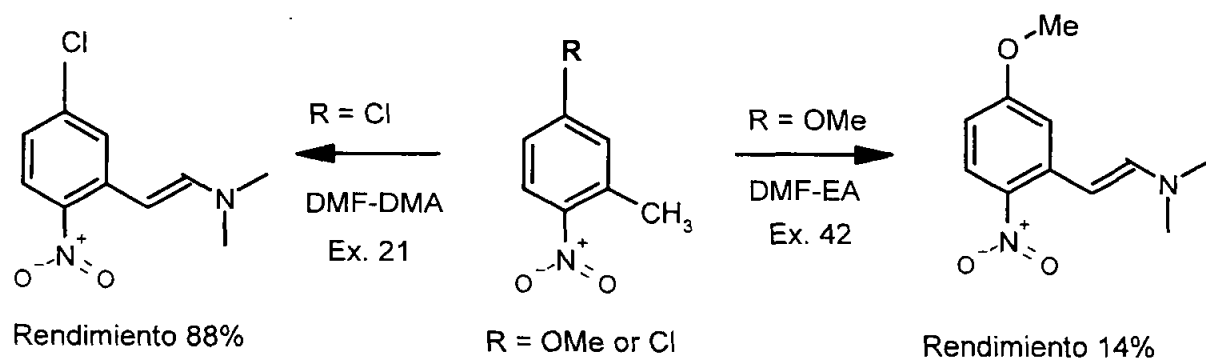
5

Esquema 4

Sin embargo, la substitución en un 4-heterocicloalcoxi-2-metil-benzonitrilo de fórmula (IV) es tal que un resultado análogo no sería predicho por ninguna persona experta en la técnica.

Primero, el grupo nitrilo es significativamente menos aceptador de electrones que el grupo nitro. Además, la acidez necesaria del grupo metilo en un 4-heterocicloalcoxi-2-metil benzonitrilo es reducida como resultado del fuerte donador de electrones el grupo 4-heterocicloalcoxi introducido en la etapa previa.

Como se muestra en el Esquema 4a se sabe de la patente de EE.UU. N°. 3732245 que la reacción de formilación depende altamente de los sustituyentes fenilo, incluso para el grupo nitro fuertemente activante.



20

Esquema 4a

La patente de EE.UU. N°. 3732245 describe que el intercambio del activante medio Cl (Ej. 21, dimetilformamida dimetilacetal (DMF-DMA) como reactivo), con el grupo metoxi desactivante (Ej. 42, dimetilformamida-etilen-acetal (DMF-EA) como reactivo) conduce a una drástica reducción en el rendimiento observado desde un

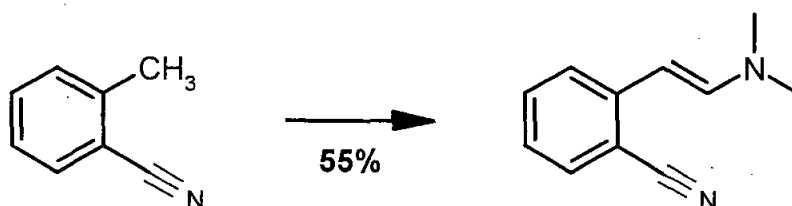
25

atractivo 88% (R = Cl) a un difícil sintéticamente útil 14% (R = OMe). El grupo O-Me es idéntico al grupo heterocicloalcoxi (III) usado en la presente invención con el fin de la desactivación electrónica.

Además, se sabe que el efecto acidificante de un grupo nitro es
5 significativamente más pronunciado que el de un grupo nitrilo. Como no se poseen los datos cuantitativos en la literatura para la sustitución orto, los valores del pKa del grupo metilo de un tolueno sustituido con NO₂ o CN, respectivamente, en la posición para se han determinado experimentalmente (Tabla 1 en la página 1818 en *J. Org. Chemistry* **42**, N°. 10, 1977). Basado en estas medidas, el efecto activante del grupo CN es
10 drásticamente reducido por 10 unidades del pKa (-NO₂ pK 20,4; -CN pK 30,8) y es tan débil que es difícilmente medible. Consecuentemente, se espera que los 2-metil benzonitrilos sean significativamente menos reactivos que los correspondientes 2-metil nitrobenzenos usados en la patente de EE.UU. N°. 3732245.

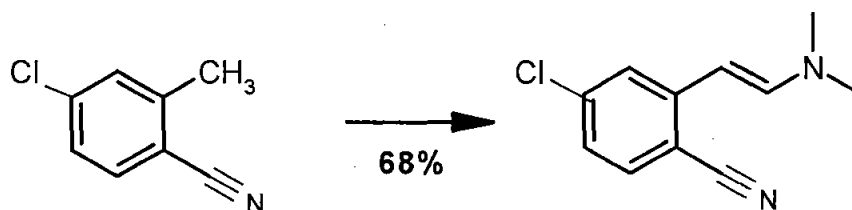
La formilación para un benzonitrilo sustituido con metilo ha sido, de hecho,
15 publicada en Brederick, H. *et al.* en *Chem. Berichte* 1968, **101**, 4048 - 4056. En este caso fue usado otro reactivo de formilación (t-BuOCH(NMe₂)₂).

Sin embargo, esta transformación fue realizada con orto- y para-tolunitrilo solo con un rendimiento moderado (Tabla 1, páginas 4050/4051) confirmando la observación anterior en la baja reactividad de un grupo CN (véase el Esquema 4b,
20 reacción con t-butylo-CH-N(NMe₂)₂).



Esquema 4b

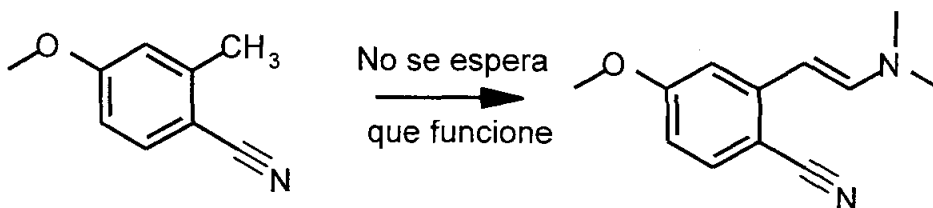
Con alguna activación (Cl en la posición para) la reacción funciona mejor con t.-
25 butylo-CH-N(NMe₂)₂. (Widmer, U. *Helv. Chim. Acta* 1990, **73**, 763). -véase el Esquema 4c



Esquema 4c

Generalmente esta transformación se describe en la literatura que funciona de forma aceptable en situaciones especiales solo en casos en los que el grupo metilo está doblemente activado por dos nitrilos (documento WO 2005/123680; Threadgill, M. D. *et al. Bioorg. Med. Chem.* 1998, **6**, 721) o por un nitrilo y un grupo-nitro (patente de EE.UU. 6906192; Glossop, S. C *Synthesis* 2007, **981**; Cannon, J. G. *et al. J. Heterocyc. Chem.* 1983, **20**, 149).

Como se discute previamente, esto es muy diferente de tener un simple nitrilo y un grupo alcoxi fuertemente desactivante que en el 4-heterocicloalquilo-2-metil benzonitrilo de fórmula (IV). La extrapolación de los ejemplos dados en la patente de EE.UU. N°. 3732245 (véase el Esquema 4a), y sabiendo que el grupo CN es bastante débil en la activación del grupo metilo, se espera que la menor reactividad de los 2-metil benzonitrilos (véase el esquema 4b) sea reducida mucho más por el grupo N-heterocicilalcoxi en la posición para al nitrilo y que la reacción no funcionará o, si lo hace, funcionará con un rendimiento tan bajo que no será sintéticamente útil, especialmente para una síntesis a gran escala. Por lo tanto, una reacción de formilación no sería considerada por ningún experto en la técnica para la síntesis de tal tipo de compuesto (esquema 4d) con los reactivos descritos en la literatura anterior.



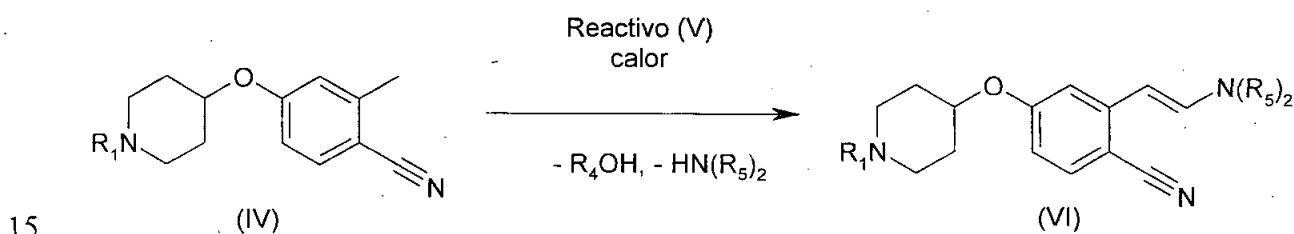
Esquema 4d

Consecuentemente y en línea con esta expectación, los intentos iniciales por los inventores de utilizar condiciones tipo de síntesis de indol de Leimgruber-Batcho con varios dialcoxiacetales de dimetilformamida de acuerdo con la patente de EE.UU.

Nº. 3732245 no fueron satisfechos suficientemente, conduciendo a ninguna conversión o a una mezcla compleja de reacción bajo condiciones más forzadas. Las potenciales formilaciones alternativas por metalación o el uso de fuertes bases orgánicas como LDA o hexametildisilazida de potasio (KHMDs) y la inactivación con agentes de formilación tales como DMF, el reactivo de Vilsmeier o formiato de etilo no pudieron proporcionar más que trazas del producto deseado, lo que conduciría a la conclusión de que la combinación de un grupo activante débil, tal como un nitrilo, con un grupo desactivante, tal como un grupo alcoxi, no es suficiente para realizar esta reacción.

De forma sorprendente, fue encontrado que es posible obtener una excelente conversión de un 4-heterocicloalcoxi-2-metil-benzonitrilo (IV) al dimetilaminoenamino (VI) con buen rendimiento usando un reactivo de fórmula (V).

La reacción global de esta etapa se muestra en el Esquema 5 en el que un alcohol de fórmula (IV) siendo n 3 se muestra mediante el ejemplo.



Esquema 5

El reactivo (V) es un compuesto de fórmula

20 $R_4\text{-CH}[\text{N}(\text{R}_5)_2]_2$ (V)

donde

R_4 es -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y

R_5 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

En un compuesto (V) R_4 es -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), tal como metoxi, etoxi, isopropoxi, terc-butiloxi o 1,1-dimetilpropiloxi, y R_5 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), preferiblemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), tal como metilo o etilo. Preferiblemente, R_4 es -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

En una realización más de un reactivo (V) R_4 es terc-butiloxi o etoxi, preferiblemente terc-butiloxi. En otra realización R_5 es metilo. En otra realización de un reactivo (V) se usa terc-butiloxi-bis-(dimetilamino)metano en la reacción con un compuesto de fórmula (IV).

Un compuesto particular preferido $R_4\text{-CH}[\text{N}(\text{R}_5)_2]_2$ (V) es terc-butiloxi-bis-(dimetilamino)metano. Este reactivo (R_4 es terc-butiloxi, R_5 es metilo) está

comercialmente disponible (también denominado reactivo de Brederick). Reactivos de formilación activos similares (V), tales como *terc*-butiloxi-bis-(dietilamino)metano (R_4 es *terc*-butiloxi, R_5 es etilo) o *terc*-pentoxi-bis-(dimetilamino)metano (R_4 es 1,1-dimetil-propiloxi, R_5 es metilo) son útiles para la reacción también y pueden ser utilizados.

- 5 Tales reactivos están comercialmente disponibles de varios proveedores, tales como Aldrich, Acros o Fluka o pueden ser sintetizados por procedimientos conocidos como los descritos por Brederick en *Chem. Berichte* 1968, **101**, 41 o Wasserman en *J. Org. Chem.* 1985, **50**, 3573. El reactivo (V) se sabe que posiblemente se interconvierte bajo las condiciones de reacción (véase, por ejemplo Brederick en *Chem. Berichte* 1968, 101, 51-57) y estos intermedios o especies están incluidas en la definición y el alcance del reactivo (V).

- En una realización de la reacción el alcohol formado por la reacción del reactivo de formilación $R_4\text{-CH[N(R}_5)_2\text{]}_2$, con un compuesto de fórmula (IV) (por ejemplo *terc*-butanol, si R_4 es *terc*-butiloxi) se elimina concomitantemente a alta temperatura. El reactivo (V) es inestable a alta temperatura. Por lo tanto, en otra realización de la reacción, las condiciones de reacción pueden ser elegidas tal que el reactivo (V) es continuamente añadido a una solución caliente de un compuesto de fórmula (IV) con eliminación por destilación del alcohol (por ejemplo *terc*-butanol) preparado cuando la reacción proceda.

- 20 También puede usarse el reactivo (V) como un disolvente al que un compuesto de fórmula (IV) pueda ser añadido directamente sin una dilución anterior en un disolvente. De forma alternativa, puede diluirse un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, tal como *N*-metil pirrolidona o un éter de bajo punto de ebullición, tal como MTBE (metil-*terc*-butiléter), que se elimina continuamente por destilación.

- 25 La temperatura usada para realizar la reacción está en un intervalo de 80°-200°C, preferiblemente 90°-180°C, más preferiblemente 110-170°C. Una base tal como *terc*-butilato de sodio o potasio o *terc*-amilato de sodio o potasio o DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) puede añadirse para facilitar la reacción.

- La cantidad de reactivo (V) no es crítica y puede variar de 1 a 30 equivalentes molares. Más preferiblemente se usan de 3 a 10 equivalentes molares del reactivo.

El producto obtenido puede ser aislado y después purificado mediante técnicas sintéticas estándar, preferida es la adición de un antidisolvente a la mezcla de reacción caliente y la filtración directa del producto precipitado. Por ejemplo, la adición de etanol a la mezcla de reacción caliente puede conducir a la precipitación de algo del producto

deseado. Igualmente atractivo es la evaporación de la mezcla de reacción seguido por una preparación acuosa regular y una subsiguiente cristalización del producto. Además, el producto puede ser aislado por cromatografía mediante métodos conocidos.

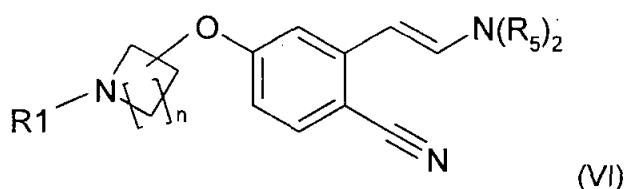
5 De forma alternativa, el producto contenido en la mezcla de reacción puede usarse directamente sin más purificación en la siguiente etapa de reacción, es decir las etapas de reacción (B) y (C) pueden realizarse como una reacción en una etapa. Para el control de las impurezas y el aislamiento de la robustez del proceso global del intermedio es ventajoso.

10 Aunque la estereoquímica de la enamina en (VI) se realiza como E-isómero, puede existir tanto como isómero E como Z, que son sintéticamente equivalentes.

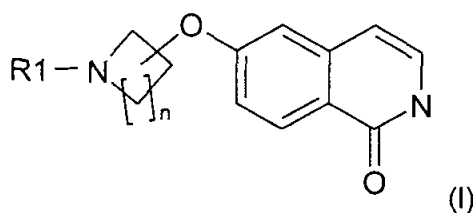
Un grupo protector R1 puede ser elegido a partir de un grupo como se describe en el apartado "Grupo protector" más abajo.

15 Etapas C, D y E

De acuerdo con la etapa de proceso C) de la presente invención un compuesto de fórmula (VI)



20 se cicla y el grupo protector opcionalmente se elimina en un disolvente adecuado y en presencia de un ácido hidrohálico para dar un compuesto de fórmula (I)



en el que R1 es H o un grupo protector;

25 (D) opcionalmente el grupo protector se elimina a partir de un compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (C), en la que R1 es un grupo protector, para dar un compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H, y

(E) opcionalmente, un compuesto de fórmula (I) se convierte en su sal.

La transformación de 4-heterocicloalcoxi-2-(2'-dialquilaminovinil)-benzonitrilos de fórmula (VI) en 6-heterocicloalcoxi-1-(2H)-isoquinolinonas de fórmula (I) no se ha descrito en la literatura. Las condiciones y los reactivos de ciclación fueron encontrados que producían el 6-heterocicloalcoxi-1-(2H)-isoquinolinona (I) deseado.

5 Estas condiciones de ciclación y reactivos usados ahí son parte de la presente invención.

En una realización, la reacción de ciclación de 4-heterocicloalcoxi-2-(2'-dialquilaminovinil)-benzonitrilos de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (I) puede realizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) en presencia de un ácido
10 fuerte como reactivo ciclante, es decir realizar la reacción bajo condiciones de reacción ácidas. Bajo condiciones ácidas se entiende realizar la reacción de ciclación en presencia de un ácido hidrohálico tal como HCl, HBr o HI, preferiblemente HCl, en un alcohol, especialmente usando un alcano (C₁-C₆) como disolvente tal como metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol. Pueden usarse tanto los n-alcoholes como los
15 isómeros. Preferiblemente, la reacción se realiza en metanol, etanol, n-propanol o n-butanol, siendo el n-butanol el más preferido.

En una realización, se utiliza un alcohol mayor del grupo de alcoholes (C₁-C₆), tal como un alcano (C₄-C₆), incluido butanol, en lugar de metanol o etanol descrito en la bibliografía. Esto es ventajoso para preparar un compuesto de fórmula (I). Con
20 alcoholes de este tipo, la reacción se puede realizar a una temperatura más alta. A temperaturas elevadas la reacción prosigue mejor y se forman menos impurezas. Subproductos inherentes, tales como cloruro de dimetilamonio y el correspondiente cloruro de alquilo, el cual se genera a partir del alcohol, permanecen en solución, mientras que el producto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una solubilidad baja y tiende a
25 precipitar a partir de la mezcla de reacción. Habitualmente, el producto precipitado se puede aislar mediante filtración con un rendimiento excelente y con una alta pureza.

Como fuente para un ácido hidrohálico, puede usarse HCl gaseoso o HBr o HI y añadirse al alcohol. Como una alternativa al uso de HCl gaseoso, otros reactivos, tales como TMSCl o AcCl (cloruro de acetilo), que reaccionan con un alcohol para
30 formar una solución de HCl alcohólica anhidra, también puede usarse. Un grupo preferido de condiciones de reacción para la ciclación implica el uso de HCl gaseoso en un alcano (C₁-C₆), preferiblemente n-butanol, como disolvente.

La reacción se realiza preferiblemente en un intervalo de temperaturas de 40°C a 140°C, más preferido el intervalo de temperaturas es de 60°C a 120°C, dependiendo
35 del punto de ebullición del alcohol usado.

La reacción se realiza preferiblemente usando de 2 a 30 equivalentes molares del ácido hidrohálico, tal como HCl gaseoso, más preferiblemente usando de 3 a 15 equivalentes molares. En una escala técnica, el exceso del ácido hidrohálico tal como HCl puede neutralizarse fácilmente en un neutralizador básico.

- 5 En la reacción de ciclación el grupo protector puede eliminarse opcionalmente simultáneamente para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H. En la elección del grupo protector en R1 para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H o un grupo protector véanse los siguientes párrafos sobre el "Grupo protector".

10 Grupo protector

- El grupo protector útil en una de las etapas de reacción A), B) y C) anteriormente mencionadas y en los intermedios correspondientes pueden ser seleccionados de una variedad de grupos, por ejemplo, los enunciados, pero no limitados a los mencionados en: T.W. Greene y P.G.M. Wuts: Protective groups in
15 Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley and Sons, New York, 1999 capítulo 7. pág. 494.

El grupo protector en R1 es preferiblemente uno que sea estable bajo condiciones de reacción básicas usadas en la etapa A) y B).

- Los grupos protectores estables adecuados R1 útiles en la etapa A) y también
20 las etapas B) y C) y en los intermedios (III), (IV) y (VI) pueden ser seleccionados a partir de carbamatos tal como terc-butiloxycarbonilo y benciloxycarbonilo o p-metoxibencilcarbonilo, amidas tales como formilo o acetilo, N-alquilenarilos tales como bencilo, (difenil)metileno, tritilo o (4-metoxifenil)difenilmetileno o los grupos protectores N-P y N-sulfonilo tales como fosforamidatos de dialquilo y p-toluenosulfonilo.

- 25 El grupo protector puede ser introducido por métodos conocidos en la técnica mediante la cual un N-heterocicloalquilalcohol de fórmula (III), en el que R1 es H, se hace reaccionar con un grupo protector correspondiente proporcionado el reactivo que administra la amina protegida. En otra realización, el grupo protector puede ser introducido en un compuesto de fórmula (IV), si R1 es H en una reacción de la etapa
30 A) como se describe antes.

De acuerdo con esto, en una realización el grupo protector R1 en un compuesto de fórmula (III), (IV) o (VI) o (I) es un residuo seleccionado de -C(O)-R6 en el que R6 es H, CH₃, terc-butiloxi-, benciloxi- o p-metoxibencil-, o R1 es -alquilen (C₁-C₄)arilo, preferiblemente metilenarilo, tal como bencilo, (difenil)metileno,

(trifenil)metileno o (4-metoxifenil)-difenilmetileno o R_1 es $-S(O)_2$ -arilo, tal como p-toluenosulfonilo, o R_1 es $-P(O)(O(C_1-C_6))_2$ o $-P(O)(OAryl)_2$.

Los reactivos adecuados que se usan para introducir la protección se conocen en la técnica y están comercialmente disponibles. Por ejemplo, puede usarse dicarbonato de di-terc-butilo para introducir al grupo terc-butiloxycarbonilo. La elección del grupo individual se determina por la disponibilidad del material de partida así como de otras propiedades útiles, tales como la estabilidad bajo otras condiciones de reacción, la facilidad de la subsiguiente eliminación y la cristalinidad de los intermedios.

Preferiblemente se usa el mismo grupo protector en toda la síntesis. De acuerdo con esto, se usa preferiblemente un grupo protector estable bajo condiciones de reacción básicas en las etapas A) y B) y C). Para obtener un producto desprotegido de fórmula (I) en la etapa (C), en el que R_1 es H, el grupo protector puede ser tanto ácido-lábil como ácido-estable.

En una realización de la reacción de ciclación en la etapa C) de un compuesto de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (I) el grupo protector puede eliminarse opcionalmente simultáneamente durante la reacción de ciclación para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en el que R_1 es H. En esta realización, se usa preferiblemente un grupo protector ácido-lábil. De acuerdo con esto, puede obtenerse un compuesto de fórmula (I) directamente a partir de un compuesto de fórmula (VI) sin contener un grupo protector dando así un compuesto de fórmula (I) en el que R_1 es H. Este grupo puede ser dividido simultáneamente en la misma etapa de reacción donde la reacción de ciclación se lleva a lugar y un compuesto de fórmula (I) se obtiene directamente en la etapa C) en el que R_1 es H.

Grupos protectores ácido-lábiles adecuados útiles en esta realización son grupos en los que R_1 es un carbamato (R_1 es $-C(O)-R_6$ en el que R_6 es terc-butiloxi, benciloxi o p-metoxibencilo) tal como terc-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo, una amida tal como N-formilo (R_6 es H) o N-acetilo (R_6 es $-CH_3$), o R_1 es -alquilen (C_1-C_4)-arilo, preferiblemente metilenarilo, tal como tritil-((trifenil)metileno), (4-metoxifenil)difenilmetileno o p-metoxibencilo. Tales grupos pueden ser eliminados, es decir, convertidos en el grupo amino, por métodos conocidos en la técnica. Estos grupos protectores son estables bajo las condiciones de reacción básicas en las etapas A) y B) pero son ácido-lábiles en la etapa C). El grupo Boc (terc-butiloxycarbonilo) en R_1 es preferido cuando se usa un ácido hidrohálico para la ciclación de un compuesto de fórmula (VI) como se dice antes.

En una realización particular de la presente invención un grupo protector ácido-lábil, preferiblemente el grupo terc-butiloxycarbonilo, se usa como un grupo protector en R1 en un compuesto de fórmula (III), (IV) y (VI). Más particular, cuando se usa el terc-butiloxycarbonilo en R1, la reacción de ciclación de un compuesto de fórmula (VI) es preferiblemente hecha con un ácido hidrohálico tal como HCl, preferiblemente HCl gaseoso, en un disolvente adecuado, preferiblemente en n-butanol, lo que da directamente un compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H. Con el uso de un grupo ácido-lábil la etapa (D) puede ser omitida.

En otra realización de la reacción de ciclación de un compuesto de fórmula (VI) puede usarse un grupo protector en la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que un producto de ciclación de fórmula (I) se obtiene que todavía contiene el grupo protector. Los grupos protectores adecuados, que permanecen en el nitrógeno bajo las condiciones de reacción ácidas y pueden usarse para la ciclación de un compuesto de fórmula (VI) son grupos en los que R1 es un alquilen (C1-C4)-arilo, tal como bencilo o (difenil)metileno, un carbamato, tal como metil- o etiloxycarbonilo (R1 es -C(O)R6 siendo R6 -OCH₃ o -OCH₂CH₃), o un grupo N-sulfonilo donde R1 es -S(O)₂-arilo tal como p-toluenosulfonilo. Si se desea, el grupo protector correspondiente se elimina opcionalmente separadamente por métodos conocidos en la etapa (D) para dar un compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H.

De acuerdo con esto, cuando se usan un grupo protector en R1 y condiciones de ciclación en las que el grupo protector queda en el producto de ciclación y finaliza dentro de R1 en un compuesto de fórmula (I), el grupo protector puede eliminarse opcionalmente después mediante procedimientos estándar bien conocidos en la técnica teniendo en cuenta la reactividad química del grupo protector usado. Por ejemplo, el grupo bencilo puede ser eliminado por hidrogenolisis.

Cuando sea deseable que el grupo protector se elimine después de la etapa de reacción (C), la eliminación del grupo protector puede hacerse en una etapa (D) separada con un aislamiento previo del intermedio que contiene el grupo protector o la mezcla de reacción obtenida después de la reacción de ciclación puede usarse directamente en la etapa de desprotección.

En una realización, un compuesto de fórmula (I) se prepara por el proceso de la presente invención en el que R1 es H. En otra realización, un compuesto de fórmula (I), en el que R1 es H, se prepara directamente en la etapa (C) eliminando el grupo protector.

Un compuesto de fórmula (I), en el que R1 es H o un grupo protector, preferiblemente H, es opcionalmente convertido en su sal. El compuesto (I) puede ser directamente obtenido como una sal si el ácido no se elimina de la etapa de ciclación para obtener la base libre. El ácido usado en la etapa de ciclación puede ser eliminado e intercambiado contra otro ácido por métodos conocidos para preparar la sal correspondiente de un compuesto de fórmula (I).

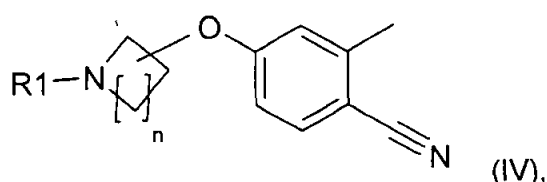
Salas de un compuesto de fórmula (I), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, láctico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluensulfónico y ácido tartárico por métodos conocidos en la técnica.

En otra realización del proceso de la presente invención un compuesto de fórmula (I), en el que R1 es H, como se prepara por el proceso de la presente invención puede usarse como un intermedio en la síntesis de otros de sus derivados que tienen otros sustituyentes R1 distintos a H. De acuerdo con esto, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H para preparar inhibidores de Roh-quinasa. La presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H y, en una segunda etapa, un compuesto de fórmula (I') se prepara, en la que R1 se vuelve R7, haciendo reaccionar un equivalente químico adecuado de un grupo R7 con un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un aldehído adecuado R7-C(O)H, en el que R7 es, por ejemplo, alquilo (C1-C5) o un otro grupo alquilo (C1-C5) sustituido, puede hacerse reaccionar vía un procedimiento de aminación reductora como se describe en el documento WO 2007/012421 con un compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H para obtener un alquilo (C1-C6) sustituido 6-heterocicloalcoxi-1-(2H)-isoquinolinona (I').

Compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo protector en R1 también puede usarse como intermedios para otras modificaciones en la parte de isoquinolinona de la molécula para preparar derivados que pueden ser adecuados como inhibidores de Rho-quinasa.

En una realización más, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IV)

20

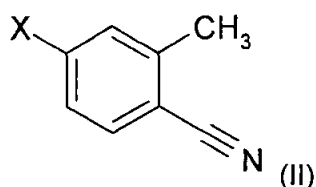


en el que R1 es H o un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4;

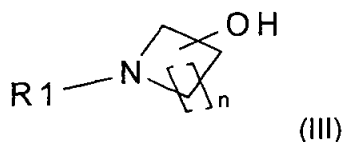
5

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



10 en el que X es halógeno

en un disolvente adecuado y en presencia de una base, preferiblemente una base fuerte, con un compuesto de fórmula (III)



15

en el que R1 es H o un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4.

Este proceso corresponde a una etapa del proceso (A) en la síntesis de un compuesto de fórmula (I) como se describe antes.

20

Sorprendentemente, pudieron ser encontradas condiciones de reacción que permitían una conversión limpia, de alto rendimiento y segura del 4-halo-2-metilbenzonitrilo (II) y el alcohol (III) al ariléter (IV). De acuerdo con una realización la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (IV) se realiza en presencia de una base seleccionada de un alcóxido de metal alcalino terciario.

25

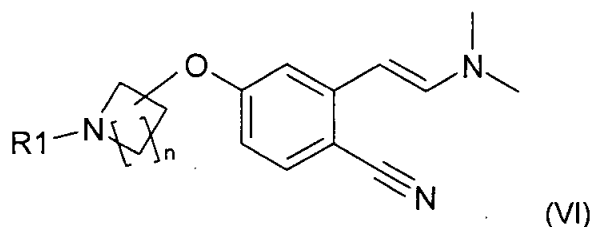
En una realización, los alcóxidos de metal alcalino terciario que pueden usarse en esta etapa de reacción son terc-butóxido de sodio o potasio (KOtBu), terc-amilato

de sodio o potasio. En una realización preferida, se usan terc-butóxido de potasio o terc-amilato de potasio como una base, más preferiblemente terc-butóxido de potasio.

El alcoholato correspondiente también puede hacerse a partir de una base tal como hidróxido de sodio o potasio y el alcohol, tal como terc-butanol o terc-amilalcohol, acoplado con una eliminación directa o con destilación azeotrópica de agua formada directamente para formar el alcóxido.

Además, la descripción y otras realizaciones mencionadas antes en conexión con la realización de la etapa de reacción (A) también se aplican aquí.

En una realización más, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VI)

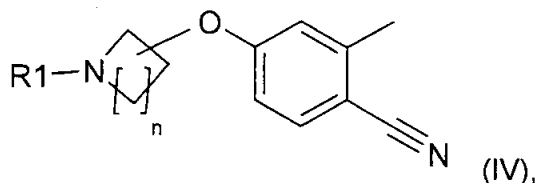


en el que R_1 es un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

15



en el que R_1 es un grupo protector y n es 1, 2, 3 ó 4;

compuesto de fórmula (V)

$\text{R}_4\text{-CH}[\text{N}(\text{R}_5)_2]_2$ (V)

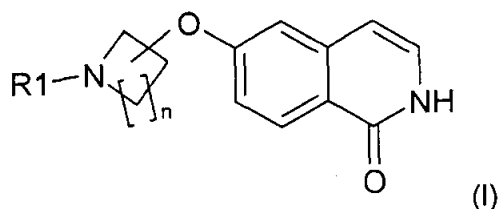
20 donde

R_4 es -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

R_5 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

Este proceso corresponde a la etapa de proceso (B) en la síntesis de un compuesto de fórmula (I) descrito antes. De acuerdo con esto, la descripción y realizaciones mencionadas antes en conexión con la etapa (B) se aplican en esta realización también. En una realización preferida de $\text{R}_4\text{-CH}[\text{N}(\text{R}_5)_2]_2$ (V), R_4 y R_5 son como se describen antes. El terc-butiloxi-bis-(dimetilamino) metano es un compuesto preferido (V).

En otra realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



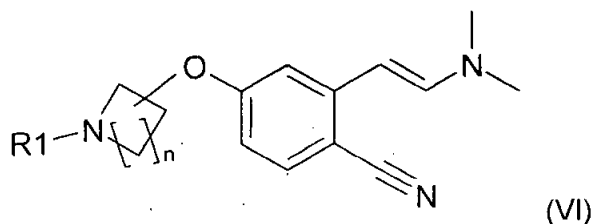
o una sal del mismo,

5 donde

R1 es H o un grupo protector y n es 1, 2, 3 ó 4,

que comprende:

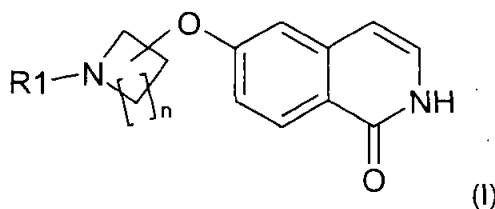
C) ciclar un compuesto de fórmula (VI)



en el que R1 es un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4,

y opcionalmente eliminar el grupo protector en un disolvente adecuado y en presencia de un ácido hidrohálico para dar un compuesto de fórmula (I)



en el que R1 es H o un grupo protector; y

(D) opcionalmente eliminar el grupo protector de un compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (C), en el que R1 es un grupo protector, para dar un compuesto de fórmula

(I) en el que R1 es H, y

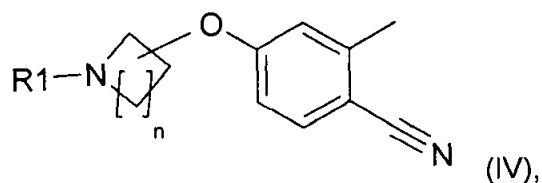
(E) opcionalmente, convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal.

Este proceso corresponde a la etapa de ciclación (C) en la síntesis anteriormente descrita de un compuesto de fórmula (I). De acuerdo con esto los

estamentos y realizaciones mencionadas antes en conexión con la etapa (C), (D) y (E) también se aplican a esta realización del proceso aquí.

En una realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV)

5



en el que R1 es H o un grupo protector y
n es 1, 2, 3 ó 4.

10 Compuestos de fórmula (IV) son una realización más de la presente invención.

En particular, un compuesto de fórmula (IV), se selecciona de

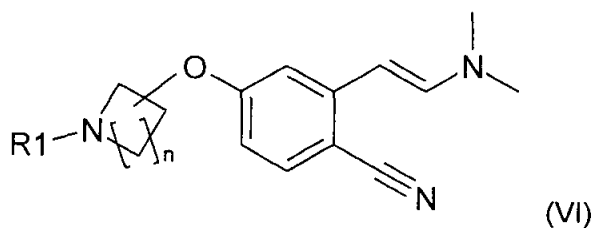
4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metil-benzonitrilo,

éster terc-butílico del ácido 3-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico,

4-(1-benzhidril-azetidin-3-iloxi)-2-metil-benzonitrilo, o

15 éster terc-butílico del ácido 4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VI)



20 en el que R1 es H o un grupo protector y
n es 1, 2, 3 ó 4. Preferiblemente, R1 es un grupo protector.

Las propiedades y realizaciones del grupo protector como se describen se aplican a un compuesto (VI). Preferiblemente, el grupo protector es terc-butiloxycarbonilo.

25 En una realización más de un compuesto de fórmula (VI), el compuesto se selecciona del grupo de

4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-(2-dimetilamino-vinil)-benzonitrilo,

éster terc-butílico del ácido 3-[4-ciano-3-(2-dimetilamino-vinil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico,

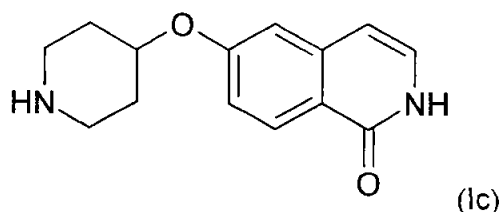
4-(1-benzhidril-azetidín-3-iloxi)-2-(2-dimetilamino-vinil)-benzonitrilo, o

éster terc-butílico del ácido 4-[4-ciano-3-(2-dimetilamino-vinil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico.

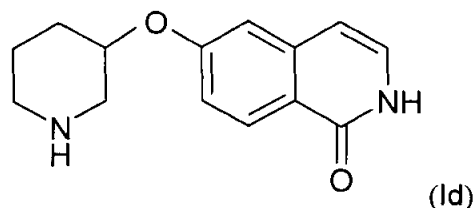
En una realización de un compuesto de fórmula (IV) o (VI) R1 es un grupo protector que tiene las propiedades mencionadas antes para el grupo protector, incluyendo ser un grupo protector ácido-lábil, preferiblemente seleccionado de un carbamato, tal como el grupo terc-butiloxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo o p-metoxibenciloxicarbonilo, más preferiblemente terc-butiloxicarbonilo.

En una realización más de la presente invención, en cualquiera de los compuestos de fórmula (I), (III), (IV) o (VI) n es 2 ó 3, más preferiblemente n es 3.

El oxígeno (O) puede ser unido al anillo que contiene N en cualquiera de los compuestos de fórmula (I), (III), (IV) o (VI) en cualquier posición vía un átomo de carbono de anillo. En una realización, n es 3 y O se une a la posición 4 del anillo de piperidina resultante para dar un compuesto de fórmula (Ic)



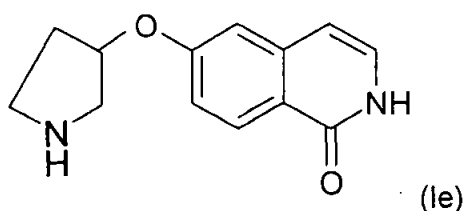
o, en otra realización, el O se une a la posición 3 del anillo de piperidina para dar un compuesto de fórmula (Id)



en todas sus formas estereoisoméricas.

En otra realización, el O se une a la posición 3 del anillo de pirrolidina para dar un compuesto de fórmula (Ie) en todas sus formas estereoisoméricas.

25

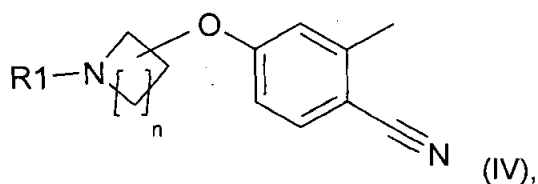


Además, es bien conocido en la técnica que las 2H-isoquinolin-1-onas de fórmula (I) mostradas en los esquemas también pueden existir en su forma tautomérica como 1-hidroxi-isoquinolinas y estos tautómeros están incluidos en el alcance de la presente invención. Además, un compuesto de fórmula (I), (IV) o (VI) puede contener un átomo de carbono quiral. De acuerdo con esto, estos compuestos existen en formas estereoisoméricas, incluyendo enantiómeros o diastereómeros. Estas formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las relaciones están incluidas en el alcance de la presente invención.

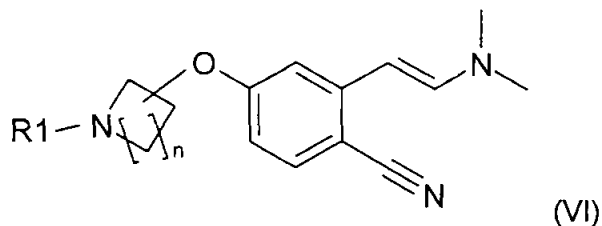
En una realización del proceso de la presente invención se prepara 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona o su sal. En otra realización, se prepara 6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona o su sal. En otra realización, se prepara 6-(pirrolidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona o su sal. Una sal preferida es la sal de hidrocioruro.

Los compuestos de las fórmulas (IV) y (VI) pueden usarse como intermedios en la preparación de inhibidores de Rho quinasa.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (IV)



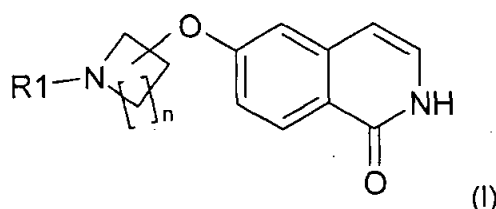
o de fórmula (VI)



en el que R1 es H o un grupo protector, preferiblemente R1 un grupo protector, y n es 1, 2, 3 ó 4,

en la preparación de un compuesto de fórmula (I)

26



donde

n es 1, 2, 3 ó 4; y

R₁ es H o un grupo protector, preferiblemente R₁ es H.

5

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos, los procesos e intermedios de la presente invención se describen con más detalle. De acuerdo con esto, los ejemplos siguientes son parte de la presente invención. Se pretende con ellos ilustrar, pero no limitar, la presente

10

Abreviaturas

TA temperatura ambiente

DMF dimetilformamida

15

g gramo

ml mililitro

H horas

Procedimiento general (PG) Etapa A:

20

El 4-fluoro-2-metil-benzonitrilo apropiado, disuelto en DMF, fue añadido a una mezcla del N-heterocicloalcohol apropiado de fórmula (III) e hidruro de sodio en DMF. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente (ta) hasta que la reacción se completó. La reacción fue inactivada con agua. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (AcOEt) o metil-terc-butil-éter (éter MTB). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas y concentradas para proporcionar el N-heterocicloalcoxi-2-metil-benzonitrilo apropiado.

25

A1) 5,0 g de 4-fluoro-2-metil-benzonitrilo, 6,6 g de 1-bencil-pirrolidin-3-ol y 1,2 g de hidruro de sodio en 85 mL de DMF fueron dejados reaccionar de acuerdo con el PG A para dar 9,7 g de (90%) 4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metil-benzonitrilo. Masa: Calcd. (C₁₉H₂₀N₂O)= 292 encontrado:293 (M+H⁺).

30

A2) 5,0 g de 4-fluoro-2-metil-benzonitrilo, 7,5 g de éster de terc-butilo del ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico y 1,2 g de hidruro de sodio en 85 mL de DMF fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG A para dar 11,1 g (95%) de éster de terc-butilo del ácido 3-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico. Masa: Calcd. ($C_{18}H_{24}N_2O_3$)= 316 encontrado: 261 $[M+H - t(C_4H_9)]^+$

A3) 5,0 g de 4-fluoro-2-metil-benzonitrilo, 8,9 g de 1-benzhidril-azetidin-3-ol y 1,2 g de hidruro de sodio en 85 mL de DMF fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG A para dar 11,9 g (91%) de 4-(1-benzhidril-azetidin-3-iloxi)-2-metil-benzonitrilo. Masa: Calcd. ($C_{24}H_{22}N_2O$)= 354 encontrado: 355 (M+H⁺).

A4) 1,35 g de 4-fluoro-2-metil-benzonitrilo, 2,11 g de éster de terc-butilo del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico y 0,6 g de hidruro de sodio en 30 mL de DMF fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG A para dar 2,6 g (81%) de éster de terc-butilo del ácido 4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico. Masa: ($C_{18}H_{24}N_2O_3$): Calcd. 316, encontrado 261 $[M+H - t(C_4H_9)]^+$

Procedimiento alternativo para la etapa A

A5) 4-hidroxi-piperidina (1,05 g) fue disuelta en 7 mL de MTBE y 5 mL de THF. Se añadió terc-butilato de potasio (1,43 g) y la mezcla fue calentada a 50 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, fue añadido 4-fluoro-2-metil-benzonitrilo (1,32 g) en porciones. Después de agitar a ta durante 2 h la reacción fue inactivada con agua. Las fases se separaron y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas con $MgSO_4$ y concentradas para proporcionar 1,92 g (94%) de 2-metil-4-(piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo.

Masa (ESI) ($C_{13}H_{16}N_2O$): calcd. 216, encontrado 217 $[M+H]^+$.

Procedimiento general (PG) Etapa B:

El N-heterocicloalcoxi-2-metil-benzonitrilo apropiado fue suspendido en 2 equivalentes molares de terc-butiloxibis(dimetilamino)metano y la mezcla fue calentada entre 120 y 170°C. Otras cantidades de terc-butiloxi-bis(dimetilamino)-metano fueron añadidas hasta que la reacción fue completada. Después de enfriar, fue añadido etanol y el producto cristalino fue filtrado para proporcionar el N-heterocicloalcoxi-2-((E)-2-dimetilamino-vinil)-benzonitrilo apropiado. De forma

alternativa, la solución fue evaporada hasta sequedad y el producto a granel fue empleado directamente en la siguiente etapa.

5 B1) 9,7 g de 4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metil-benzonitrilo, 3,2 g de terc-butilato de sodio y 37 mL de terc-butiloxibis(dimetilamino)metano fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG B para dar 15,2 g de 4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-((E)-2-dimetilamino-vinil)-benzonitrilo a granel.

10 B2) 11,1 g de éster de terc-butilo del ácido 3-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico y 37 mL de terc-butiloxibis(dimetilamino)metano fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG B para dar 13,3 g de éster de terc-butilo del ácido 3-[4-ciano-3-((E)-2-dimetilamino-vinil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico.

15 B3) 11,9 g de 4-(1-benzhidril-azetidin-3-iloxi)-2-metil-benzonitrilo, 3,2 g de terc-butilato de sodio y 27 mL de terc-butiloxibis(dimetilamino)metano fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG B para dar 13,9 g de 4-(1-benzhidril-azetidin-3-iloxi)-2-((E)-2-dimetilamino-vinil)-benzonitrilo.

20 B4) 20 g de éster de terc-butilo del ácido 4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico y 37 mL de terc-butiloxibis(dimetilamino)metano fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG B para dar 17 g (73%) de éster de terc-butilo del ácido 4-[4-ciano-3-((E)-2-dimetilamino-vinil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico. p.f.: 135-137°C (EtOH).

Procedimiento general (PG) Etapa C:

25 El N-heterocicloalcoxi-2-((E)-2-dimetilamino-vinil)-benzonitrilo (VI) apropiado fue disuelto en HCl metanólico y la mezcla fue sometida a reflujo hasta que la reacción fue completa. Después de enfriar y de la evaporación parcial del disolvente la N-heterocicloalcoxi-2H-isoquinolin-1-ona deseada fue precipitada como hidrocloreto de la solución y fue aislada por filtración. De forma alternativa, la mezcla de reacción fue
30 evaporada hasta sequedad y el producto a granel fue purificado por cromatografía y después de esto fue convertido en el hidrocloreto llevándolo dos veces en HCl 1M y liofilización.

35 C1) 15,2 g de 4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-((E)-2-dimetilamino-vinil)-benzonitrilo en 140 mL de HCl metanólico fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG C para dar

4,9 g (41%) de hidrocloreto de 6-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona. Masa: Calcd. ($C_{20}H_{20}N_2O_2$)= 320; encontrado:321 ($M+H^+$).

El producto así obtenido puede ser además modificado eliminando la protección usando condiciones conocidas, tales como la hidrogenólisis en Pd/C.

5

C2) 13,3 g de éster de terc-butilo del ácido 3-[4-ciano-3-((E)-2-dimetilamino-vinil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico en 140 mL de HCl metanólico fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG C para dar 5,1 g (52%) de hidrocloreto de 6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona. Masa: Calcd. ($C_{14}H_{16}N_2O_2$)= 244 encontrado:245 ($M+H^+$).

10

C3) 13,9 g de 4-(1-benzhidril-azetidin-3-iloxi)-2-((E)-2-dimetilamino-vinil)-benzonitrilo en 100 mL de HCl metanólico fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG C para dar 4,5 g (32%) de hidrocloreto de 6-(1-benzhidril-azetidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona. Masa: Calcd. ($C_{25}H_{22}N_2O_2$)= 382; encontrado:383 ($M+H^+$).

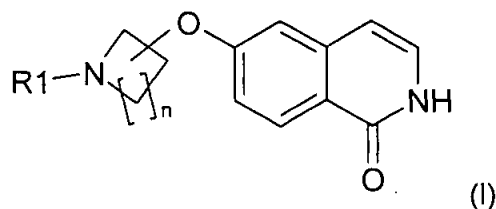
15 El producto así obtenido puede ser además modificado eliminando la protección usando condiciones conocidas, tales como la hidrogenólisis en Pd/C.

C4) 25 g del éster de terc-butilo del ácido 4-[4-ciano-3-((E)-2-dimetilamino-vinil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico en 300 mL de HCl metanólico fueron dejados reaccionar de acuerdo con PG C para dar 9,6 g (51%) de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona. Masa: Calcd. ($C_{14}H_{16}N_2O_2$)= 244 encontrado:245 ($M+H^+$).

20

REIVINDICACIONES

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



o una sal del mismo,

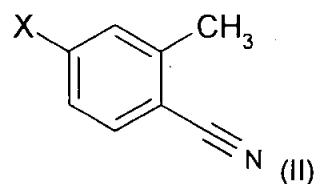
donde

n es 1, 2, 3 ó 4; y

R1 es H o un grupo protector,

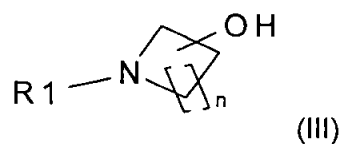
que comprende las etapas de

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde X es halógeno,

en un disolvente adecuado y en presencia de una base seleccionada de un alcóxido de metal alcalino terciario, hidruro de metal alcalino o metal alcalino con un compuesto de fórmula (III)

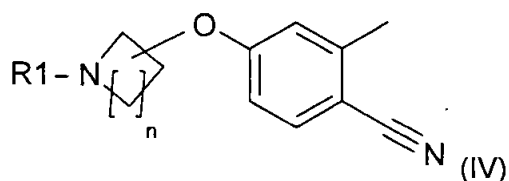


donde

R1 es H o un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4,

para dar un compuesto de fórmula (IV)



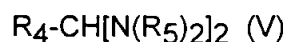
donde

R1 es H o un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4;

- 5 y, si R1 es H, proteger el grupo amino para dar un compuesto de fórmula (IV) en el que R1 es un grupo protector de amino;

(B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V)

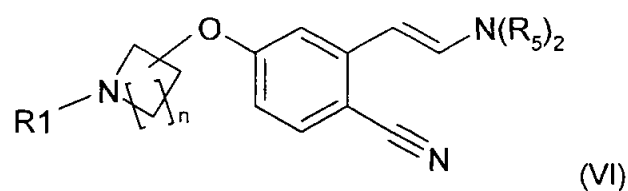


- 10 donde

R4 es -O-alquilo (C₁-C₆), y

R5 es alquilo (C₁-C₆),

para proporcionar un compuesto de fórmula (VI)

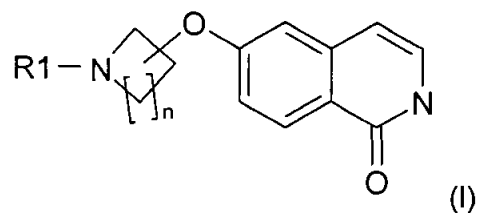


- 15

donde R1 es un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4; y

- 20 (C) ciclar un compuesto de fórmula (VI) y opcionalmente eliminar el grupo protector en un disolvente adecuado y en presencia de un ácido hidrohálico para dar un compuesto de fórmula (I)

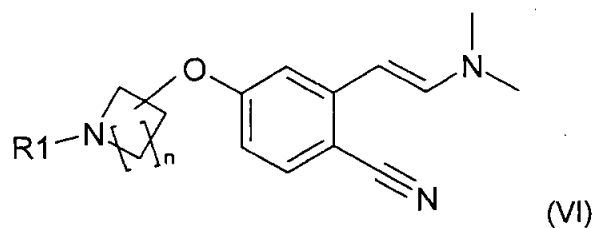


en el que R1 es H o un grupo protector;

(D) opcionalmente eliminar el grupo protector a partir de un compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (C), en el que R1 es un grupo protector, para dar el compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H, y

- 5 (E) opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es fluoro.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la
10 base usada en la etapa (A) se selecciona de un alcóxido de metal alcalino terciario.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la base es terc-amilato de potasio o terc-butoxido de potasio.
- 15 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R4 es terc-butiloxi o etoxi.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R5 es metilo.
- 20 7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en el que el reactivo (V) usado en la etapa (B) es *terc*-butoxi-bis-(dimetilamino)metano.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido hidrohálico usado en la reacción de ciclación en la etapa (C) es HCl.
- 25 9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que n es 3.
10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el
30 grupo protector es un grupo ácido-lábil.
11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el grupo protector en R1 es *terc*-butoxicarbonilo.
- 35 12. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VI)

33

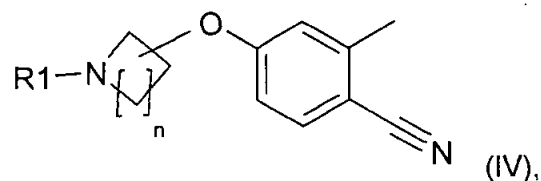


donde R1 es un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4;

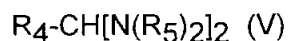
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

5



donde R1 es un grupo protector y n es 1, 2, 3 ó 4;

con un compuesto de fórmula (V)



10

donde

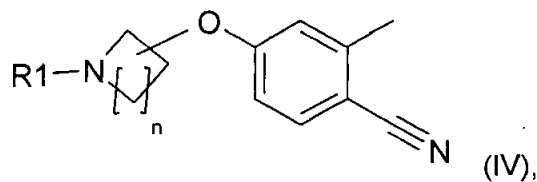
R₄ es -O-alquilo (C₁-C₆), y

R₅ es alquilo (C₁-C₆).

15

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el reactivo (V) es *terc*-butoxi-bis-(dimetilamino)metano.

14. Un compuesto de fórmula (IV)



20

donde R1 es H o un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que se selecciona entre 4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metil-benzonitrilo,

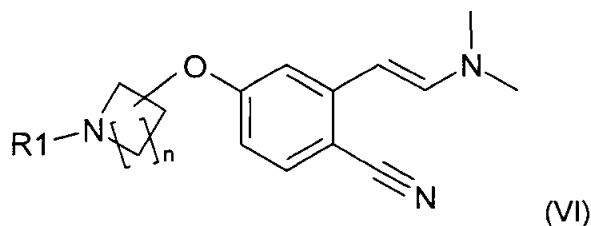
25

éster de *terc*-butilo del ácido 3-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico,

4-(1-benzhidril-azetidin-3-iloxi)-2-metil-benzonitrilo, o
éster de terc-butilo del ácido 4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico.

16. Un compuesto de fórmula (VI)

5



donde R1 es H o un grupo protector y
n es 1, 2, 3 ó 4.

10 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el compuesto se
selecciona del grupo de

4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-(2-dimetilamino-vinil)-benzonitrilo,
éster de terc-butilo del ácido 3-[4-ciano-3-(2-dimetilamino-vinil)-fenoxi]-piperidin-1-
carboxílico,

15 4-(1-benzhidril-azetidin-3-iloxi)-2-(2-dimetilamino-vinil)-benzonitrilo, o
éster de terc-butilo del ácido 4-[4-ciano-3-(2-dimetilamino-vinil)-fenoxi]-piperidin-1-
carboxílico.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 ó 16, en el que el grupo
20 protector es un grupo protector ácido-lábil.

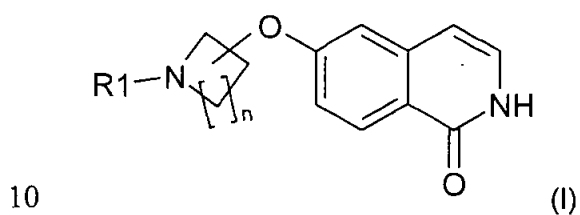
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el grupo protector
ácido-lábil es terc-butiloxycarbonilo.

25 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 ó 16, en el que n es 3.

21. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a
20, en la preparación de un compuesto de fórmula (I)

Resumen5 PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE 6-SUSTITUIDO-1-(2H)-
ISOQUINOLINONAS

La presente invención se refiere a un proceso para preparar derivados de 6-sustituido-1-(2H)-isoquinolinona de fórmula (I)



donde R1 y n son como se describe en la memoria descriptiva. La presente invención se refiere además a nuevos intermedios que se usan en el proceso de acuerdo con la invención y a procesos para preparar tales intermedios.

15


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

 PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

 (71) Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es)

KAI ROSSEN, HRMUT WEHLAN, OLIVER PLETTENBURG, VOLKER KRAFT, GUENTER BILLEN, SIMON GESSLER

 (74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

 (30) Prioridad (31) **N° Prioridad** (32) **Fecha** (33) **País**
07291622.4
26/12/2007
EP
61/056.550
28/05/2008
US

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

 Fecha: **02/07/2009**

 Fecha de presentación de la solicitud: **22/12/2008**

 N° publicación: **WO 2009/080335 A1**

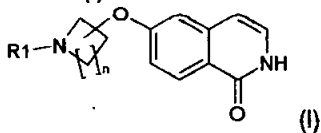
 N° de solicitud **PCT/EP2008/010998**

 (54) Título: **PROCESO PARA LA PREPARACION DE 6-SUSTITUIDO-1-(2H)-ISOQUINOLINONAS**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad 31) N° Prioridad (32) Fecha (33) Pais 07291622.4 61/056.550 26/12/2007 28/05/2008 EP US		(51) int. Cl.: (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) KAI ROSSEN HERMUT WEHLAN OLIVER PLETTENBURG Y OTROS (74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22/12/2008 N° de solicitud PCT/EP2008/010998		(87) Publicación internacional Fecha: 02/07/2009 N° publicación: WO 2009/080335 A1	
(54) Titulo: PROCESO PARA LA PREPARACION DE 6-SUSTITUIDO-1-(2H)-ISOQUINOLINONAS			

Reivindicación(es):

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



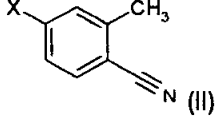
o una sal del mismo, donde

n es 1, 2, 3 ó 4; y

R1 es H o un grupo protector,

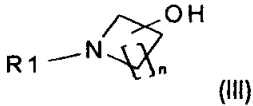
que comprende las etapas de

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde X es halógeno,

en un disolvente adecuado y en presencia de una base seleccionada de un alcóxido de metal alcalino terciario, hidruro de metal alcalino o metal alcalino con un compuesto de fórmula (III)

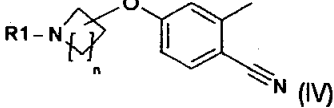


donde

R1 es H o un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4,

para dar un compuesto de fórmula (IV)



donde

R1 es H o un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4;

y, si R1 es H, proteger el grupo amino para dar un compuesto de fórmula (IV) en el que R1 es un grupo protector de amino;

(B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V)

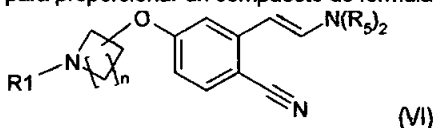


donde

R4 es -O-alkilo (C1-C6), y

R5 es alkilo (C1-C6),

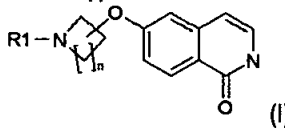
para proporcionar un compuesto de fórmula (VI)



donde R1 es un grupo protector y

n es 1, 2, 3 ó 4; y

(C) ciclar un compuesto de fórmula (VI) y opcionalmente eliminar el grupo protector en un disolvente adecuado y en presencia de un ácido hidrohálico para dar un compuesto de fórmula (I)



en el que R1 es H o un grupo protector,

(D) opcionalmente eliminar el grupo protector a partir de un compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (C), en el que R1 es un grupo protector, para dar el compuesto de fórmula (I) en el que R1 es H, y

(E) opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es fluoro.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la base usada en la etapa (A) se selecciona de un alcóxido de metal alcalino terciario.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la base es terc-amilato de potasio o terc-butóxido de potasio.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R4 es terc-butiloxi o etoxi.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R5 es metilo.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en el que el reactivo (V) usado en la etapa (B) es terc-butoxi-bis-(dimetilamino)metano.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido hidrohálico usado en la reacción de ciclación en la etapa (C) es HCl.

...



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

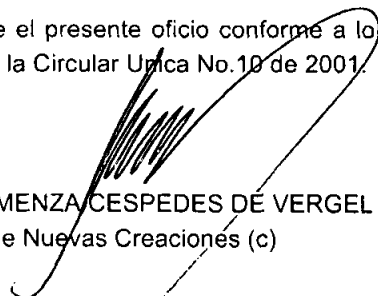
REFERENCIA	Radicación No.	10 074960
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/010998
	Fecha inicio fase nacional	26/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>10341</u>

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 AGO. 2010
adpa11