

PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD
INDUSTRIAL

23

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

10-160326

SOLICITUD DE



PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____



54. TITULO: ISOQUINOLINAS E ISOQUINOLINONAS 6-SUSTITUIDAS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 217/24, C07D 217/02,
C07D 217/22, C07D 405/12,
C07D 409/12, C07D 417/12,
A61K 31/472, A61K 31/4725,
A61P 9/12, A61P 43/00

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

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

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C., 21 DIC. 2010

94-01-2011



No. 10-160326-00000-0000

Fecha: 2010-12-21 15:24:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 324

000005

LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE 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 ☐



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160326- -00000-0000

Resivo de radicación

Fecha: 2010-12-21 15:24:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 324

FORMULARIO 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/EP2009/004420Fecha 19/06/2009Publicación Internacional No. WO 2009/156099 A1Fecha 30/12/2009

⑥

Título (54)

ISOQUINOLINAS E ISOQUINOLINONAS 6-SUSTITUIDAS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 217/24, C07D 217/02, C07D 217/22, C07D 405/12, C07D 409/12, C07D 417/12, A61K 31/472, A61K 31/4725, A61P 9/12, A61P 43/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

24/06/2008

08290605,8

US

17/02/2009

61/153,145

⑨

Comprobantes de pago Nos.

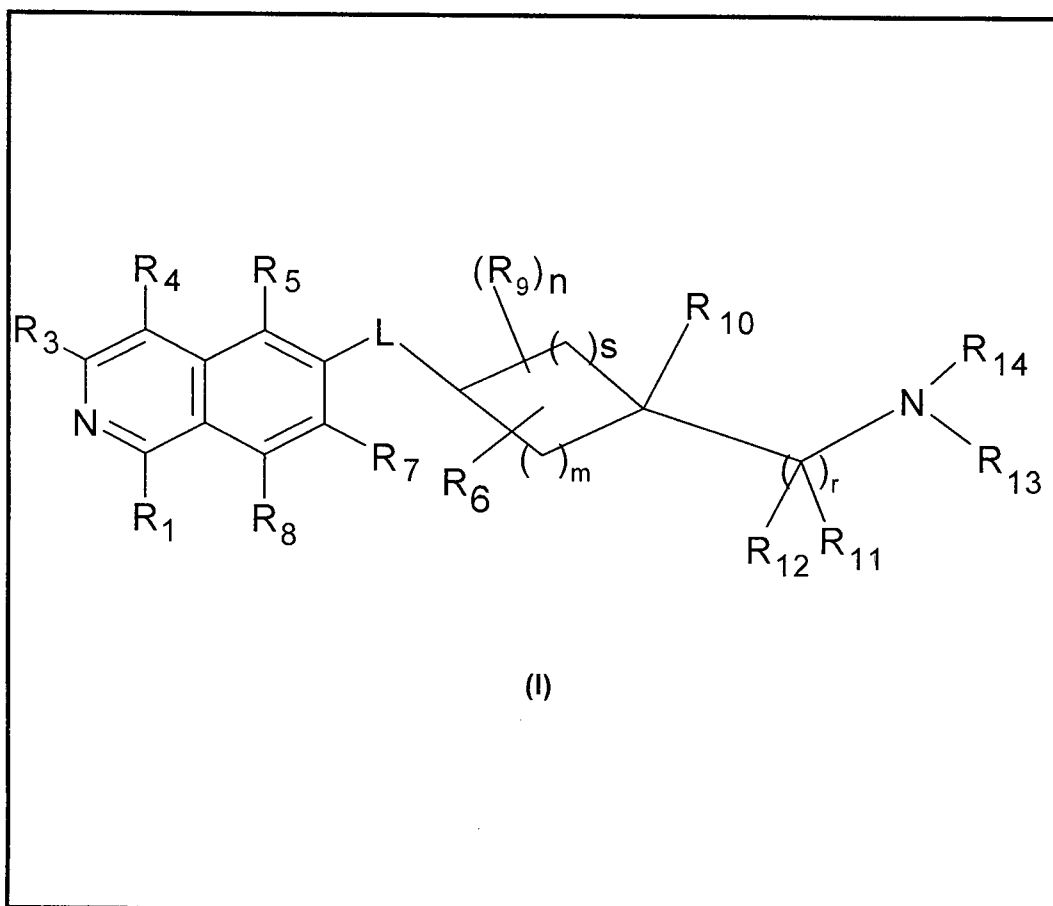
10-101,427 y 10-101,435Fecha Noviembre 29 de 2010

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:

FIRMA:

Luis Patiño Leyva
LUIS PATIÑO LEYVA

Luis Patiño Leyva

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

2010

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A-09

Bogotá, D.C. - COLOMBIA

**ANEXO # 1
INVENTORES**

1. **OLIVIER PLETTENBURG** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
2. **KATRIN LORENZ** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
3. **MATTHIAS LOEHN** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
4. **JOHN WESTON** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
5. **HEINZ-WERNER KLEEMANN** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

P20272
000009

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160326- -00000-0000

Fecha: 2010-12-21 15:24:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 324

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

HTT : 200174080-1

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,427
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387632453	29/11/2010	9,306,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50009-01-01 SOLICITUDES	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

000010

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 90012-080-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,435
 FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160326- -00000-0000

Fecha: 2010-12-21 15:24:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 324

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	327632453	29/11/2010	9,300,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
40 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	1,040,000.00
	TOTAL :	1,040,000.00

SON: UN MILLON CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

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

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.
25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

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:

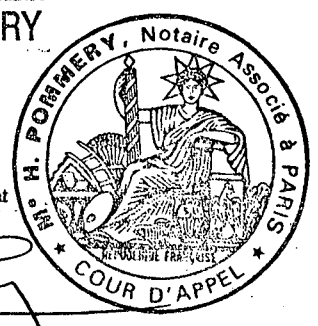
- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus trasposos, 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.
Cette certification ne comporte aucune vérification de l'exactitude des faits et actes mentionnés dans le présent document.



EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

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

10. Signature : Mme TEPLIER

9. Sceau :

8. sous n°

141190

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

6. le

20/12/06

5. à

PARIS

Attesté

4. est revêtu du sceau/limbre de

Mon étude

3. agissant en qualité de

Notaire

2. a été signé par

Notaire PONTIER

Le présent acte public

1. République française

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

APOSTILLE

Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado.
Bogotá D.C., Colombia.
25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

CERTIFICATION

CERTIFICACIÓN

COMPANIES

SOCIEDADES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading [Signature] (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent Administration; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized 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.

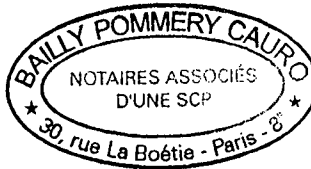
Signed in PARIS on this 19th day of February 2007.

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 _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE



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/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

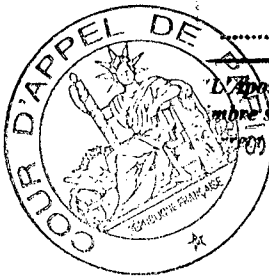
6. le 22/02/2007

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, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact ou que la République française reconnaît son contenu.

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C., Colombia.

25 NOV 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
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 París, 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).

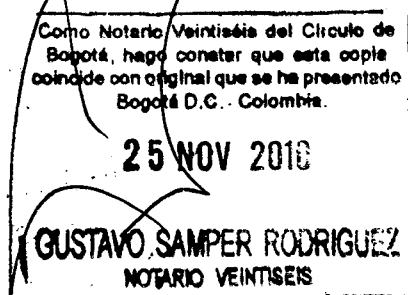
1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

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 o que la República Francesa apruebe su contenido.

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



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

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Edgar P. Pizarro
b22036
CONFIRMA LA VERACIDAD DEL
DOCUMENTO DESEMPEÑADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35

BAM
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Como Notario Veintiséis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.

25 NOV 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 December 2009 (30.12.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/156099 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 217/24 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 217/02 (2006.01) A61K 31/472 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/004420

(22) International Filing Date:

19 June 2009 (19.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08290605.8 24 June 2008 (24.06.2008) EP
61/153, 145 17 February 2009 (17.02.2009) 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): PLETTENBURG,
Olivier [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main (DE). LORENZ, Katrin [DE/
DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). LOEHN, Matthias [DE/DE];
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt
am Main (DE). WESTON, John [GB/DE]; c/o Sanofi-
Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main
(DE). KLEEMANN, Heinz-Werner [DE/DE]; c/o

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am
Main (DE).

(74) Agent: LÖSCHNER, Thomas; c/o Sanofi-aventis
Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Geb. K 801,
65926 Frankfurt am Main (DE).

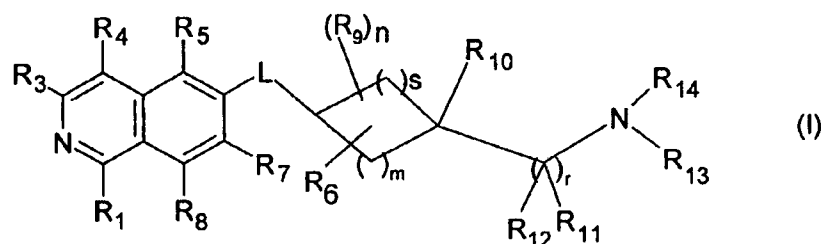
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PE, 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.

(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, MK, 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 (Art. 21(3))

(54) Title: 6-SUBSTITUTED ISOQUINOLINES AND ISOQUINOLINONES



(57) Abstract: The invention relates to 6-substituted isoquinoline and isoquinolinone derivatives of the formula (I) useful for the treatment and/or prevention of diseases associated with Rho-kinase and/or Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase, and compositions containing such compounds.

6-substituted isoquinolines and isoquinolinones

The present invention relates to novel isoquinoline and isoquinolinone derivatives, their preparation and their use in the treatment and/or prevention of diseases related to the inhibition of Rho-kinase and/or of Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase.

Activation of a small GTPase RhoA upon agonist stimulation results in conversion of RhoA from the inactive GDP-bound form to the active GTP-bound form with a subsequent binding to and activation of Rho-kinase. Two isoforms, Rho-kinase 1 and Rho-kinase 2, are known. Rho-kinase 2 is expressed in vascular smooth muscle cells and endothelial cells. Activation of Rho-kinase 2 by the active GTP-bound RhoA leads to calcium sensitization of smooth muscle cells through phosphorylation-mediated inhibition of the myosin light chain phosphatase activity and thereby up-regulation of the activity of myosin regulatory light chain (Uehata et al. Nature 1997, 389, 990-994).

It is known that Rho-kinase is involved in vasoconstriction, including the development of myogenic tone and smooth muscle hypercontractility (Gokina et al. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-1948), bronchial smooth muscle contraction (Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 1999, 20, 1190-1200), asthma (Setoguchi et al. Br. J. Pharmacol. 2001, 132, 111-118; Nakahara et al. Eur. J. Pharmacol. 2000, 389, 103-106) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD, Maruoka et al. Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-1987), hypertension, pulmonary hypertension (Fukumoto et al. Heart 2005, 91, 391-392, Mukai et al. Nature 1997, 389, 990-994) and ocular hypertension and regulation of intraocular pressure (Honjo et al. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), endothelial dysfunction (Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249), angina (Masumoto et al. Circulation 2002, 105, 1545-47, Shimokawa et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002, 40, 751-761), nephropathy, including hypertension-induced, non-hypertension-induced, and diabetic nephropathies, renal failure and peripheral arterial occlusive disease (PAOD) (Wakino et al. Drug News Perspect. 2005, 18, 639-643), myocardial infarction (Demiryurek et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 527, 129-140, Hattori et al. Circulation 2004, 109, 2234-2239), cardiac hypertrophy

- and failure (Yamakawa et al. Hypertension 2000, 35, 313-318; Liao et al. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2006, 290, C661-668; Kishi et al. Circulation 2005, 111, 2741-2747), coronary heart disease, atherosclerosis, restenosis (Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254; Retzer et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Negoro et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999, 262, 211-215), diabetes, diabetic complications, glucose utilization and metabolic syndrome (Sandu et al. Diabetes 2000, 49, 2178-2189 ; Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-129), sexual dysfunction, e.g., penile erectile dysfunction (Chitale et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), retinopathy, inflammation, immune diseases, AIDS, osteoporosis, endocrine dysfunctions, e.g. hyperaldosteronism, central nervous system disorders such as neuronal degeneration and spinal cord injury (Hara et al. J. Neurosurg. 2000, 93, 94-101), cerebral ischemia (Uehara et al. Nature 1997, 389, 990-994; Satoh et al. Life Sci. 2001, 69, 1441-1453; Hitomi et al. Life Sci. 2000, 67, 1929-1939; Yamamoto et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000, 35, 203-211), cerebral vasospasm (Sato et al. Circ. Res. 2000, 87, 195-200; Kim et al. Neurosurgery 2000, 46, 440-447), pain, e.g. neuropathic pain (Tatsumi et al. Neuroscience 2005, 131, 491-498 ; Inoue et al. Nature medicine 2004, 10, 712-718), infection of digestive tracts with bacteria (WO 98/06433), cancer development and progression, neoplasia where inhibition of Rho kinase has been shown to inhibit tumor cell growth and metastasis (Itoh et al. Nature Medicine 1999, 5, 221-225; Somlyo et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 652-659), angiogenesis (Uchida et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640; Gingras et al. Biochem. J. 2000, 348, 273-280), vascular smooth muscle cell proliferation and motility (Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327), endothelial cell proliferation, endothelial cell retraction and motility (Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), stress fiber formation (Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806), thrombotic disorders (Kikkawa et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672; Klages et al. J. Cell Biol. 1999, 144, 745-754; Retzer et al. Cell Signal 2000, 12, 645-648) and leukocyte aggregation (Kawaguchi et al. Eur. J. Pharmacol. 2000, 403, 203-208; Sanchez-Madrid et al. J. Immunol. 2003, 171, 1023-1034; Sanchez-Madrid, et al. J. Immunol. 2002, 168, 400-410), stem cell and induced pluripotent stem cell related

- biology, e.g. cell-cell interaction, proliferation, cell cycle progression, gene regulation, migration, actin cytoskeleton modulation, and related application, e.g. as viability, survival, recovery, growth, susceptibility toward apoptosis, differentiation, development, gene modulation, modulation of morphogenesis, hosting and invasion
- 5 (Krawetz et al. BioEssay 2009, 31, 336-343 ; Claassen et al. Mol. Reprod. Dev. 2009, PMID: 19235204 ; Heng Tissue Cell 2009, PMID: 19261317; Arnsdorf et al. J. Cell. Sci. 2009, 122, 546-553, Kim et al. Stem Cells 2009, 27, 191-199), modulation of epithelial-mesenchymal transition (Royal et al. Mol. Biol. Cell 2000, 11, 1709-1725 ; Zondag et al. J. Cell Biol. 2000, 149, 775-782 ; Masszi et al. Am. J. Physiol. Renal.
- 10 Physiol. 2003, 284, 911-924; Smallhorn et al. Development 2004, 131,2641-2651; Wells et al. Cell Motil. Cytoskeleton 2005, 62,180-194; Wu et al. Cancer Res. 2006,66, 9527-9534; Fan et al. Mol Biol Cell. 2007, 18, 1083-1097; Cho et al. Cell Biol. Int. 2007, 31, 1225-1230; Giehl et al. Cells Tissues Organs. 2007, 185,123-130; Rodrigues-Diez et al. Pharm. Res. 2008, 25, 2447-2461), and bone resorption
- 15 (Chellaiah et al. J. Biol. Chem. 2003, 278, 29086-29097), Na/H exchange transport system activation (Kawaguchi et al. Eur. J. Pharmacol. 2000, 403, 203-208), Alzheimer's disease (Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217), adducin activation (Fukata et al. J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548), and in SREB (Sterol response binding element) signalling and its effects on lipid metabolism (Lin et al. Circ. Res.
- 20 2003, 92, 1296-304).

- Therefore, a compound having inhibitory effect on Rho-kinase and/or on Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase is useful for the treatment and/or prevention of cardiovascular and non-cardiovascular diseases involving Rho-
- 25 kinase as the primary or secondary disease cause, like hypertension, pulmonary hypertension, ocular hypertension, retinopathy, and glaucoma, peripheral circulatory disorder, peripheral arterial occlusive disease (PAOD), coronary heart disease, angina pectoris, heart hypertrophy, heart failure, ischemic diseases, ischemic organ failure (end organ damage), fibroid lung, fibroid liver, liver failure, nephropathy, including
- 30 hypertension-induced, non-hypertension-induced, and diabetic nephropathies, renal failure, fibroid kidney, renal glomerulosclerosis, organ hypertrophy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome,

thrombotic disorders, stroke, cerebral vasospasm, cerebral ischemia, pain, e.g. neuropathic pain, neuronal degeneration, spinal cord injury, Alzheimer's disease, premature birth, erectile dysfunction, endocrine dysfunctions, arteriosclerosis, prostatic hypertrophy, diabetes and complications of diabetes, metabolic syndrome, blood vessel restenosis, atherosclerosis, inflammation, autoimmune diseases, AIDS, osteopathy such as osteoporosis, infection of digestive tracts with bacteria, sepsis, cancer development and progression, e.g. cancers of the breast, colon, prostate, ovaries, brain and lung and their metastases.

Moreover, a compound having inhibitory effect on Rho-kinase may be also be useful in curative approaches associated with stem cell or induced pluripotent stem cell treatment, improvement of recognition or for the treatment or prevention of fibroid heart, depression, epilepsy, renal papillary necrosis, tubulo-interstitial dysfunction, multiple sclerosis, vessel stenosis for example carotid stenosis or lipid disorders.

WO 2001/64238 describes isoquinoline-5-sulfonamide derivatives optionally substituted by a $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$, a $-(CH_2)_{0-6}-S-(CH_2)_{0-6}-$ or a $-(CH_2)_{0-6}-$ linked heterocyclic group useful as neuroprotective agents.

WO 2004/106325 (Schering AG) describes prodrugs of the Rho-kinase inhibitor fasudil carrying an ether or ester group in the 1-position of the isoquinoline ring.

WO 2001/039726 generically describes $-O-(C_0-C_{10})$ alkyl-heteroaryl substituted cyclohexyl derivatives useful for the treatment of microbial infections.

JP 10087629 A describes isoquinoline derivatives useful for the treatment of diseases caused by *Helicobacter pylori* such as for example gastritis cancer or ulcer. The isoquinoline derivatives may be substituted by OH in the 1-position and are preferably 5-substituted by $X-[(C_1-C_6)alkylene]_{0-1}-Y$ wherein X may be oxygen and Y may be an aryl or a heterocyclic group.

Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) disclose 6-benzyloxy-isoquinoline for the treatment of infections caused by *Helicobacter pylori*.

US 5,480,883 generically discloses as EGF and/or PDGF receptor inhibitors useful for inhibiting cell proliferation compounds of the formula "Ar I – X – Ar II" wherein X may be $(\text{CHR}_1)_m\text{-Z-(CHR}_1)_n$, e.g. Z-CH_2 , wherein Z may be O, R_1 is hydrogen or alkyl, Ar I may be among others an optionally substituted isoquinolone and Ar II may be among
 5 others an optionally substituted C_{3-7} monocyclic saturated heterocyclic system.

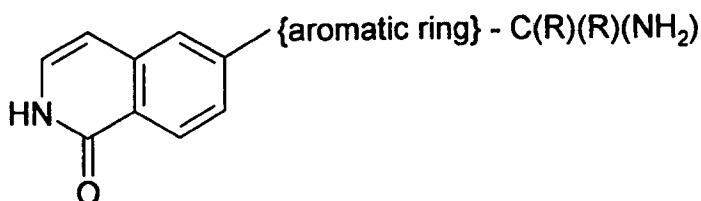
WO 2005/030791 (Merck & Co.) generically describes as potassium channel inhibitors for the treatment of cardiac arrhythmias, stroke, congestive heart failure etc. isoquinolone derivatives which are optionally substituted in 6-position by a group
 10 $(\text{CR}^{\text{Rf}})_p\text{OR}^{43}$ wherein p may be zero, and R^{43} is e.g. a $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cycloalkyl residue optionally substituted by $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, wherein R^{51} and R^{52} may be hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl etc.; or R^{43} is a group R^{81} defined as a 4-6 membered unsaturated or saturated monocyclic heterocyclic ring with 1, 2, 3 or 4 heteroatoms; and are substituted by a directly bound optionally substituted aryl or heteroaryl ring in the 4-position.

15

WO 2005/030130 (Merck & Co.) generically describes as potassium channel inhibitors for the treatment of cardiac arrhythmias, stroke, congestive heart failure etc. isoquinoline derivatives which may be substituted by hydroxy in the 1-position and are optionally substituted in 6-position by a group $(\text{CR}^{\text{Rf}})_p\text{OR}^{43}$ wherein p may be zero,
 20 and R^{43} is e.g. a $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cycloalkyl residue optionally substituted by $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, wherein R^{51} and R^{52} may be hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl etc.; or R^{43} is a group R^{81} defined as a 4-6 membered unsaturated or saturated monocyclic heterocyclic ring with 1, 2, 3 or 4 heteroatoms; and are substituted by a directly bound optionally substituted aryl or heteroaryl ring in the 4-position.

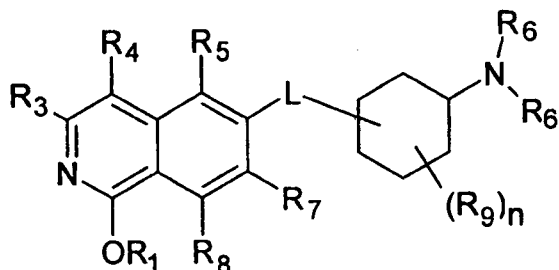
25

WO2003/053330 (Ube) generically describes isoquinolone derivatives of the formula



as Rho-kinase inhibitors.

WO 2007/012422 (Sanofi-Aventis) generically describes isoquinoline and isoquinolone derivatives of the formula



5

as Rho-Kinase inhibitors.

WO 2008/020081 (Organon) describes 6-substituted isoquinoline derivatives as Rho-kinase inhibitors.

10

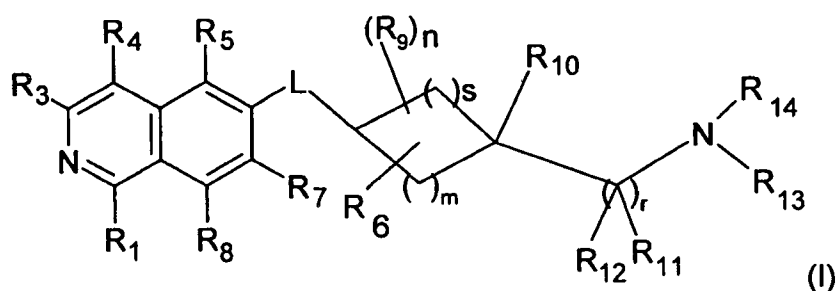
In particular selectivity against other kinases has been identified as prerequisite for usage of kinase inhibitors as therapeutic agents. Fasudil for instance, a broadly profiled inhibitor of Rho kinase displays only modest selectivity against several other kinases, for example Protein Kinase A and Protein Kinase G (see for example Tamura et al., *Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics* (2005), 1754(1-2), 245-252. Also another Rho kinase inhibitor, Y-27632 only displays a 20-fold selectivity against Protein Kinase G.

15

Therefore, although several Rho-kinase inhibitors have been described there still remains the need for additional compounds useful in the treatment of Rho-kinase mediated diseases, in particular with improved selectivity.

20

An embodiment of the present invention is a compound of the formula (I)



wherein

5 R_1 is H, OH or NH_2 ;

R_3 is H, halogen, CN, (C_1-C_6) alkyl, OH, NH_2 , or NHR' ;

10 R_4 is H, halogen, hydroxy, CN, (C_1-C_6) alkyl, R' , or (C_1-C_6) alkylene- R' ;

R_5 is H, halogen, CN, (C_1-C_6) alkyl, or R' ;

R_7 is H, halogen, CN, (C_1-C_6) alkyl, O- (C_1-C_6) alkyl, R' , or SO_2-NH_2 ;

15 R_8 is H, halogen or (C_1-C_6) alkyl;

R_9 is

R' ,

OH,

20 halogen,

(C_1-C_6) alkyl,

O- (C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) alkylene- R' ,

(C_2-C_6) alkenyl,

25 (C_2-C_6) alkynyl,

(C_1-C_6) alkylene-O- R' ,

- (C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)-R',
(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R',
5 (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂;
(C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
COOH,
10 C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
C(O)OR'
C(O)(C₁-C₆)alkyl,
C(O)R',
C(O)NH₂,
15 C(O)-NH-(C₂-C₆)alkenyl,
C(O)-NH-(C₂-C₆)alkynyl,
C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
C(O)NHR',
C(O)-NH(C₁-C₆)alkylene-R',
20 C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]R'
C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
C(O)-(C₁-C₆)alkylene-R', or
C(O)O(C₁-C₆)alkylene-R';
25 R₆ is absent;
or is one (C₁-C₄)alkylene bound to the cycloalkyl ring, in which the (C₁-C₄)alkylene
forms a second bond to a different carbon atom of the cycloalkyl ring to form a bicyclic
ring system,

wherein in the bicyclic ring system optionally one or two carbon atoms are replaced by a group independently selected from O, N-R₁₅, S, SO or SO₂;

or, if m and s are 2, m is 3 and s is 1, or m is 4 and s is 0,

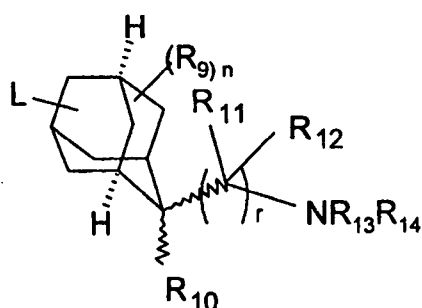
- 5 R₆ is CH₂-CH-(CH₂)₂ which is bound with one CH₂ to the cycloalkyl ring and the two other CH₂ are bound to different carbon atoms of the cycloalkyl ring;

and, if m is 3 and s is 3,

R₆ are two methylene groups bound to different carbon atoms of the cycloalkyl ring,

wherein the methylene groups or the CH₂-CH-(CH₂)₂ group are bound to carbon

- 10 atoms of the cycloalkyl ring such that they form an adamantane system of the formula



wherein L can be bound to any secondary or tertiary carbon atom and

wherein the bicyclic ring system or adamantane system is unsubstituted or optionally substituted by R₉;

15

R₁₀ is

(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₈)heteroalkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

- 20 (C₃-C₈)heterocycloalkyl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

- 25 C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
C(O)NH-R',
C(O)N-((C₁-C₆)alkyl)-R', or
C(O)NH-(C₁-C₆)alkylene-R';

5

R₁₁ is

H,

(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-R'

10

R',

or R₁₁ and R₁₂ together with carbon atom to which they are attached form a (C₃-C₈)cycloalkyl or a (C₃-C₈)-heterocycloalkyl ring;

R₁₂ is

15

(C₁-C₆)alkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₅-C₁₀)heteroaryl,

(C₃-C₈)heterocycloalkyl, or

(C₆-C₁₀)aryl;

20

or R₁₂ is H, provided that r = 2 and the other R₁₂ is not H;

or R₁₁ and R₁₂ together with carbon atom to which they are attached form a (C₃-C₈)cycloalkyl or a (C₃-C₈)-heterocycloalkyl ring;

25

R₁₃ and R₁₄ are independently of each other

H,

R',

(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-R',

- (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,
(C₁-C₆)alkylene-O-R',
(C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)-R',
5 (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R',
(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂,
10 (C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
C(O)OR',
C(O)(C₁-C₆)alkyl,
C(O)R',
15 C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
C(O)NHR',
C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]R',
C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
C(O)-(C₁-C₆)alkylene-R',
20 C(O)O(C₁-C₆)alkylene-R', or

R₁₃ and R₁₄, together with the N-atom to which they are attached, form a (C₃-C₈) heterocycloalkyl;

- 25 R₁₅ is H or (C₁-C₆)alkyl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

m is 1, 2, 3 or 4;

22

s is 0, 1, 2, or 3;

r is 1 or 2;

- 5 L is O(CH₂)_p, S(CH₂)_p, S(O)(CH₂)_p, SO₂(CH₂)_p, NH(CH₂)_p, N(C₁-C₆)alkyl-(CH₂)_p, N(C₃-C₆)cycloalkyl-(CH₂)_p; or N[(C₁-C₃)alkylene-R']-(CH₂)_p;

p is 0, 1, 2, 3 or 4;

- 10 R' is

(C₃-C₈)cycloalkyl,
(C₅-C₁₀)heteroaryl,
(C₃-C₈)heterocycloalkyl,
(C₆-C₁₀)aryl;

15

wherein in residues R₃ to R₁₅ alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally substituted one or more times by OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ or C(O)N(CH₃)₂;

- 20 wherein in residues R₃ to R₁₅ cycloalkyl or heterocycloalkyl is unsubstituted or optionally substituted one or more times by (C₁-C₆)alkyl, halogen, OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ or C(O)N(CH₃)₂;

- 25 wherein in residues R₃ to R₁₅ alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally substituted one or more times by halogen;

wherein in residues R₃ to R₁₅ (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted or optionally substituted one or more times by a group independently selected from

- 30 halogen, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-(C₁-C₆)alkyl, C(O)-(C₆-C₁₀)aryl, C(O)OH,

- C(O)O(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆)alkyl, C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
 (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-NH(C₁-C₆)alkyl,
 (C₁-C₆)alkylene-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, O-(C₁-C₆)alkyl,
 O-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)alkyl, SO₂N[(C₁-
 5 C₆)alkyl]₂, S-(C₁-C₆)alkyl, SO-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-N=CH-
 N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SF₅,
 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)alkyl, N[(C₁-C₆)alkyl]₂, NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl,
 NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₆-C₁₀)aryl, NH-SO₂-
 (C₅-C₁₀)heteroaryl, NH-SO₂-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-
 10 (C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-NH-(C₁-
 C₆)alkyl], (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, O-(C₆-C₁₀)aryl,
 O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl,
 (C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,
 O-(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,
 15 wherein said (C₆-C₁₀)aryl or (C₅-C₁₀)heteroaryl or (C₃-C₈)heterocycloalkyl or (C₃-
 C₈)cycloalkyl may be substituted one to three times by a group independently selected
 from halogen, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl,
 N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SO₂CH₃, C(O)OH, C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, (C₁-C₆)alkylene-
 O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-(C₆-C₁₀)aryl, or O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl;
 20
 or wherein (C₆-C₁₀)aryl is vicinally substituted by a O-(C₁-C₄)alkylene-O group
 whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen
 atoms are attached to; and
 25 wherein aryl substituents of (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, cycloalkyl or (C₃-
 C₈)heterocycloalkyl groups may not be further substituted by an aryl, heteroaryl,
 cycloalkyl or heterocycloalkyl containing group;

their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts.

In another embodiment the present invention also relates to a compound of formula (I) and/or its pharmaceutically acceptable salt for use as a medicament. It also relates to the use of at least one compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment and/or prevention of Rho-Kinase mediated diseases such as hypertension, pulmonary hypertension, ocular hypertension, retinopathy, glaucoma, peripheral circulatory disorder, peripheral arterial occlusive disease (PAOD), coronary heart disease, angina pectoris, heart hypertrophy, heart failure, ischemic diseases, ischemic organ failure (end organ damage), fibroid lung, fibroid liver, liver failure, nephropathy, renal failure, fibroid kidney, renal glomerulosclerosis, organ hypertrophy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome, thrombotic disorders, stroke, cerebral vasospasm, cerebral ischemia, pain, neuronal degeneration, spinal cord injury, Alzheimer's disease, premature birth, erectile dysfunction, endocrine dysfunctions, arteriosclerosis, prostatic hypertrophy, diabetes and complications of diabetes, metabolic syndrome, blood vessel restenosis, atherosclerosis, inflammation, autoimmune diseases, AIDS, osteopathy, infection of digestive tracts with bacteria, sepsis or cancer development and progression. The invention further relates to a medicament comprising an effective amount of at least one compound of formula (I) and/or a pharmacologically acceptable salt thereof. Another object of the present invention is a method of producing a compound of formula (I).

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

methylpentyl, 3-methylpentyl, isohexyl, sec-butyl, tert-butyl or tert-pentyl. Alkyl or alkylene groups may optionally be halogenated once or more, e.g. alkyl groups may be fluorinated, e.g. perfluorinated. Examples of halogenated alkyl groups are CH_2F , CHF_2 , CF_3 and CH_2CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , or $-\text{O}-(\text{CF}_2)_2-\text{O}-$.

5

The term $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenyl means a hydrocarbon residue whose carbon chain is straight-chain or branched and comprises 2 to 6 carbon atoms and has, depending on the chain length, 1, 2 or 3 double bonds, for example, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (= allyl), 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 5-hexenyl or 1,3-pentadienyl. The double bond may where possible have the E or Z orientation. The double bonds may be both internal and terminal.

10

$(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkynyl groups are hydrocarbon residues whose carbon chain is straight-chain or branched and comprises 2 to 6 carbon atoms and have, depending on the chain length, 1 or 2 triple bonds, for example, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) or 2-butyne. The triple bonds may be both internal and terminal.

15

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

20

The term $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ heteroalkyl or the corresponding $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ heteroalkylene substituents are understood as $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkyl or $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alkylene groups wherein at least one carbon atom, preferably one or two carbon atoms, more preferred one carbon atom, is replaced by a group selected from O, NH, or S and wherein the nitrogen and sulfur atoms may optionally be oxidized. The heteroatom may be placed at any position of the alkyl or alkylene group. Examples of $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ heteroalkyl groups include $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ or $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$.

25

$(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cycloalkyl groups are cyclic alkyl groups containing 3, 4, 5, 6, 7 or 8 ring carbon atoms like cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cyclooctyl, which

30

can also be substituted and/or contain 1 or 2 double bounds (unsaturated cycloalkyl groups) like, for example, cyclopentenyl or cyclohexenyl, which can be bonded via any carbon atom.

- 5 A (C₆-C₁₀)aryl group means an aromatic ring or a ring system which comprises two aromatic rings which are fused or otherwise linked or which comprises two fused aromatic rings wherein one ring is saturated or partly saturated, i.e contains at least one C-C single bond, for example a phenyl, naphthyl, biphenyl, tetrahydronaphthyl, alpha- or beta-tetralon-, indanyl- or indan-1-on-yl group. A preferred (C₆-C₁₀)aryl
10 group is phenyl.

- (C₃-C₈)heterocycloalkyl group means a saturated (contains no double bonds) monocyclic carbon ring system containing 3, 4, 5, 6, 7 or 8 ring atoms in which one or more carbon atoms can be replaced by one or more heteroatoms such as, for example
15 1, 2 or 3 nitrogen atoms, 1 or 2 oxygen atoms, 1 or 2 sulfur atoms or combinations of different hetero atoms. The heterocycloalkyl residues can be bound at any positions, for example on the 1-position, 2-position, 3-position, 4-position, 5-position, 6-position, 7-position or 8-position. Also included are the corresponding N-oxides, sulfoxides or sulfones of these compounds.

- 20 Examples of (C₃-C₈)heterocycloalkyl groups – are oxiranyl, oxetanyl, aziridinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, dioxolanyl, for example 1,3-dioxolanyl, dioxanyl, for example 1,4-dioxanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, triazolidinyl, hexahydropyrimidinyl, piperazinyl, triazinanyl, for example, 1,3,5-triazinanyl, 1,2,3-triazinanyl or 1,2,4-triazinanyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydro-thiopyranyl, dithiolanyl,
25 for example 1,3-dithiolanyl, dithianyl, thiazolidinyl, oxazolidinyl, oxathiolanyl, for example 1,3-oxathiolanyl, morpholinyl or thiomorpholinyl, diazepanyl, for example 1,4-diazepanyl.
A preferred (C₃-C₈)heterocycloalkyl group is morpholinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl,
30 piperidinyl, oxetanyl or tetrahydropyranyl.

27

(C₅-C₁₀)heteroaryl means a mono- or bicyclic ring system in which one or more carbon atoms can be replaced by one or more heteroatoms such as, for example 1, 2 or 4 nitrogen atoms, 1 or 2 oxygen atoms, 1 or 2 sulfur atoms or combinations of different hetero atoms. The heteroaryl residues can be bound at any position, for example on the 1-position, 2-position, 3-position, 4-position, 5-position, 6-position, 7-position or 8-position. (C₅-C₁₀)heteroaryl groups may be an (1) aromatic monocyclic or bicyclic ring system or (2) a bicyclic ring system wherein one ring is aromatic and the second ring is at least partially saturated.

Also included are the corresponding N-oxides, sulfoxides or sulfones of these compounds.

Suitable (C₅-C₁₀)heteroaryl groups are benzimidazolyl, benzofuryl, benzothienyl, azaindolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, chromanyl, chromenyl, naphthyridinyl, phthalazinyl, pyridoimidazolyl, pteridinyl, purynyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, furyl, furazanyl, thienyl, imidazolyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, triazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolinyl, , pyrrolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, tetrazolyl.

Pyridyl stands both for 2-, 3- and 4-pyridyl. Thienyl stands both for 2- and 3-thienyl. Furyl stands both for 2- and 3-furyl. Also included are the corresponding N-oxides of these compounds, for example, 1-oxy-2-, 3- or 4-pyridyl.

Substitutions in (C₅-C₁₀)heteroaryl residues can occur on free carbon atoms or on nitrogen atoms.

Preferred examples of (C₅-C₁₀)heteroaryl residues are benzofuryl, quinolinyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, triazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl and tetrazolyl.

A preferred (C₅-C₁₀)heteroaryl is a (C₅-C₆)heteroaryl group. Preferred (C₅-C₆)heteroaryl residues are furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, triazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, and pyridazinyl. Preferred examples of (C₅-C₆)heteroaryl residues are 2- or 3-thienyl, 2- or 3-furyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 1,2,3-triazol-1-, -4- or -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- or -5-yl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- or -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- or -5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2- or -5-yl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, 3- or 4-pyridazinyl, or pyrazinyl.

In residues R₃ to R₁₅ (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl residues are unsubstituted or, if not specified otherwise, optionally substituted one or more times, preferably one to three times, by a group independently selected from

halogen, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-(C₁-C₆)alkyl, C(O)-(C₆-C₁₀)aryl, C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆)alkyl, C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-NH(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, O-(C₁-C₆)alkyl, O-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)alkyl]₂, S-(C₁-C₆)alkyl, SO-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-N=CH-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)alkyl, N[(C₁-C₆)alkyl]₂, NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₆-C₁₀)aryl, NH-SO₂-(C₅-C₁₀)heteroaryl, NH-SO₂-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, O-(C₆-C₁₀)aryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

wherein said (C₆-C₁₀)aryl or (C₅-C₁₀)heteroaryl or (C₃-C₈)heterocycloalkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl may be substituted one to three times by a group independently selected from halogen, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl, N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SO₂CH₃, C(O)OH, C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-(C₆-C₁₀)aryl, or O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl;

or wherein (C₆-C₁₀)aryl is vicinally substituted by a O-(C₁-C₄)alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to;

10

and wherein aryl substituents of (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, cycloalkyl or (C₃-C₈)heterocycloalkyl groups may not be further substituted by an aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl containing group.

15 Preferred substituents for (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl groups are OH, (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl, O-phenyl, phenyl, C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, C(O)OH, C(O)-(C₁-C₄)alkyl, halogen, NO₂, SO₂NH₂, CN, SO₂-(C₁-C₄)alkyl, SO₂-N=CH-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)alkyl, NH₂, NH-C(O)-(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkyl-OH, C(O)N[(C₁-C₄)alkyl]₂, C(O)NH(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, N[(C₁-C₄)alkyl]₂, (C₁-C₄)alkylene-N[(C₁-C₄)alkyl]₂, (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₄)alkyl, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, wherein the (C₆-C₁₀)aryl may be further substituted one to three times, preferably once, by halogen, (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, or

20 may be vicinally substituted by a O-(C₁-C₄)alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to.

25

More preferred substituents for (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl are OH, halogen, CN, phenyl, O-phenyl, NH-C(O)-(C₁-C₄)alkyl, C(O)-(C₁-C₄)alkyl, C(O)-O(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl, CONH₂, SO₂-NH₂, SO₂-(C₁-C₄)alkyl or SO₂-N=CH-N[(C₁-C₄)alkyl]₂, (C₁-C₄)alkylene-phenyl, (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₄)alkyl or (C₅-C₆)heteroaryl, wherein the phenyl is unsubstituted or optionally substituted one to three times, preferably once, by OH, halogen, (C₁-C₄)alkyl or O-(C₁-C₄)alkyl.

Even more preferred substituents for (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl are OH, halogen, CN, phenyl, O-phenyl, NH-C(O)-(C₁-C₄)alkyl especially NH-C(O)-CH₃, C(O)-(C₁-C₄)alkyl especially C(O)-CH₃, C(O)-O(C₁-C₄)alkyl especially C(O)-OCH₃, (C₁-C₄)alkyl especially CH₃ or CF₃, O-(C₁-C₄)alkyl especially O-CH₃, CONH₂, SO₂-NH₂, SO₂-(C₁-C₄)alkyl especially SO₂-CH₃ or SO₂-CF₃; or SO₂-N=CH-N[(C₁-C₄)alkyl]₂ especially SO₂-N=CH-N[(CH₃)₂], wherein the phenyl is unsubstituted or optionally substituted one to three times, preferably once, by OH, halogen, (C₁-C₄)alkyl or O-(C₁-C₄)alkyl.

More especially preferred substituents for (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl groups are OH, CN, (C₁-C₄)alkyl especially CH₃ or CF₃, O(C₁-C₄)alkyl especially O-CH₃, halogen or phenyl, wherein the phenyl may be further substituted one to three times, preferably once, by OH, halogen, (C₁-C₄)alkyl especially CH₃ or CF₃, or O-(C₁-C₄)alkyl especially O-CH₃.

Most preferred substituents for (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl groups are OH, CN, halogen, (C₁-C₄)alkyl especially CH₃ or CF₃, O(C₁-C₄)alkyl especially O-CH₃, or halogen.

In monosubstituted phenyl groups the substituent can be located in the 2-position, the 3-position or the 4-position, with the 3-position and the 4-position being preferred. If a phenyl group carries two substituents, they can be located in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In phenyl groups carrying three

substituents the substituents can be located in 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position, or 3,4,5-position.

The above statements relating to phenyl groups correspondingly apply to divalent groups derived from phenyl groups, i.e. phenylene which can be unsubstituted or substituted 1,2-phenylene, 1,3-phenylene or 1,4-phenylene. The above statements also correspondingly apply to the aryl subgroup in arylalkylene groups. Examples of arylalkylene groups which can also be unsubstituted or substituted in the aryl subgroup as well as in the alkylene subgroup, are benzyl, 1-phenylethylene, 2-phenylethylene, 3-phenylpropylene, 4-phenylbutylene, 1-methyl-3-phenyl-propylene.

In residues R_3 to R_{15} an alkyl or alkylene is unsubstituted or, if not specified otherwise, optionally substituted one or more times by halogen. If substituted, alkyl or alkylene is preferably substituted one to three times by halogen selected from chloro or bromo but may be substituted by fluoro once or more, e.g. being perfluorinated. Preferably halogen is fluoro. Preferably alkylene is not halogenated. More preferred an alkyl or alkylene is not halogenated.

In residues R_3 to R_{15} alkyl or alkylene is unsubstituted or, if not specified otherwise, optionally substituted one or more times by a group selected independently from OH, OCH_3 , $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$ or $C(O)N(CH_3)_2$. If substituted, the number of substituents is preferably between 1, 2, 3 or 4, more preferably 1 or 2 with 1 being even more preferred. Preferably an alkylene is not substituted by one of these groups. More preferably an alkyl or alkylene is not substituted by one of these groups. Preferably alkyl or alkylene in R_3 , R_4 , R_5 , R_7 and R_8 are not substituted. In a further embodiment alkyl or alkylene in R_4 to R_{15} is not substituted by one of these groups.

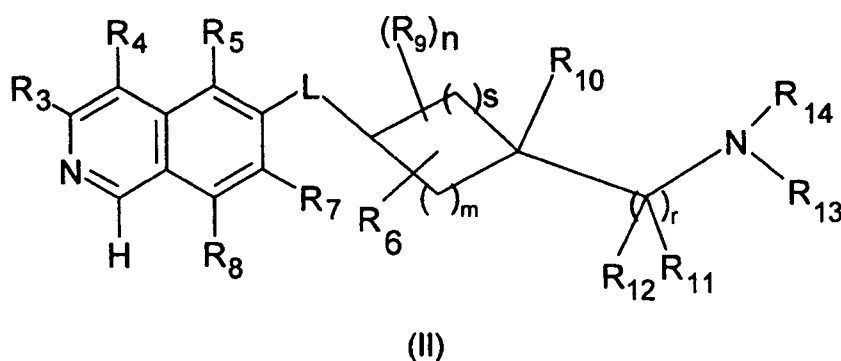
In residues R_3 to R_{15} cycloalkyl or heterocycloalkyl is unsubstituted or, if not specified otherwise, optionally substituted one or more times by (C_1-C_6) alkyl, halogen, OH, OCH_3 , $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$ or

C(O)N(CH₃)₂. If substituted, the number of substituents is preferably between 1, 2, 3 or 4, more preferably 1 or 2 with 1 being even more preferred. Preferably cycloalkyl or heterocycloalkyl in R₃ to R₉ are not substituted. In a further embodiment cycloalkyl or heterocycloalkyl in R₃ to R₁₅ are not substituted. In a preferred embodiment a
5 heterocycloalkyl is not substituted. In another embodiment cycloalkyl is not substituted.

The general and preferred substituents of (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl and (C₃-C₈)cycloalkyl groups as defined before may be combined with the general and preferred definitions of R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀,
10 R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, n, s, m, r, p and L as described in the following embodiments of a compound of formula (I).

The following embodiments of a compound of formula (I) do further characterize and are part of the present invention.

15 In one embodiment of a compound of formula (I) R₁ is H and the compound is characterized by the formula (II)

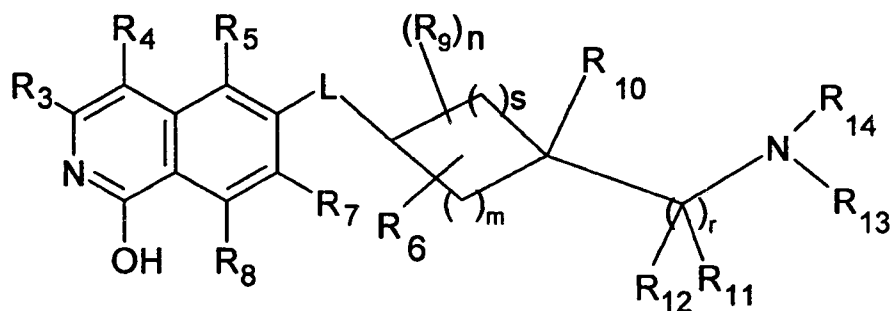


20

In another embodiment of the present invention R₁ is OH and the compound is characterized by the formula (IIIa)

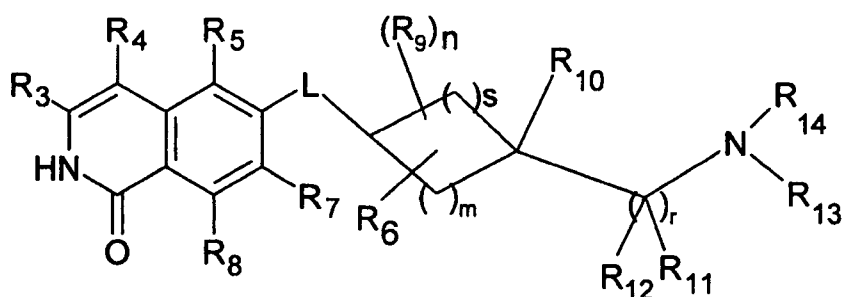
33

23



(IIIa)

- 5 The isoquinoline derivative of formula (I), wherein R_1 is OH, includes the corresponding tautomeric 1-isoquinolone derivative which is characterized by the formula (IIIb)

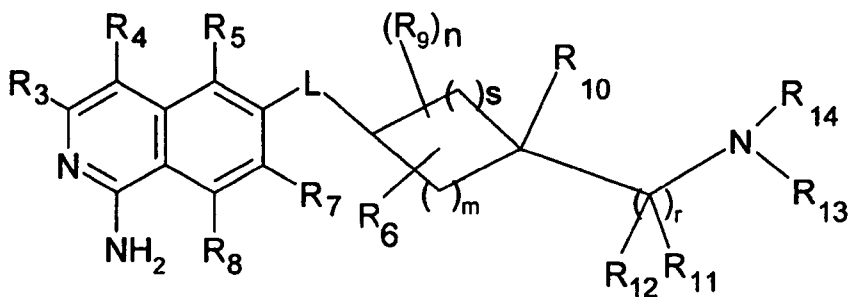


(IIIb)

This tautomeric form is also an embodiment of the present invention.

In a further embodiment R_1 is NH_2 and the compound is characterized by the formula

- 15 (IV)



(IV)

The following further embodiments equally refer to the compounds of formula (I), (II), (IIIa), (IIIb) and (IV).

In a preferred embodiment R_1 is H or OH; more preferably R_1 is OH.

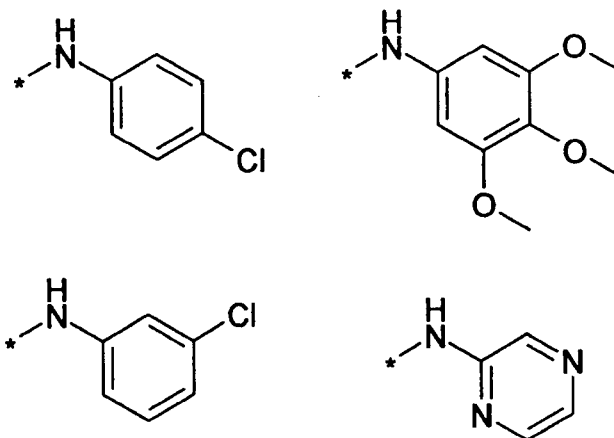
5

In one embodiment R_3 is preferably H, halogen, (C_1-C_6) alkyl, or $NH-R'$. In another more preferred embodiment R_3 is H, halogen, unsubstituted or substituted

$NH-(C_5-C_6)$ heteroaryl, unsubstituted or substituted $NH-(C_3-C_8)$ heterocycloalkyl or unsubstituted or substituted NH -phenyl. In a even more preferred embodiment R_3 is

10 unsubstituted or substituted $NH-(C_5-C_6)$ heteroaryl containing one or more N atoms, or unsubstituted or substituted NH -phenyl. In a most preferred embodiment R_3 is H.

Examples of NHR' substituents in R_3 are



The asterisk (*) denotes where the bond is connected to the C-atom of the ring.

15

In a preferred embodiment R_4 is H, halogen, (C_1-C_6) alkyl, or (C_1-C_2) alkenyl-phenyl.

In a more preferred embodiment R_4 is H, halogen or unsubstituted or substituted (C_1-C_4) alkyl or (C_1-C_2) alkenyl-phenyl, preferably unsubstituted (C_1-C_4) alkyl or (C_1-C_2) alkenyl-phenyl. Most preferred R_4 is H.

20

In a preferred embodiment R_5 is H, CN, halogen, unsubstituted or substituted (C_1-C_6) alkyl, unsubstituted or substituted (C_6-C_{10}) aryl, or unsubstituted or substituted (C_5-C_{10}) heteroaryl. Examples of R_5 are hydrogen, fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl,

ethyl, phenyl, thienyl or pyridyl, nitrile, (p-methoxy)-phenyl, N-aniline, cyclopropyl, tetrazol, 4-methoxy-aniline. In a more preferred embodiment (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl or (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted. In an even more preferred embodiment R₅ is H, halogen, methyl, ethyl, phenyl, thienyl, or pyridyl, more specifically H, halogen, methyl, or ethyl. Most preferred R₅ is H.

In a preferred embodiment R₇ is H, halogen, nitrile, unsubstituted or substituted (C₁-C₆)alkyl, unsubstituted or substituted O-(C₁-C₆)alkyl, or unsubstituted or substituted R'. In a more preferred embodiment R₇ is H, halogen, nitrile, unsubstituted or substituted (C₁-C₄)alkyl, unsubstituted or substituted O-(C₁-C₄)alkyl, unsubstituted or substituted phenyl, unsubstituted or substituted (C₅-C₆)heteroaryl, or unsubstituted or substituted (C₃-C₆)cycloalkyl. Preferably, (C₁-C₆)alkyl, phenyl or (C₅-C₆)heteroaryl are unsubstituted.

In an even more preferred embodiment R₇ is H, fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, methoxy, phenyl, nitrile, cyclopropyl, or thienyl. More preferably R₇ is H, fluoro, chloro, bromo, methyl or methoxy, in particular H or chloro. Most preferred R₇ is chloro.

In a preferred embodiment R₈ is H, Cl, F, methyl or ethyl. In a more preferred embodiment R₈ is H.

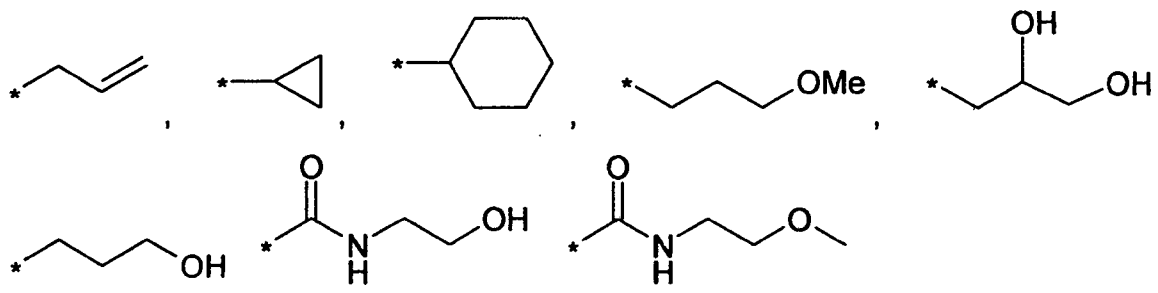
20

In a preferred embodiment R₉ is R', OH, halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-R', (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R', (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, C(O)NHR', C(O)-NH-(C₁-C₆)alkynyl, C(O)-NH(C₁-C₆)alkylene-R', or C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂; wherein alkyl, alkylene and R' are unsubstituted or substituted. In a more preferred embodiment R₉ is OH, halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-R', (C₂-C₆)alkenyl, C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, C(O)NHR', or C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, wherein alkyl, alkylene and R' are unsubstituted or substituted. More preferably R₉ is OH, halogen, (C₁-C₆)alkyl, C(O)OH, C(O)NH₂, or O-CH₃, wherein alkyl is unsubstituted or substituted. In an even

more preferred embodiment R_9 is unsubstituted or substituted (C₁-C₆)alkyl, preferably R_9 is unsubstituted (C₁-C₆)alkyl.

R_9 may be bound to any carbon atom of the ring including the position where the linker group L is bound.

As examples for these embodiments, R_9 is methyl, ethyl, propyl, isopropyl,



The asterisk (*) denotes where the bond is connected to the C-atom of the ring.

In a preferred embodiment R_{10} is

(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₈)heteroalkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)NH-(C₆-C₁₀)aryl, or

C(O)NH-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,

wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₈)heteroalkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl,

(C₁-C₆)alkylene, (C₆-C₁₀)aryl, or (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted or substituted.

In a more preferred embodiment R₁₀ is

(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₈)heteroalkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

5 (C₃-C₈)heterocycloalkyl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, or

(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

10 wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₈)heteroalkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₁-C₆)alkylene, (C₆-C₁₀)aryl, or (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted or substituted.

In a particularly preferred embodiment R₁₀ is

(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₈)heteroalkyl,

15 (C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₆)alkylene-phenyl, or

(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₆)heteroaryl,

20 (C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₆)heterocycloalkyl,

wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₈)heteroalkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₁-C₆)alkylene, phenyl, or (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted or substituted.

In an even more preferred embodiment R₁₀ is

25 (C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₈)heteroalkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₂)alkylene-phenyl,

(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₆)heterocycloalkyl, or

wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₈)heteroalkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl,

- 5 phenyl and (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted or substituted, preferably phenyl is unsubstituted or optionally substituted once or twice by a group selected independently of each other from halogen, (C₁-C₄)alkyl or O-(C₁-C₄)alkyl, wherein (C₁-C₄)alkyl may optionally be substituted by fluoro. In a particular embodiment (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₈)heteroalkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, phenyl and (C₅-
- 10 C₁₀)heteroaryl are unsubstituted.

In an even more preferred embodiment R₁₀ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopropylmethylene, isopropylloxymethylene, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or benzyl, cyclohexyl,

15 trifluoromethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, methoxy, ethoxy, ethoxymethyl, tetrahydropyranylmethylene, dioxo-tetrahydrothiopyranyl.

In a most preferred embodiment R₁₀ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopropylmethylene, isopropylloxymethylene, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or benzyl.

20

In a preferred embodiment R₁₁ is

H,

(C₁-C₆)alkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl, or

- 25 (C₅-C₆)heteroaryl, preferably H or (C₁-C₆)alkyl, wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, or (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted or substituted, preferably unsubstituted.

In a more preferred embodiment R₁₁ is H or (C₁-C₆)alkyl, wherein (C₁-C₆)alkyl is

- 30 unsubstituted or substituted, preferably unsubstituted. Most preferably R₁₁ is H.

In a preferred embodiment R_{12} is

(C_1 - C_6)alkyl, wherein optionally one or more hydrogen are substituted by fluoro;

(C_3 - C_8)cycloalkyl,

5 (C_5 - C_6)heteroaryl, or

(C_6 - C_{10})aryl, wherein (C_3 - C_8)cycloalkyl, (C_5 - C_{10})heteroaryl and (C_6 - C_{10})aryl are unsubstituted or substituted, preferably (C_3 - C_8)cycloalkyl, and (C_5 - C_6)heteroaryl are unsubstituted. Preferably (C_6 - C_{10})aryl is phenyl which is unsubstituted or optionally substituted once or twice by a group selected independently of each other from
10 halogen, (C_1 - C_4)alkyl or O-(C_1 - C_4)alkyl, wherein (C_1 - C_4)alkyl may optionally be substituted by fluoro.

In a preferred embodiment R_{12} is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, cyclopropyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, thiazolyl or phenyl.

15

In a further embodiment R_{11} and R_{12} , together with the carbon atom to which they are attached, form a (C_3 - C_8)cycloalkyl ring, which is unsubstituted or substituted, preferably unsubstituted.

20 In a further embodiment R_{11} and R_{12} , together with the carbon atom to which they are attached, form a (C_3 - C_8)heterocycloalkyl ring, which is unsubstituted or substituted.

Preferably the formed heterocyclyl group is oxetanyl, morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl or piperazinyl. More preferably the heterocyclyl group is morpholinyl or piperazinyl. The formed heterocycloalkyl group is preferably unsubstituted.

25

In one embodiment of a compound of formula (I) R_{13} and R_{14} are independently of each other

H,

R' ,

30 (C_1 - C_6)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-R',

(C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-O-R',

C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

5 C(O)NHR',

C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, wherein

R', (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₆)alkylene are unsubstituted or substituted.

10 In a further embodiment R₁₃ and R₁₄, together with the N-atom to which they are attached, form a (C₃-C₈)-heterocycloalkyl ring, which is unsubstituted or substituted. Preferably, a (C₃-C₈)-heterocycloalkyl is unsubstituted.

In a preferred embodiment of a compound of formula (I) R₁₃ and R₁₄ are independently of each other

15 H,

(C₁-C₆)alkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

20 (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,

(C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, or

R₁₃ and R₁₄, together with the N-atom to which they are attached, form a (C₃-C₈)

25 heterocycloalkyl group,

wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene, (C₅-C₁₀)heteroaryl,

(C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₆-C₁₀)aryl are unsubstituted or substituted.

Preferably the formed heterocyclyl group in R₁₃ and R₁₄ is morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl or piperazinyl. More preferably the heterocyclyl group is morpholinyl or piperazinyl.

- 5 In a more preferred embodiment of a compound of formula (I) R₁₃ is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, or (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl; and R₁₄ is
- H,
(C₁-C₆)alkyl,
- 10 (C₃-C₈)cycloalkyl,
(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,
(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,
(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,
C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,
- 15 (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, or
C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl.
- wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₆-C₁₀)aryl are unsubstituted or substituted.
- 20 In an even more preferred embodiment of a compound of formula (I)
R₁₃ is H or (C₁-C₆)alkyl; and
R₁₄ is
- H,
(C₁-C₆)alkyl,
- 25 (C₃-C₈)cycloalkyl,
(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,
(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,
(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,
(C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, or

(C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl.

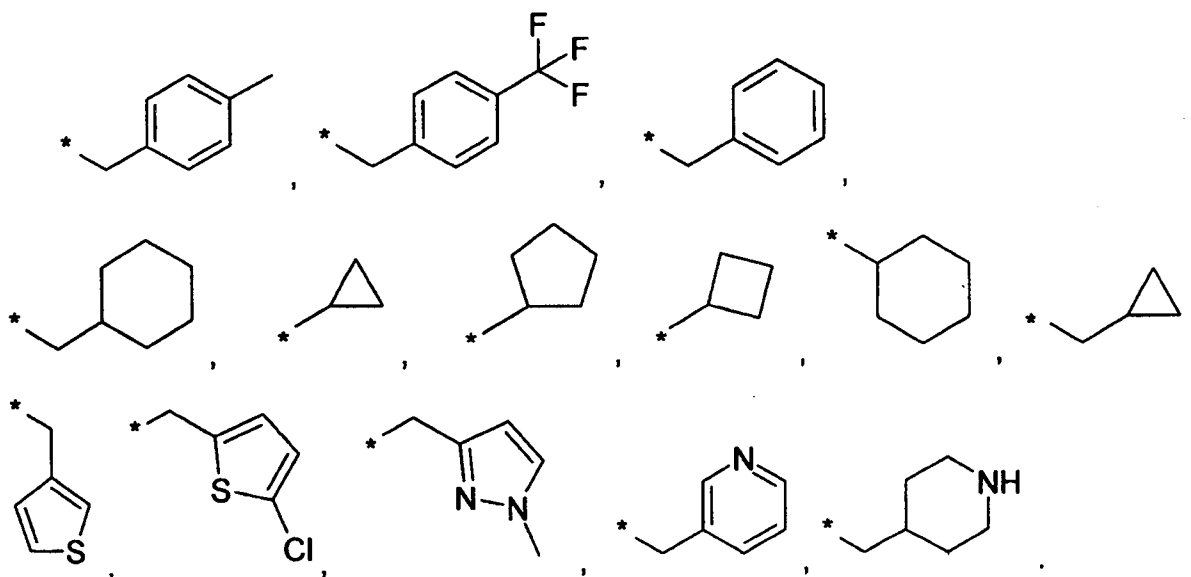
wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₆-C₁₀)aryl are unsubstituted or substituted.

- 5 More preferably R₁₃ is H, (C₁-C₆)alkyl and R₁₄ is H, (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl, wherein (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl are unsubstituted or substituted, preferably unsubstituted.

- 10 In a further embodiment R₁₃ is H and R₁₄ is H, (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl wherein (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl are unsubstituted.

Most preferred R₁₃ and R₁₄ are H.

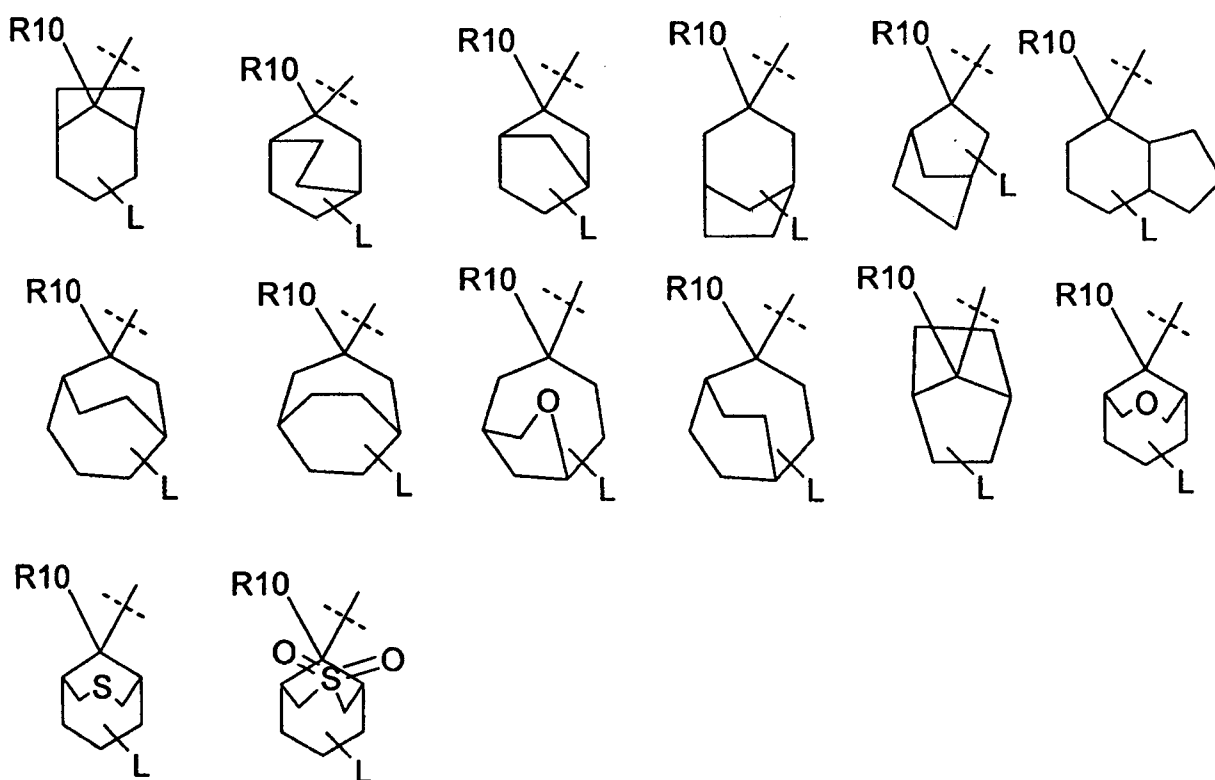
- 15 As examples for the before mentioned embodiments, R₁₃ or R₁₄ are, independently from each other, hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 3-methyl-butyl, 2-methyl-propyl, butyl, pentyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl or a substituent selected from the group consisting of



The asterisk (*) denotes where the bond is connected to the N-atom of the amine.

In one embodiment R_{15} is H or (C_1-C_6) alkyl, which is unsubstituted or optionally substituted, more preferably R_{15} is H or (C_1-C_4) alkyl, most preferably H. Preferably, the alkyl is unsubstituted.

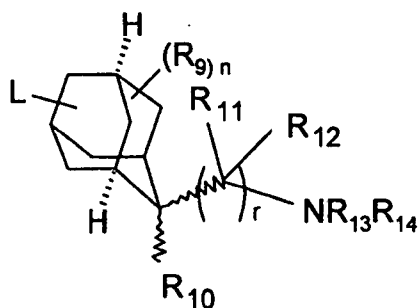
- 5 In one embodiment of a compound of formula (I) R_6 is absent or the bicyclus or the adamantane formed with R_6 is selected from the group of



(the bond with the dotted line indicates the position of the $-(CR_{11}R_{12})_rNR_{13}R_{14}$

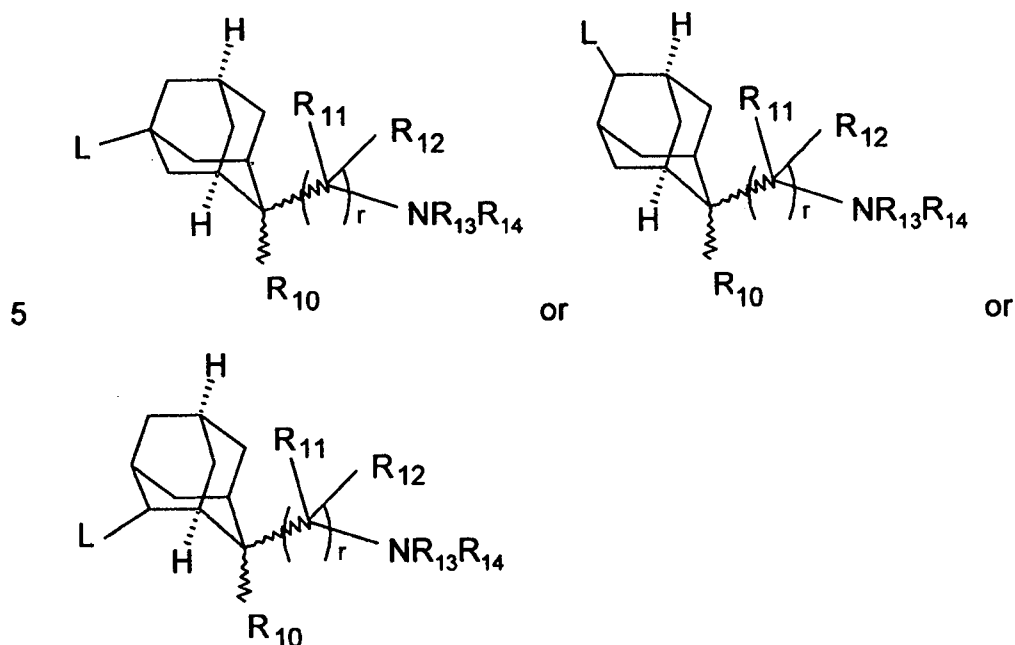
10 residue)

or

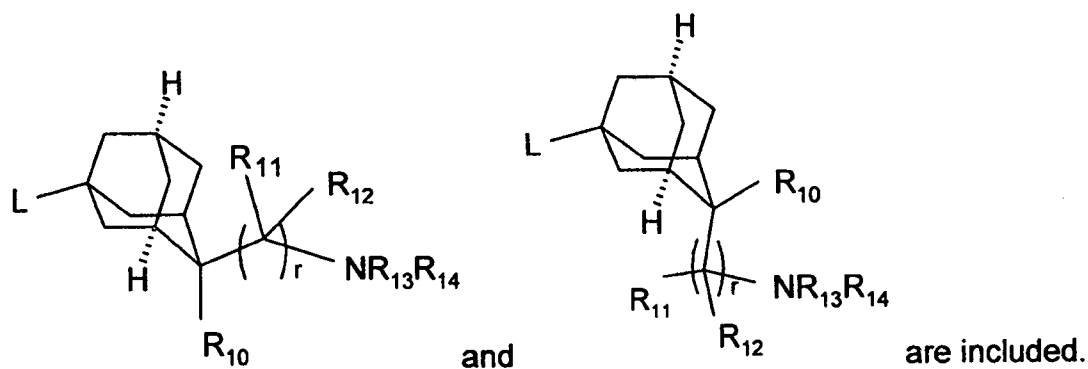


which is unsubstituted or optionally substituted by R_9 . Preferably, the bicyclus or adamantane is unsubstituted (n is 0) or substituted once (n is 1)

Preferably the adamantane has the following structure

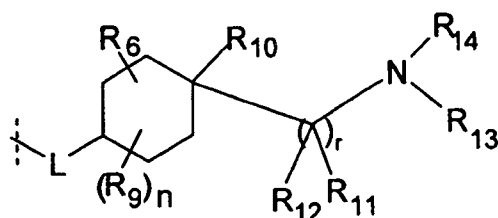


The cis and trans isomers in these adamantane residues such as for example in the structures



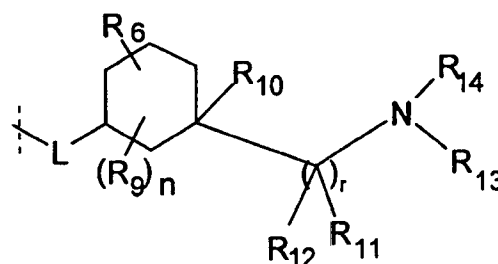
In one embodiment of a compound of formula (I) R_6 is absent, i.e. no bicyclus or adamantane is formed.

In one embodiment m is 2 and s is 2 resulting in a residue within a compound of formula (I) of the formula



in all their stereochemical forms.

In another embodiment m is 3 and s is 1 resulting in a residue within a compound of formula (I) of the formula



5

In a further embodiment m is 2 and s is 1. In still another embodiment m is 3 and s is 0. In yet another embodiment m is 4 and s is 0.

- 10 In one embodiment of a compound of formula (I) n is 0, 1, or 2. More preferred, n is 0 or 1. Most preferred n is 0.

In a preferred embodiment r is 1.

- 15 In another embodiment L is $O(CH_2)_p$. In a further embodiment L is $S(CH_2)_p$, $S(O)(CH_2)_p$ or $SO_2(CH_2)_p$. In another embodiment L is $NH(CH_2)_p$, $N[(C_1-C_6)alkyl](CH_2)_p$, $N[(C_3-C_6)cycloalkyl](CH_2)_p$, $N[(C_1-C_3)alkylene-aryl](CH_2)_p$ or $N[(C_1-C_3)alkylene-(C_5-C_6)heteroaryl](CH_2)_p$ with $NH(CH_2)_p$, $N(C_1-C_6)alkyl-(CH_2)_p$ being more preferred. A preferred $N(C_1-C_6)alkyl$ is $N(C_1-C_4)alkyl$, more preferably NCH_3 or
- 20 NCH_2CH_3 with NCH_3 being more preferred. In a preferred embodiment L is $O(CH_2)_p$. In another preferred embodiment L is $S(CH_2)_p$. In a further embodiment L is $NH(CH_2)_p$. Most preferred L is O , S or NH with O being especially preferred.

Preferably p is 0, 1, 2, or 3, more preferred 0 or 1, with 0 being most preferred;

More preferably, m is 2 and s is 2 and L is O, S or NH, preferably O.

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

5 selected from the group consisting of

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

10 6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

15 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-butyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

20 6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropoxymethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

25 6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-cyclobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclopentyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-cyclopentyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

30 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-benzyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

- 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-butyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-butyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
5 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-cyclo-propylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-
isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-
10 1-one,
6-[4-(1-Amino-2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-
isoquinolin-1-one,
6-[4-(Amino-thiazol-2-yl-methyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-
one, and
15 6-[4-(Amino-thiazol-5-yl-methyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-
one,
their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable
salts thereof.
- 20 In a further embodiment a compound is selected from the group consisting of
cis-6-[4-(1-amino-propyl)-4-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-
isoquinolin-1-one ,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
25 cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-
one,
30 their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or pharmaceutically acceptable salts
thereof.

In a further embodiment a compound is selected from the group consisting of

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-

5 isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

10 cis-6-[4-((S)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and

cis-6-[4-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

their tautometic forms and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

15

In a further embodiment a compound is selected from the group consisting of

cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-

20 one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-5,7-dimethyl-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

25 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

30 cis-6-[4-(1-Amino-3-methyl-butyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

- cis-6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-cyclohexyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 5 cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-
- 10 1-one,
- cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethoxymethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 15 cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-cyclopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-
- 20 isoquinolin-1-one
- cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,
- 25 cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-7-Chloro-6-[4-[1-(cyclopropylmethyl-amino)-propyl]-4-ethyl-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Benzylamino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 30 cis-7-Chloro-6-[4-ethyl-4-(1-isobutylamino-propyl)-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Butylamino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

- 6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (90),
5 cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-
10 isoquinoline-4-carbonitrile,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-amino-2-fluoro-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-
15 one,
6-[4-(1-amino-3-methoxy-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-amino-propyl)-4-(1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[3-(1-Amino-propyl)-3-propyl-cyclopentoxyl]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and
20 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-trifluoromethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

- In a further embodiment a compound is selected from the group consisting of
25 cis-1-[4-(5,7-Dimethyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-Ethyl-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-Ethyl-4-(7-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-Ethyl-4-(7-fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-Ethyl-4-(7-fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-ethylamine,
30 cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-ethylamine,
cis-1-[4-(7-Methyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-ethylamine,
cis-1-[4-(5-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-ethylamine,

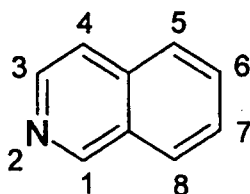
cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-isoquinolin-1-ylamine, and [4-(1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyl]-isoquinolin-6-yl-amine, and their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

In any embodiments of the present invention one or more or all of the groups contained in the compounds of formula (I) can independently of each other have any of the preferred, more preferred or most preferred definitions of the groups specified above or any one or some of the specific denotations which are comprised by the definitions of the groups and specified above, all combinations of preferred definitions, more preferred or most preferred and/or specific denotations being a subject of the present invention. Also with respect to all preferred embodiments the invention includes the compounds of the formula (I) in all stereoisomeric forms and mixtures of stereoisomeric forms in all ratios, and their pharmaceutically acceptable salts.

10
15

Isoquinoline substitution pattern is numbered according to IUPAC rules:



The terms isoquinolone and isoquinolinone are used synonymously.

20 All references to "compound(s) of formula (I)" herein refer to compound(s) of the formula (I), (II) (IIIa), (IIIb) and (IV) as described above, and their pharmaceutically acceptable salts, and/or to their stereoisomeric forms, polymorphs and solvates. Physiologically functional derivatives as described herein are also included.

25 Pharmaceutically acceptable salts of compounds of the formula (I) mean both their organic and inorganic salts as described in Remington's Pharmaceutical Sciences (17th edition, page 1418 (1985)). Because of the physical and chemical stability and the solubility, preference is given for acidic groups inter alia to sodium, potassium, calcium and ammonium salts; preference is given for basic groups inter alia to salts of

maleic acid, fumaric acid, succinic acid, malic acid, tartaric acid, methylsulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or of carboxylic acids or sulfonic acids, for example as hydrochlorides, hydrobromides, phosphates, sulfates, methanesulfonates, acetates, lactates, maleates, fumarates, malates, gluconates, and salts of amino acids, of natural bases or carboxylic acids. The preparation of pharmaceutically acceptable salts from compounds of the formula (I) which are capable of salt formation, including their stereoisomeric forms, takes place in a manner known per se. The compounds of the formula (I) form stable alkali metal, alkaline earth metal or optionally substituted ammonium salts with basic reagents such as hydroxides, carbonates, bicarbonates, alcoholates and ammonia or organic bases, for example trimethyl- or triethylamine, ethanolamine, diethanolamine or triethanolamine, trometamol or else basic amino acids, for example lysine, ornithine or arginine. Where the compounds of the formula (I) have basic groups, stable acid addition salts can also be prepared with strong acids. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention are salts of 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, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic, succinic, p-toluenesulfonic and tartaric acid. The hydrochloride salt is a preferred salt.

Salts with a pharmaceutically unacceptable anion such as, for example, trifluoroacetate likewise belong within the framework of the invention as useful intermediates for the preparation or purification of pharmaceutically acceptable salts and/or for use in nontherapeutic, for example in vitro, applications.

The present invention also includes physiologically functional derivatives of a compound of formula (I). A physiologically functional derivative as used herein refers to any physiologically tolerated derivative of a compound of the formula (I) of the invention, for example an N-oxide, which on administration to a mammal such as, for example, a human is able to form (directly or indirectly) a compound of the formula (I) or an active metabolite thereof.

Physiologically functional derivatives include prodrugs of the compounds of the invention, as described, for example, in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Such prodrugs can be metabolized in vivo to a compound of the invention.

5 These prodrugs may themselves be active or not.

The invention relates to compounds of the formula (I) in the form of their stereoisomeric forms, which include racemates, enantiomerically enriched mixtures, pure enantiomers and diastereomers and mixtures in any ratio thereof.

10 The compounds of the invention may also exist in various polymorphous forms, for example as amorphous and crystalline polymorphous forms. All polymorphous forms of the compounds of the invention belong within the framework of the invention and are a further aspect of the invention.

15 If radicals or substituents may occur more than once in the compounds of the formula (I), they may all, independently of one another, have the stated meaning and be identical or different.

The present invention also relates to the compounds of the formula (I) and/or their
20 pharmaceutically acceptable salts for use as pharmaceuticals (or medicaments), to the use of the compounds of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salts and/or their prodrugs for the production of pharmaceuticals for the treatment and/or prevention of diseases associated with Rho-kinase and/or Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase, i.e. for the treatment and/or
25 prevention of hypertension, pulmonary hypertension, ocular hypertension, retinopathy, and glaucoma, peripheral circulatory disorder, peripheral arterial occlusive disease (PAOD), coronary heart disease, angina pectoris, heart hypertrophy, heart failure, ischemic diseases, ischemic organ failure (end organ damage), fibroid lung, fibroid liver, liver failure, nephropathy, including hypertension-induced, non-hypertension-
30 induced, and diabetic nephropathies, renal failure, fibroid kidney, renal glomerulosclerosis, organ hypertrophy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome, thrombotic disorders, stroke, cerebral

vasospasm, cerebral ischemia, pain, e.g. neuropathic pain, neuronal degeneration, spinal cord injury, Alzheimer's disease, premature birth, erectile dysfunction, endocrine dysfunctions, arteriosclerosis, prostatic hypertrophy, diabetes and complications of diabetes, metabolic syndrome, blood vessel restenosis, atherosclerosis, inflammation, autoimmune diseases, AIDS, osteopathy such as osteoporosis, infection of digestive tracts with bacteria, sepsis, cancer development and progression, e.g. cancers of the breast, colon, prostate, ovaries, brain and lung and their metastases.

In a further embodiment the invention also relates to the use of a compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment and/or prevention of hypertension, pulmonary hypertension, fibroid liver, liver failure, nephropathy, renal failure, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cerebral vasospasm, pain, spinal cord injury, erectile dysfunction, blood vessel restenosis, or cancer development and progression.

15

In a further embodiment the invention relates to the use of a compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof for curative approaches associated with stem cell or induced pluripotent stem cell treatment, improvement of recognition or for the treatment or prevention of fibroid heart, depression, epilepsy, renal papillary necrosis, tubulo-interstitial dysfunction, multiple sclerosis, vessel stenosis for example carotid stenosis or lipid disorders.

20

The present invention furthermore relates to pharmaceutical preparations (or pharmaceutical compositions) which contain an effective amount of at least one compound of the formula (I) and/or its pharmaceutically acceptable salts and a pharmaceutically acceptable carrier, i. e. one or more pharmaceutically acceptable carrier substances (or vehicles) and/or additives (or excipients).

25

The pharmaceuticals can be administered orally, for example in the form of pills, tablets, lacquered tablets, coated tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, solutions, syrups, emulsions, suspensions or aerosol mixtures. Administration, however, can also be carried out rectally, for example in the form of suppositories, or parenterally, for example intravenously, intramuscularly or subcutaneously, in the form

30

of injection solutions or infusion solutions, microcapsules, implants or rods, or percutaneously or topically, for example in the form of ointments, solutions or tinctures, or in other ways, for example in the form of aerosols or nasal sprays.

- 5 The pharmaceutical preparations according to the invention are prepared in a manner known per se and familiar to one skilled in the art, pharmaceutically acceptable inert inorganic and/or organic carrier substances and/or additives being used in addition to the compound(s) of the formula (I) and/or its (their) pharmaceutically acceptable salts and/or its (their) prodrugs. For the production of pills, tablets, coated tablets and hard
- 10 gelatin capsules it is possible to use, for example, lactose, corn starch or derivatives thereof, talc, stearic acid or its salts, etc. Carrier substances for soft gelatin capsules and suppositories are, for example, fats, waxes, semisolid and liquid polyols, natural or hardened oils, etc. Suitable carrier substances for the production of solutions, for example injection solutions, or of emulsions or syrups are, for example, water, saline,
- 15 alcohols, glycerol, polyols, sucrose, invert sugar, glucose, vegetable oils, etc. Suitable carrier substances for microcapsules, implants or rods are, for example, copolymers of glycolic acid and lactic acid. The pharmaceutical preparations normally contain about 0.5 to about 90 % by weight of the compounds of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salts and/or their prodrugs. The amount of the active
- 20 ingredient of the formula (I) and/or its pharmaceutically acceptable salts and/or its prodrugs in the pharmaceutical preparations normally is from about 0.5 to about 1000 mg, preferably from about 1 to about 500 mg.

- 25 In addition to the active ingredients of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salts and to carrier substances, the pharmaceutical preparations can contain one or more additives such as, for example, fillers, disintegrants, binders, lubricants, wetting agents, stabilizers, emulsifiers, preservatives, sweeteners, colorants, flavorings, aromatizers, thickeners, diluents, buffer substances, solvents, solubilizers, agents for achieving a depot effect, salts for altering the osmotic pressure,
- 30 coating agents or antioxidants. They can also contain two or more compounds of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salts. In case a pharmaceutical preparation contains two or more compounds of the formula (I) the selection of the

individual compounds can aim at a specific overall pharmacological profile of the pharmaceutical preparation. For example, a highly potent compound with a shorter duration of action may be combined with a long-acting compound of lower potency. The flexibility permitted with respect to the choice of substituents in the compounds of the formula (I) allows a great deal of control over the biological and physico-chemical properties of the compounds and thus allows the selection of such desired compounds. Furthermore, in addition to at least one compound of the formula (I) and/or its pharmaceutically acceptable salts, the pharmaceutical preparations can also contain one or more other therapeutically or prophylactically active ingredients.

When using the compounds of the formula (I) the dose can vary within wide limits and, as is customary and is known to the physician, is to be suited to the individual conditions in each individual case. It depends, for example, on the specific compound employed, on the nature and severity of the disease to be treated, on the mode and the schedule of administration, or on whether an acute or chronic condition is treated or whether prophylaxis is carried out. An appropriate dosage can be established using clinical approaches well known in the medical art. In general, the daily dose for achieving the desired results in an adult weighing about 75 kg is from about 0.01 to about 100 mg/kg, preferably from about 0.1 to about 50 mg/kg, in particular from about 0.1 to about 10 mg/kg, (in each case in mg per kg of body weight). The daily dose can be divided, in particular in the case of the administration of relatively large amounts, into several, for example 2, 3 or 4, part administrations. As usual, depending on individual behavior it may be necessary to deviate upwards or downwards from the daily dose indicated.

Furthermore, the compounds of the formula (I) can be used as synthesis intermediates for the preparation of other compounds, in particular of other pharmaceutical active ingredients, which are obtainable from the compounds of the formula I, for example by introduction of substituents or modification of functional groups.

Compounds of formula (I) may be made in the following manner:

Compounds of the general formula (I) can be assembled from a suitably substituted isoquinoline moiety and a suitably substituted cycloalkyl amine moiety.

Isoquinolines and isoquinolones like (i) or (ii), bearing a useful residue for coupling in 6-position, can be obtained by a wide variety of methods, for example reviewed in

- 5 Alvarez et al. Science of Synthesis 2005, 15, 661-838 and 839-906 and references cited therein. Isoquinolines can also be converted to isoquinolones by methods described in the literature e.g. WO 2007/012421 or WO 2007/012422, like conversion of a suitable isoquinoline into the corresponding N-oxide with an oxidating agent like hydrogen peroxide or metachloro perbenzoic acid and subsequent conversion into the
- 10 corresponding 1-chloro derivative by a chlorinating agent like phosphorous oxychloride, followed by displacement of the chlorine by an alcohol under basic condition like sodium methoxide in methanol or conversion into the corresponding 2H-isoquinolone by for example treatment with ammonium acetate in acetic acid at elevated temperature. Also the N-oxide can be directly converted into the
- 15 corresponding 1-alkoxy derivative by reacting it with a suitable chloroformate in an alcoholic solvent like methanol in presence of a base like triethylamine. It is understood, that the hydroxyl-group in 6-position of (ii) can be liberated at a suitable stage of the synthesis e.g. from treatment of a corresponding 6-methoxy derivative with lewis acids like aluminium chloride or boron tribromide. It is furthermore
- 20 understood, that 2H-isoquinolones can be converted into suitably protected 1-alkoxy isoquinolones by a variety of methods e.g. treatment of the corresponding 2H-isoquinolones with alkylating agents like benzyl bromide or methyl iodide in the presence of a suitable base like silver carbonate or triethyl amine in a suitable solvent like toluene or THF, or conversion of the said 2H-isoquinolones into their 1-chloro
- 25 derivatives by treatment with a chlorinating agent like phosphorous oxychloride, followed by displacement of the chlorine by an alcohol e.g. under basic conditions like sodium methoxide in methanol. It is understood, that residues R₃, R₄, R₅, R₇, and/or R₈ can either be incorporated in the starting materials for the synthesis of the respective isoquinoline or isoquinolone or can be introduced at a suitable later stage e.g. by
- 30 halogenation like bromination or chlorination and subsequent replacement of said halogen by methods well preceded in the literature like for example Suzuki or

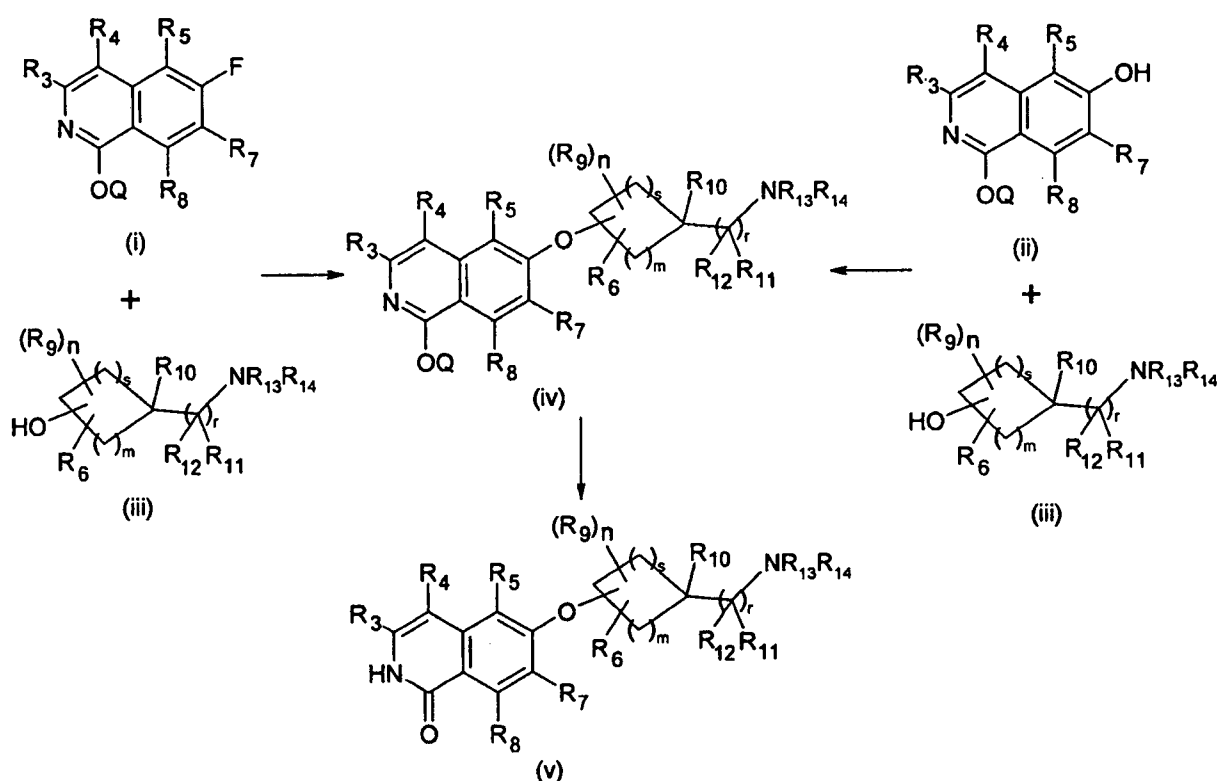
Hartwig Buchwald couplings using appropriate catalysts and coupling partners like boronic acids, amines or anilines.

One possible synthesis for a cycloalkyl amine substituted isoquinolinone with L=O (v)

5 is described below in an exemplary fashion, but does not limit the present invention.

The cycloalkyl amine substituted isoquinolinones (for example compound v) can be synthesized via a variety of methods. The following general scheme 1 illustrates some of the possible ways to access the isoquinolinones, but does not limit the present invention.

10



Scheme 1

6-Fluoro-isoquinolones (i), for example substituted by R₃, R₄, R₅, R₇, and/or R₈ being
 15 for instance independently from each other substituents like hydrogen, alkyl, alkoxy or
 halide, can be reacted with suitable R₁₃ / R₁₄ substituted amino alcohols wherein R₁₃ /
 R₁₄ are independently from each other for example hydrogen, alkyl or a protecting
 group like for example Boc or Cbz in the presence of base such as DBU, cesium
 carbonate, or sodium hydride at temperatures ranging from ambient to 100 °C to give

the corresponding derivatives (iv). Optionally, this conversion can already be performed at earlier stages of the synthesis (e.g. by reacting a suitable intermediate). It is understood, that this may require in case of unprotected isoquinolones protection on the nitrogen or oxygen of the isoquinolone moiety by suitable methods, like reaction with suitably substituted alkyl or benzyl halides in the presence of base.

Alternatively, the amino alcohols can be coupled to 6-hydroxy-isoquinolones, such as (ii), under inversion of the hydroxyl bearing carbon center of compounds like (iii), either protected with a suitable protecting group Q or unprotected, via a Mitsunobu reaction using triphenylphosphine and dialkylazodicarboxylates such as diethylazodicarboxylate or diisopropylazodicarboxylate in a suitable solvent like tetrahydrofuran, or toluene.

The products like (iv) obtained via these methods can then either be liberated to give compounds of type (v) or, if a suitable amino functionality is present, be reacted with suitable aldehydes or ketones in the presence of a reducing agent like sodium triacetoxy borohydride, sodium borohydride or sodium cyanoborohydride in a suitable solvent and in the presence of a water withdrawing agent like molecular sieves or a suitable ortho ester. This amino group may have to be liberated in an initial step, like for example acidic removal of Boc-groups. Furthermore an amino group can be acylated by reacting it with a suitable acid chloride in the presence of a base like triethyl amine or Hünig's base or by reacting it with a suitable carboxylic acid in the presence of a base like triethylamine or Hünig's base and a coupling reagent like EDC, PyBOP or TOTU.

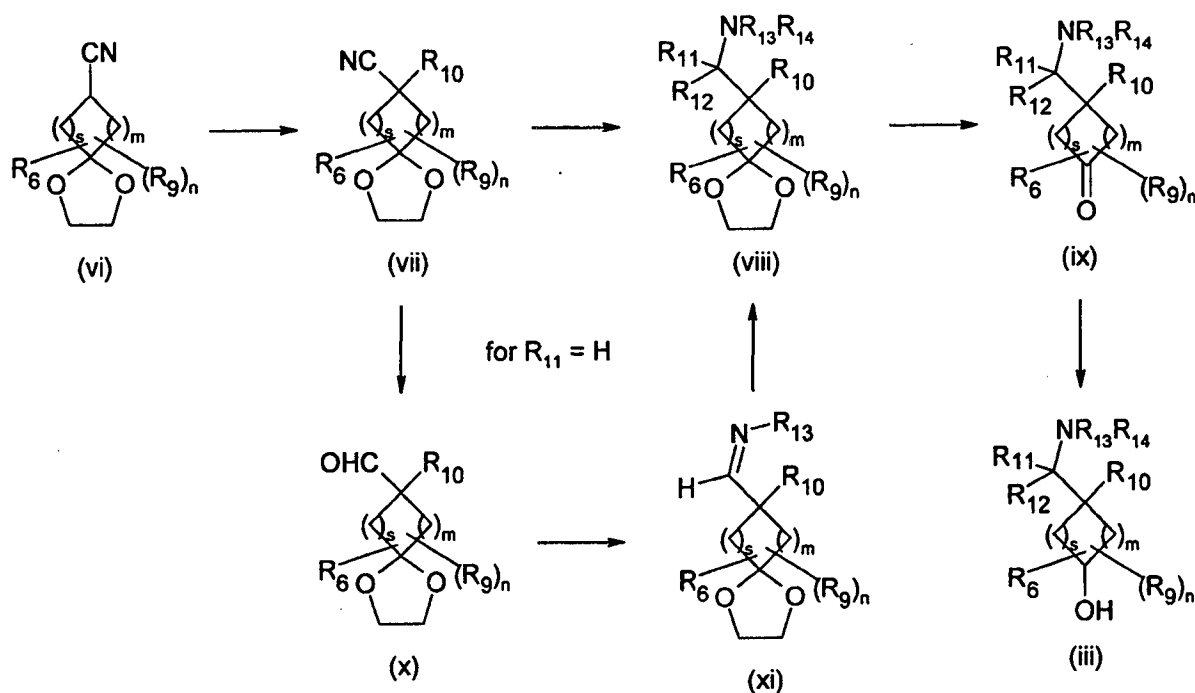
In case of use of protected isoquinolones, cleavage of the used protection groups is required to liberate the desired isoquinolone (v). This liberation, however, can be performed before or after the reductive amination step, depending on the nature of the used aldehyde / ketone and the protection group used.

Isoquinolone derivatives like (v) can be obtained as free bases or as various salts like for example hydrochlorides, hydrobromides, phosphates, trifluoroacetates, sulfates or fumarates. The salts obtained can be converted into the corresponding free base by either subjecting them to ion exchange chromatography or for example by alkaline aqueous treatment and subsequent extraction with suitable organic solvents like for example methyl tert. butyl ether, chloroform, ethyl acetate or isopropanol / dichloromethane mixtures and subsequent evaporation to dryness.

The cycloalkyl amine moieties like for example (iii) can be synthesized via a variety of methods. The following general schemes illustrate some of the possible ways to access the amines, but do not limit the present invention. It is within the abilities of a person skilled in the art to replace the exemplary compounds shown in the schemes and exemplary reagent given in the text by appropriate alternative compounds or reagents or to omit or add synthetic steps when appropriate.

The synthesis of an cycloalkyl aminoalcohol (iii) is described exemplary in schemes 2 and 3 but does not limit the scope of substituents in the present invention.

A cycloalkyl amine moiety (iii) with a secondary or tertiary amine subunit can for example be accessed starting from a suitably substituted cycloalkylnitrile (vi), which can be substituted with functionalities as alkyl, alkoxy, or acetals. The nitrile can get functionalized in alpha-position by reaction with suitable electrophiles (for example alkyl halides, cycloalkyl p-toluenesulfonates, alkoxy halides or aldehydes) using an appropriate base like lithium hexamethyldisilazide, lithium diisopropylamide or metal hydrides in inert solvents like tetrahydrofuran, toluene or heptane.



Scheme 2

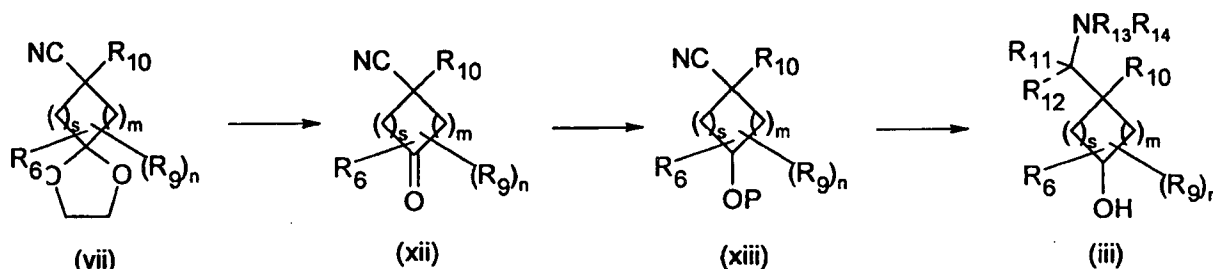
The functionalized nitrile (vii) can then be directly reacted with suitable nucleophiles for the introduction of functional groups R_{11} and R_{12} , for example lithium organyls or Grignard reagents to give compounds like (viii). A suitable protecting group like t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl may or may not be attached after this step
5 depending on the nature of the starting nitrile and the complexity of the reactions to follow. For $R_{11} = R_{12}$, lithium organyls can be used as nucleophiles activated by addition of lewis acids like titanium isopropoxylate and cerium chloride.

For R_{11} is H, the intermediate imine formed on addition of the nucleophiles can be isolated and reduced by suitable reductive agents like cyanoborohydrides or

10 borohydrides in solvents such as tetrahydrofuran or alcohols. Alternatively, the nitrile (vii) can be reduced to the aldehyde (x) by suitable hydride donor reagents like diisobutylaluminiumhydride in cold organic solvents such as diethylether or toluene and converted to appropriate imines (xi) like benzylimines or N-tert-butanesulfinyl imines via a lewis acid catalysed reaction with suitably functionalized amines. These

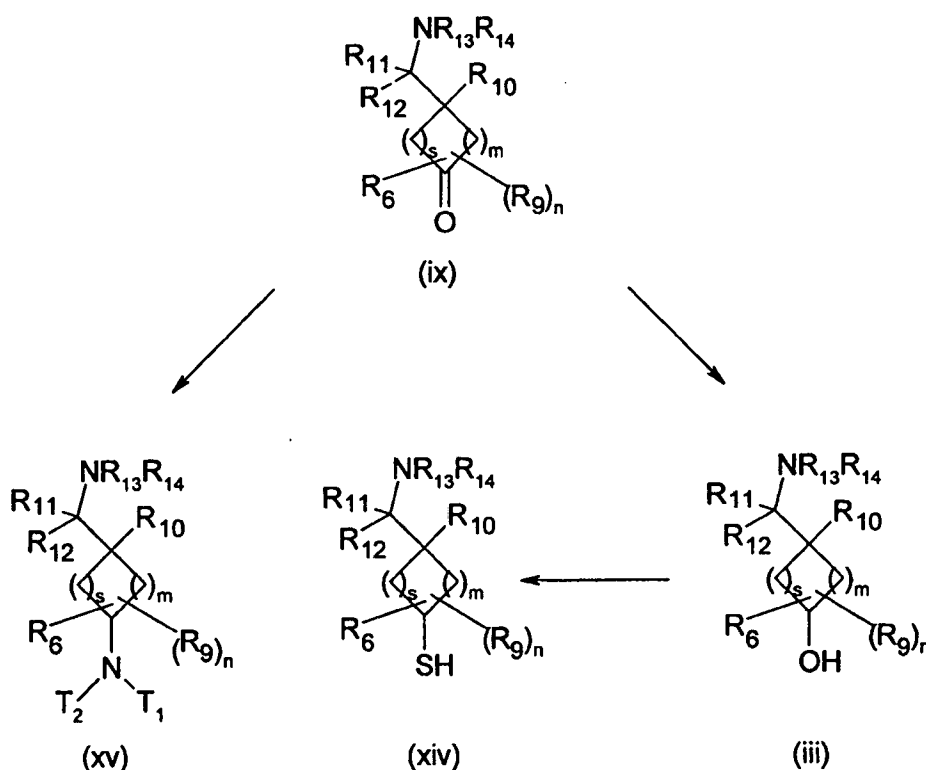
15 imines (xi) can then be reacted with suitable nucleophilic reagents like lithium organyls, Grignard reagents or trimethylsilanes in combination with tetraalkyl fluorides to introduce a variety of substituents like alkyl, cycloalkyl or heterocyclyl groups. The keto functionality can then be liberated by methods known to the person skilled in art, for example by treatment with aqueous acids like acetic acid or hydrochloric acid in
20 acetone mixtures, and subsequently reduced to the corresponding alcohols (iii), generally as cis/trans mixtures, by suitable reducing agents like borohydrides in alcohols, tetrahydrofuran or toluene at deep temperatures.

This liberation, however, can also be performed after the nitrile functionalization step (Scheme 3), depending on the nature of the used nitrile and the substitution pattern. If
25 the ketone is reduced before the nitrile gets functionalized, generally only one isomer (cis or trans) is obtained in high selectivity. For the conversion of nitriles from type (xiii) to the amines (iii) the use of a suitable protecting group on the alcohol functionality may prove beneficial. Suitable protecting groups are known to the person skilled in art and may be ethers, like tetrahydropyrane, methoxymethyl or silyl ethers.



Scheme 3

To obtain cycloalkyl amino moieties other than cycloalkyl aminoalcohols, various methods can be applied. The following general scheme (scheme 4) illustrates some of the possible ways to access these amines, but do not limit the present invention.



Scheme 4

For instance, the hydroxy functionality of a compound (iii) can be converted to a thiol via a Mitsunobu reaction using thioacetate and subsequent basic cleavage with a suitable base, leading to amino moieties of type (xiv). These thiols can – after coupling to suitable isoquinolinones under useful reaction conditions like for example in a similar fashion as described above in scheme 1 for the coupling of (iii) – then be used to obtain compounds of formula (I) with the linker unit L = S – or optionally be oxidized via

63

methods known to the person skilled in the art to the corresponding sulfoxides and sulfones (for obtaining compounds of formula (I) with the linker unit $L = SO$ and SO_2).

The corresponding amines can be accessed via a reductive amination step starting from ketones such as compound (ix or xii) using suitable amines in the presence of a
5 reducing agent like sodium triacetoxo borohydride, sodium borohydride or sodium cyanoborohydride in the presence of a water withdrawing agent like molecular sieves or a suitable ortho ester.

In general, protective groups that may still be present in the products obtained in the coupling reaction are then removed by standard procedures. For example, tert-butyl
10 protecting groups, in particular a tert-butoxycarbonyl group which is a protection form of an amino group, can be deprotected, i. e. converted into the amino group, by treatment with trifluoroacetic acid. As already explained, after the coupling reaction also functional groups can be generated from suitable precursor groups. In addition, a
conversion into a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug of a compound of the
15 formula (I) can then be carried out by known processes.

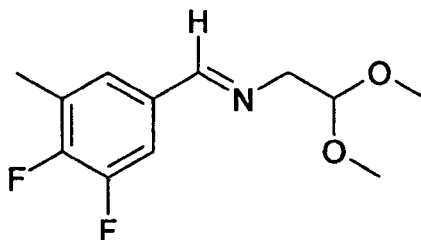
In general, a reaction mixture containing a final compound of the formula (I) or an intermediate is worked up and, if desired, the product is then purified by customary
20 processes known to those skilled in the art. For example, a synthesized compound can be purified using well known methods such as crystallization, chromatography or reverse phase-high performance liquid chromatography (RP-HPLC) or other methods of separation based, for example, on the size, charge or hydrophobicity of the compound. Similarly, well known methods such as NMR, IR and mass spectrometry (MS) can be used for characterizing a compound of the invention.

25 Examples

The following examples illustrate the various embodiments of the present invention and are part of the present invention. Cis and trans nomenclature in the title of the
respective compounds refer to the relative configuration of the $- [CR_{11}R_{12}]_rNR_{13}R_{14}$
30 residue and the L-residue at the cycloalkyl ring. This convention is maintained for the respective precursors.

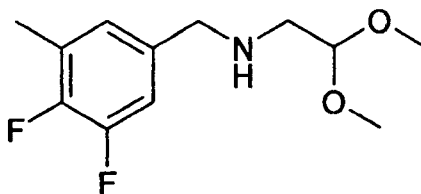
6,7-difluoro-5-methyl-isoquinoline (25)

a) [1-(3,4-Difluoro-2-methylphenyl)-methylidene]-2,2-dimethoxyamine (22)



- 5 3,4-difluoro-2-methylbenzaldehyde (26.0 g, 166 mmol) was dissolved in toluene (182 mL) and reacted with 2-aminoacetaldehyde dimethylacetal (19.3 g, 183.2 mmol) and toluene sulphonic acid (3.2 g) for 2 hours in a Dean-Stark apparatus. The solution was allowed to cool down, extracted with saturated sodium bicarbonate solution, water and brine, dried over sodium sulphate and evaporated to dryness to give 40.4 g of a dark
- 10 yellow oil which was used without further purification.

b) 3,4-Difluoro-2-methylbenzyl-2,2-dimethoxyethylamine (23)

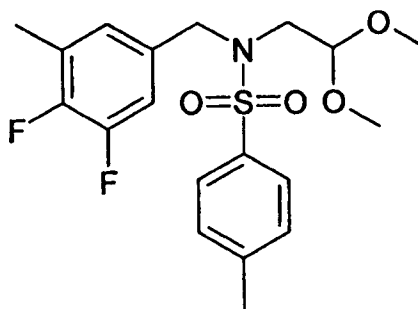


- 15 [1-(3,4-Difluoro-2-methylphenyl)-methylidene]-2,2-dimethoxyamine (22, 40.4 g) was dissolved in ethanol (225 mL). Sodium borohydride (4.8 g, 124 mmol) was added portionwise. Stirring was continued overnight. For workup, acetic acid was added until no gas evolution could be observed. Then the solution was evaporated to dryness, taken up in dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate solution and twice with water. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium
- 20 sulphate and evaporated to dryness. The crude product obtained (37.8 g) was used without purification.

c) N-(3,4-Difluoro-2-methylbenzyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylphenylsulphonylamine (24)

55

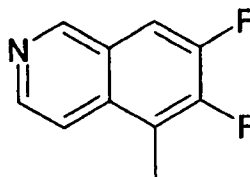
65



3,4-Difluoro-2-methylbenzyl-2,2-dimethoxyethylamine (23, 37.8 g) was dissolved in dichloromethane (100 mL). Pyridine (42 mL) was added. At 0 °C a solution of p-toluenesulphonyl chloride (36.8 g, 193 mmol) in dichloromethane was added dropwise.

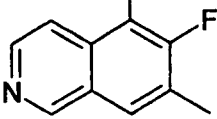
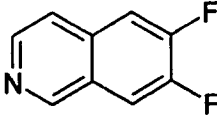
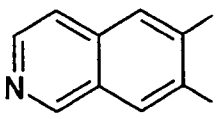
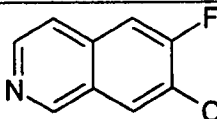
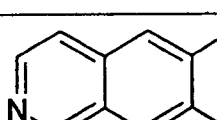
- 5 The reaction was allowed to warm to room temperature and stirring continued until the conversion was complete. For workup, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (100 mL) and extracted twice with 1.5M hydrochloric acid, twice with sodium bicarbonate solution and once with brine. The organic layer was dried over magnesium sulphate, evaporated to dryness to give crude product as an orange oil
- 10 (68.3 g). This was used without further purification.

d) 6,7-difluoro-5-methyl-isoquinoline (25)



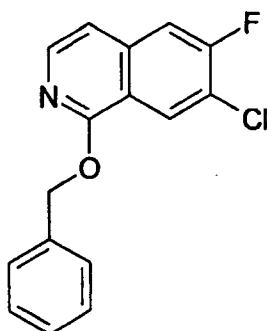
- Aluminium trichloride (111.7 g, 838 mmol) was suspended in dichloromethane (250 mL) at 0 °C. A solution of N-(3,4-difluoro-2-methylbenzyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylphenyl-sulphonylamine (24, 68.3 g) in dichloromethane (250 mL) was added.
- 15 The reaction mixture was heated at 50 °C for 2 hours, before being cooled to 0 °C and poured on ice. The organic layer was separated, and the aqueous layer extracted twice more with dichloromethane/isopropanol (3:1). The combined organic phase was
- 20 extracted twice with saturated sodium bicarbonate solution and dried over magnesium sulphate, before filtration and evaporation gave 63.5 g of crude dark brown semi-solid product. This was purified by chromatography on silica gel. Elution with ethyl acetate/heptane (5%:95% to 35%:65%) gave 11.3 g of the title compound 25 as a tan-coloured solid. R_f = 0.86min (Method G). Detected mass: 180.1 (M+H⁺).

The following isoquinolines were synthesized from the respective benzaldehydes in a similar fashion as described for 25.

Com- pound	Starting compound	Product	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Meth -od
26	3,5-dimethyl-4-fluoro-benzaldehyde		5,7-dimethyl-6-fluoro-isoquinoline	176.1	1.06	G
27	3,4-difluoro-benzaldehyde		6,7-difluoro-isoquinoline	166.1	1.07	C
28	3-bromo-4-fluoro-benzaldehyde		7-bromo-6-fluoro-isoquinoline	226.0 228.3	0.91	J
29	4-fluoro-3-methoxy-benzaldehyde		6-fluoro-7-methoxy-isoquinoline	178.1	0.90	G
30	4-fluoro-3-methyl-benzaldehyde		6-fluoro-7-methyl-isoquinoline	161.9	0.90	G

5

1-Benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1)

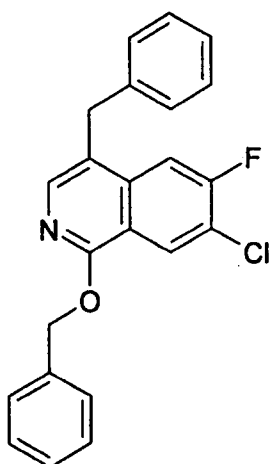


6A

7-Chloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (prepared according to WO 2007/012422; 52.2 g) was dissolved in THF (1 L). After addition of silver carbonate (145.5 g) and benzyl bromide (40.6 mL), the mixture was stirred at room temperature overnight. Another 6.2 mL of benzyl bromide were added and the mixture was stirred at 70 °C for 2 h. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was diluted by addition of 1 L of ethyl acetate and filtered over celite. The filter cake was washed thoroughly, the organic layer was evaporated and subjected to silica gel chromatography (n-heptanes: methyl tert. butyl ether) to give 27.8 g of the title compound 1. $R_t = 3.73$ min (Method A). Detected mass: 288.1 ($M+H^+$).

10

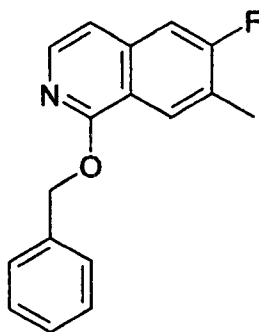
1-Benzyloxy-4-benzyl-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (2)



As a side product of the preparation of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1), 8.45 g of 1-benzyloxy-4-benzyl-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline could be isolated by silica gel chromatography. $R_t = 4.04$ min (Method A). Detected mass: 378.1 ($M+H^+$).

15

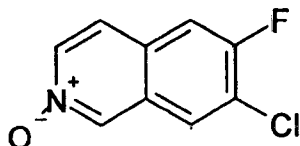
1-Benzyloxy-7-methyl-6-fluoro-isoquinoline (3)



1-Benzyloxy-7-methyl-6-fluoro-isoquinoline (3) has been prepared according to the procedure described for the synthesis of 1 starting from 7-methyl-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (prepared according to the protocol described in WO 2007/012421 or WO 2007/012422). $R_t = 4.00$ min (Method A). Detected mass: 268.1 ($M+H^+$).

5

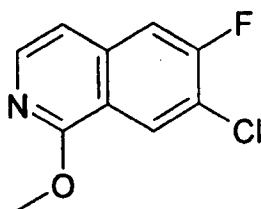
7-Chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (31)



50 g of 7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (prepared according to WO 2007/012422) were dissolved in dichloromethane and cooled to 5 °C. 69.6 g of m-chloro-perbenzoic acid (70%) were added portionwise. The mixture was stirred at room temperature. When conversion was complete, the mixture was diluted with 1.5 L of dichloromethane and extracted three times with saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried over sodium sulphate and evaporated to dryness to give 47.6 g of the desired product 31. $R_t = 0.98$ min (Method D). Detected mass: 198.1 ($M+H^+$).

15

7-Chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (4)

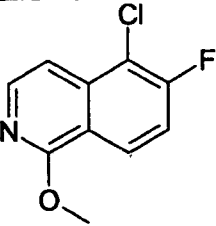
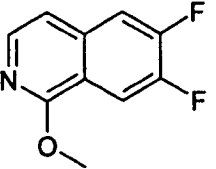
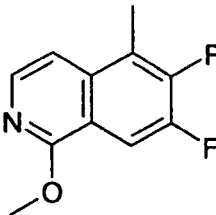
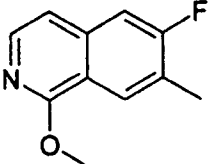
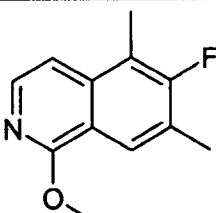
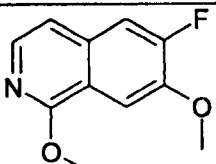


10 g of 7-Chloro-6-fluoro-isoquinoline-2-oxide (31) were dissolved in 100 mL of dry methanol. 12 mL of ethyl chloroformate were added dropwise at -10°C. The mixture was allowed to stir for 15 minutes and then 28 mL of triethylamine, dissolved in 55 mL of methanol, were added dropwise at -20 °C over 1h.

100 mL of 2N sodium hydroxide solution were added and the formed precipitate was isolated by filtration. Additional product was precipitated by addition of 2N sodium hydroxide solution and water to the mother liquor. The combined solids were dried to give 7.8 g of the desired product. $R_t = 3.75$ min (Method A). Detected mass: 212.0 ($M+H^+$).

25

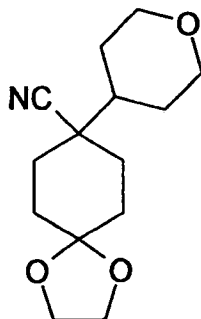
The following compounds were obtained in a similar fashion as described for the synthesis of 4, starting from the respective isoquinolines.

Comp. No.	Starting compound	Product	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Meth- od
32	5-Chloro-6-fluoro-isoquinoline		5-Chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline	212.0	1.78	G
33	27		6,7-difluoro-1-methoxy-isoquinoline	196.1	3.53	A
34	25		6,7-Difluoro-1-methoxy-5-methyl-isoquinoline	210.1	3.85	C
35	30		6-fluoro-1-methoxy-7-methyl-isoquinoline	192.1	3.44	C
36	26		6-Fluoro-1-methoxy-5,7-dimethyl-isoquinoline	206.1	3.74	C
37	29		6-Fluoro-1,7-dimethoxy-isoquinoline	208.1	3.1	C

70

Example 1 and 2: 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

a) 8-(Tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile (5)



5

To a 2M solution of lithium diisopropylamide in heptane/tetrahydrofuran/ethylbenzene (18 mL, 35.9 mmol, 1.5 eq.) at -78 °C was added dropwise a solution of 1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile (commercially available or via literature procedure described for example in Becker et al. Synthesis 1992, 11, 1080-1082; 4.0 g, 23.9 mmol) in tetrahydrofuran (40 mL). After stirring for 30 min at -78 °C, 4-iodotetrahydro-2H-pyran (5.1 g, 23.9 mmol, 1 eq.) was added carefully. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over night before being quenched by slow addition of ethanol (10 mL) and water (20 mL) subsequently. The resulting suspension was filtered through celite and extracted three times with dichloromethane. The combined organic phases were concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography (SiO₂, 0% → 30% methanol in dichloromethane) to give 2.80 g of 8-(tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile (5). $R_t = 1.03$ min (Method B). Detected mass: 252.3 (M+H⁺).

10

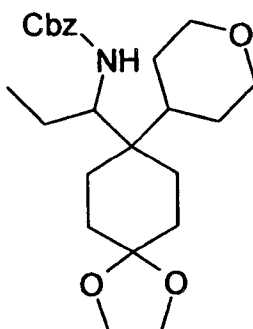
15

20

b) {1-[8-(Tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]-propyl}-carbamic acid benzyl ester (6)

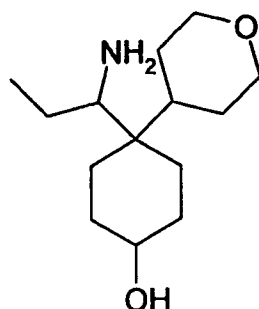
61

21



To 8-(tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile (5, 1.4 g, 5.57 mmol) was added a 2M solution of ethylmagnesium chloride in THF (5.6 mL, 11.1 mmol, 2.0 eq.) and the reaction mixture was refluxed for 72h. The resulting suspension
5 was cooled to -20 °C and treated with methanol (8 mL). After stirring for 10 min at 0 °C, sodium borohydride (376 mg, 9.95 mmol, 2 eq.) was added portionwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solution was diluted with 1N aqueous sodium hydroxide solution (20 mL) and extracted twice with diethylether. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium
10 sulphate and concentrated *in vacuo* to give 1.46 g of the crude amine. The crude product was dissolved in dichloromethane (15 mL), cooled to -78 °C and treated subsequently with triethylamine (0.79 mL, 5.67 mmol, 1.1 eq.) and benzyl chloroformate (0.87 mL, 5.15 mmol, 1 eq.). After stirring for 1h at room temperature the reaction was quenched by addition of water (20 mL) and extracted three times with
15 dichloromethane. The organic phases were dried over magnesium sulphate, concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography (SiO₂, 0% → 100% ethylacetate in heptane) to give 717 mg of the title compound. $R_t = 1.48$ min (Method B). Detected mass: 418.4 ($M+H^+$).

20 c) 4-(1-Aminopropyl)-4-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexanol (7)

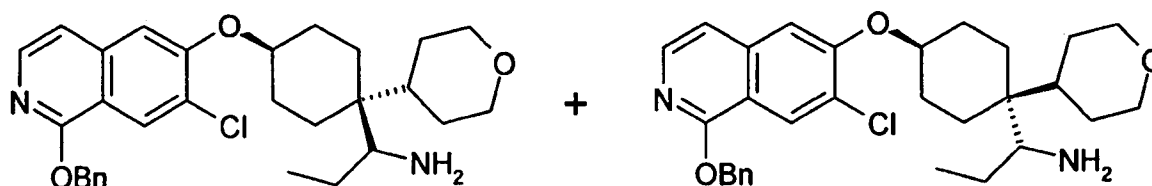


The {1-[8-(tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl]-propyl}-carbamic acid benzyl ester (6, 717 mg, 1.72 mmol) was dissolved in acetone (5 mL) and 6N aqueous hydrochloric acid (2.5 mL) was added. The solution was stirred for 16 h at room temperature, then dropped carefully into a saturated aqueous sodium bicarbonate solution (100 mL). The mixture was extracted three times with dichloromethane, the organic phases were dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to give 577 mg of the crude ketone.

The crude product was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL), cooled to -30 °C and sodium borohydride (64.3 mg, 1.7 mmol, 1.1 eq.) was added. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 2 h before being quenched with water (15 mL). The solution was acidified to pH 2 by addition of 2N aqueous hydrochloric acid and extracted three times with ethylacetate. The combined organic phases were dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to give 517 mg of the desired alcohol.

The N-protected alcohol was dissolved in methanol (2 mL) and 14.6 mg of palladium on charcoal (10%) were added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere until conversion was complete. The catalyst was filtered off and the reaction mixture was evaporated to dryness to give 370 mg of the title compound as mixture of diastereomers. $R_t = 0.36$ min, 0.60 min (Method B). Detected mass: 242.3 (M+H⁺).

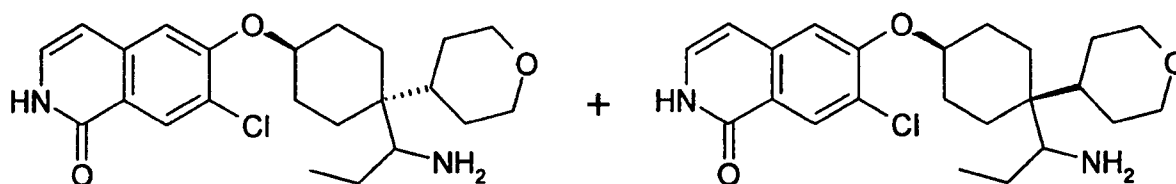
d) 1-[4-(1-Benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyl]-propylamine (8 and 9)



To a suspension of sodium hydride (60%, 167 mg, 4.17 mmol, 3 eq.) in dimethyl acetamide (8 mL) was added a solution of 4-(1-aminopropyl)-4-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexanol (7, 369 mg, 1.53 mmol, 1.1 eq.) in dimethyl acetamide (8 mL). After stirring for 60 min at room temperature a solution of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1, 400 mg, 1.39 mmol) in dimethyl acetamide (8 mL) was added and stirring was continued first at room temperature, then at 50 °C until the reaction went to

completion. The reaction was quenched by addition of water (30 mL) and the reaction mixture was extracted three times with a mixture of dichloromethane and 2-propanol (3:1). The combined organic layers were evaporated, and the obtained crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 0% → 30% methanol in dichloromethane) to yield 83 mg (earlier eluting isomer 1, 8) and 48 mg (later eluting isomer 2, 9) of the pure diastereoisomers as racemates respectively. The relative stereochemistry was not assigned. Additionally, 166 mg of the product as a diastereomeric mixture could be isolated. R_t = 0.92 min (8), 0.93 min (9) (Method B). Detected mass: 419.4 (M+H⁺).

- 10 e) 6-[4-(1-Aminopropyl)-4-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 1 and 2)



A solution of 1-[4-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexyl]-propylamine (8, 83 mg, 0.16 mmol) in 2-propanol (1 mL) was treated with 2N aqueous hydrochloric acid (0.5 mL) and stirred at room temperature until complete conversion was observed. The reaction mixture was evaporated and lyophilized from water twice to give 68 mg of the title compound (Example 1) as its hydrochloride. R_t = 2.40 min (Method A). Detected mass: 419.4 (M+H⁺).

- 15 2N aqueous hydrochloric acid (0.5 mL) and stirred at room temperature until complete conversion was observed. The reaction mixture was evaporated and lyophilized from water twice to give 68 mg of the title compound (Example 1) as its hydrochloride. R_t = 2.40 min (Method A). Detected mass: 419.4 (M+H⁺).
- 20 45 mg of the second diastereomer (Example 2) could be synthesized from 48 mg of 9 following the same procedure. R_t = 2.40 min (Method A). Detected mass: 419.4 (M+H⁺). The relative stereochemistry was not assigned.

The following products were synthesized as racemic hydrochlorides in a similar fashion as described for the synthesis of Example 1 starting from the respective aminoalcohols (prepared following the procedure described for the synthesis of 7) and 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1). If the diastereoisomers could not be separated on an earlier stage of the synthesis, the deprotected products were purified by preparative HPLC and lyophilized from 1N HCl and water, subsequently.

34

Ex. No.	Product	Iso-mer	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f [min]	Meth-od
3		1	6-[4-(1-Aminoethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	349.2	2.39	C
4		2	6-[4-(1-Aminoethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	349.2	2.47	C
5		1	6-[4-(1-Aminopropyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	377.1	2.58	A
6		1	6-[4-(Aminocyclopropylmethyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	389.2	2.60	A
7		2	6-[4-(Aminocyclopropylmethyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	389.3, 372.3 [M-NH ₃ +H ⁺]	3.04	D
8		1	6-[4-(1-Aminopropyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	377.2	2.50	A
9		2	6-[4-(1-Aminopropyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	377.2	2.64	A

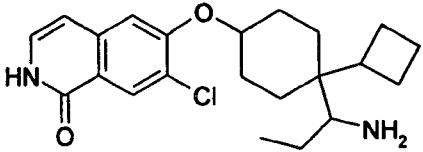
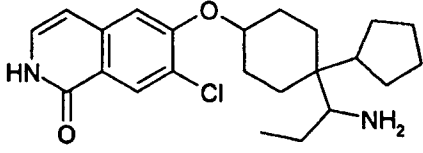
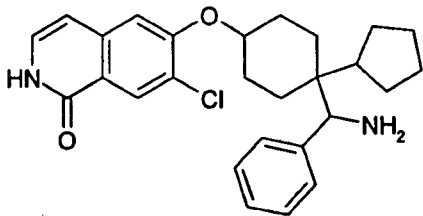
75

Ex. No.	Product	Iso-mer	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f [min]	Meth-od
10		1	6-[4-(1-Aminoethyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	375.2	2.55	C
11		2	6-[4-(1-Aminoethyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	375.2	2.64	C
12		1	6-[4-(1-Aminopropyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	389.2	2.58	A
13		2	6-[4-(1-Aminopropyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	389.2	2.61	A
14		1	6-[4-(1-Aminobutyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	403.3	2.68	A
15		2	6-[4-(1-Aminobutyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	403.3	2.64	A
16		1	6-[4-(Aminocyclopropylmethyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	401.2	2.62	A

26

Ex. No.	Product	Iso-mer	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f [min]	Meth-od
17		2	6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	401.2	2.66	C
18		1+ 2	6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	403.2	2.50, 2.55	A
19		1	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropoxymethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	407.2	2.56	A
20		2	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropoxymethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	407.2	2.70	A
21		1	6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-cyclobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	375.2	2.46	A
22		1	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	389.2	2.57	A

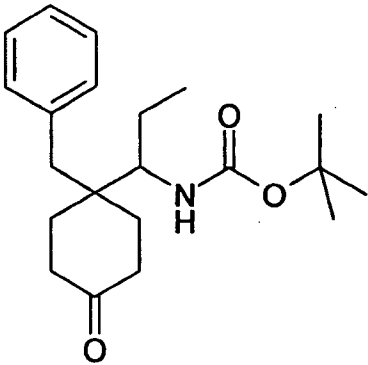
27

Ex. No.	Product	Iso-mer	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f [min]	Meth-od
23		2	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	389.2	2.88	A
24		1	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclopentyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	403.2	2.88	A
25		1	6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-cyclopentyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	451.2, 434.2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.87	A

Preparation of 4-(1-Amino-propyl)-4-benzyl-cyclohexanol (13 and 14)

5

a) [1-(1-Benzyl-4-oxo-cyclohexyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (10)



28

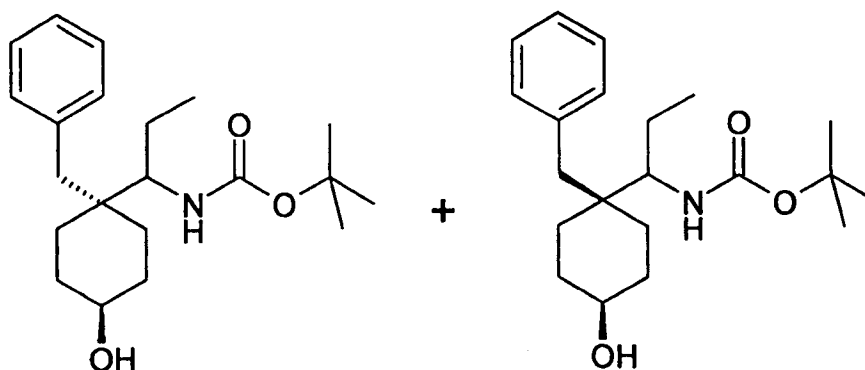
1 g of 8-Benzyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile, prepared from 1,4-dioxo-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile and benzyl bromide in a similar fashion as described for 5, was dissolved in 6 mL of a 1M solution of ethyl magnesium chloride in diethylether. The mixture was heated to reflux for two days. The mixture was cooled to room

5 temperature, diluted by addition of 100 mL of methyl tert. butyl ether and 2 mL of saturated sodium sulphate solution was added. The mixture was filtered over celite and the precipitate was washed with methyl tert. butyl ether. The mixture was evaporated and the residue taken up in 30 mL of ethanol.

189 mg of sodium borohydride was added and the mixture was allowed to stir until
10 conversion was complete. The mixture was evaporated and taken up in 100 mL of ethyl acetate. The organic layer was extracted with dilute hydrochloric acid. When deketalization was complete, the aqueous layer was adjusted to alkaline pH by addition of 2M sodium hydroxide solution and extracted twice with dichloromethane. The combined dichloromethane layer was washed with brine and dried over sodium
15 sulphate.

2.05 g of di tert. butyl dicarbonate and 1.2 g of triethylamine were added and the mixture was allowed to stir for two days. The mixture was washed with 1N sodium hydroxide, 1N hydrochloric acid, water and brine, dried over sodium sulphate and evaporated to dryness. The remaining oil was chromatographed to give 286 mg of the
20 desired product. $R_f = 3.57$ min (Method A). Detected mass: 290.2 (M-tert.butyl+H⁺).

b) [1-(1-Benzyl-4-hydroxy-cyclohexyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (11 and 12)

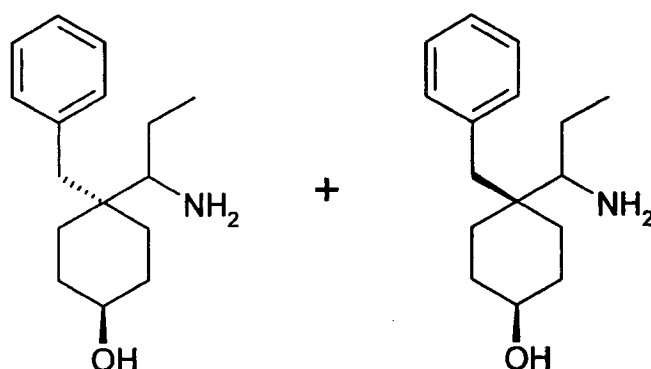


79

280 mg of 10 were dissolved in 10 mL of ethanol and 34 mg of sodium borohydride were added at -20°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3.5h. The mixture was evaporated, the residue was dissolved in ethyl acetate and washed twice with 2N hydrochloric acid and once with brine. The organic layer was dried over sodium sulphate and evaporated to dryness to give the crude product, that was purified by silica gel chromatography (heptanes:ethyl acetate) to give 86 mg of isomer 1 (11) and 105 mg of isomer 2 (12). The relative stereochemistry was not assigned. $R_t = 1.61$ min (11), 1.57 min (12) (Method B). Detected mass: 274.2 ($M+H^+$).

10

c) 4-(1-Amino-propyl)-4-benzyl-cyclohexanol (13 and 14)



86 mg of 11 were dissolved in 2 mL of isopropanol and 1 mL of 6M hydrochloric acid in isopropanol was added. The mixture was allowed to stir overnight, then water was added and isopropanol was removed *in vacuo*. The mixture was lyophilized from water three times to give 66 mg of 13 as the hydrochloride. The relative stereochemistry was not assigned. $R_t = 2.34$ min (Method A). Detected mass: 248.2 ($M+H^+$). The other isomer (14) was prepared accordingly, starting from 12. $R_t = 2.34$ min (Method A). Detected mass: 248.2 ($M+H^+$).

The following products were synthesized as hydrochlorides in a similar fashion as described for the synthesis of Example 1 (Step d and e) starting from the respective aminoalcohols (prepared following the procedure described for the synthesis of 13 and 14) and a suitably protected 7-chloro-6-fluoro-isoquinoline. If the diastereoisomers could not be separated at an earlier stage of the synthesis, the deprotected products

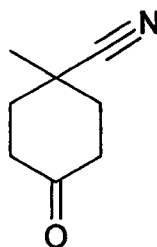
80

were purified by preparative HPLC and lyophilized from 1N HCl and water, subsequently.

Ex.- No.	Product	Iso- mer	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Meth- od
26		1	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	349.2	2.76	D
27		2	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	349.3	2.77	D
28		1	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	391.3	2.73	C
29		2	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	391.2	2.67	A
30		1	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-benzyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	425.2	3.20	D
31		2	6-[4-(1-Amino-propyl)-4-benzyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	425.1	2.76	A

Alternative preparation of Example 26: 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

5 a) 1-Methyl-4-oxo-cyclohexanecarbonitrile (15)



5 g of 8-Methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile, prepared from 1,4-dioxo-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile and methyl iodide in a similar fashion as described for 5, were dissolved in 100 mL of acetone. 25 mL of 1N HCl were added and the mixture
10 was allowed to stir until conversion was complete. Additional conc. HCl was added over the course of the reaction. The mixture was neutralized by addition of saturated sodium bicarbonate solution and extracted three times with ethyl acetate.

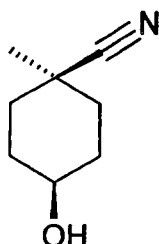
The combined organic layer was washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to dryness. The crude material was purified by silica gel filtration to give
15 3.75 g of the desired product.

Alternatively the compound could be obtained by heating 14.2 g of 8-methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile in 190 mL of 80% acetic acid under reflux until conversion was complete. The mixture was cooled and poured onto 1.2 L of cold, saturated sodium bicarbonate solution. 600 mL of brine were added and the mixture
20 was extracted several times with ethyl acetate. The combined ethyl acetate layers were washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue was taken up in water and acetonitrile and lyophilized to give 6.75 g of the desired product, that could be directly used in further conversions.

$R_t = 0.63$ min (Method B). Detected mass: 138.2 ($M+H^+$).

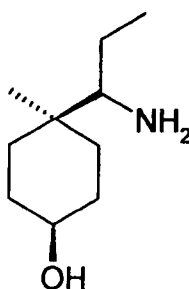
25

b) cis-4-Hydroxy-1-methyl-cyclohexanecarbonitrile (16)



1 g of 15 were dissolved in 50 mL of ethanol and 303 mg of sodium borohydride were added portionswise at -65°C . The mixture was allowed to stir until conversion was complete, 150 mL of water were added and pH was adjusted to 2 by addition of 2N hydrochloric acid. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography to give 840 mg of 16 as a single isomer. $R_t = 0.70$ min (Method B). Detected mass: 140.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

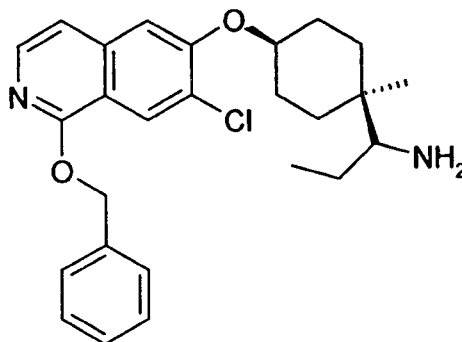
10 c) cis-4-(1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexanol (17)



400 mg of 16 was dissolved in 6 mL of a 3M solution of ethyl magnesium chloride in diethylether and heated under reflux for 4h. The mixture was cooled to room temperature, diluted by addition of 200 mL of THF and filtered over celite. The filter cake was washed with THF. The mixture was evaporated and the residue taken up in 50 mL of ethanol. 217 mg of sodium borohydride was added and the mixture was allowed to stir until conversion was complete. The mixture was evaporated and taken up in 50 mL of 1N HCl. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the ethyl acetate layer extracted with 30 mL of 1N HCl. The combined aqueous layer was adjusted to alkaline pH by addition of 5M sodium hydroxide solution and extracted twice with methyl tert. butyl ether. The combined ether layers were washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to dryness to give 225 mg of 17. $R_t = 0.47$ min (Method B). Detected mass: 172.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

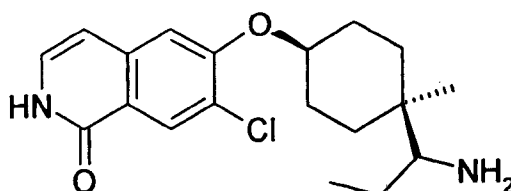
83

d) cis-1-[4-(1-Benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-methyl-cyclohexyl]-propylamine (18)



- 5 224 mg of 17 were codistilled twice with toluene, dissolved in 13 mL of dry dimethyl acetamide and 132 mg of 95% sodium hydride were added. The mixture was allowed to stir for ten minutes. 414 mg of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1) were added and the mixture was stirred under argon for 3h at 50°C. Stirring was continued overnight at room temperature. Water was cautiously added (ca. 20 mL). The mixture
- 10 was extracted several times with a mixture of dichloromethane and isopropanol (3:1). The combined organic layer was washed three times with water and with brine, dried over sodium sulphate and evaporated. Water was added to the remainder and the mixture was lyophilized. The crude product was subjected to silica gel chromatography (dichloromethane:methanol) to yield 395 mg of the desired product. $R_t = 1.40$ min
- 15 (Method B). Detected mass: 439.2 ($M+H^+$).

e) cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 26)



20

400 mg of 18 were dissolved in 10 mL of isopropanol/1N HCl (1:1). The mixture was stirred at room temperature until complete conversion was observed. The reaction mixture was evaporated and lyophilized from water twice to give 300 mg of the title

84

compound Example 26 as its hydrochloride. $R_t = 2.37$ min (Method A). Detected mass: 349.2 ($M+H^+$).

The obtained product was assigned by NMR spectroscopy to be the cis product.

Therefore, it was concluded, that compounds 16 to 18 also exist in their cis-form.

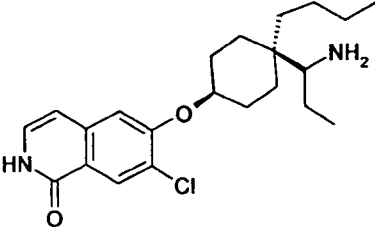
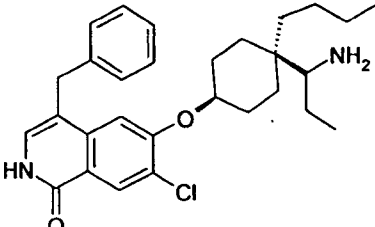
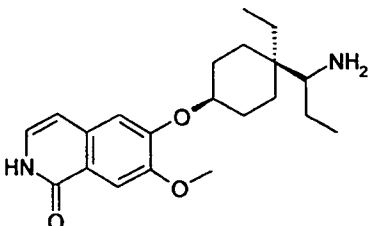
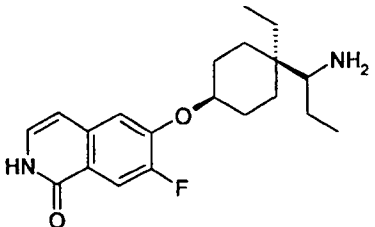
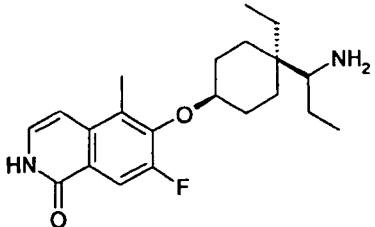
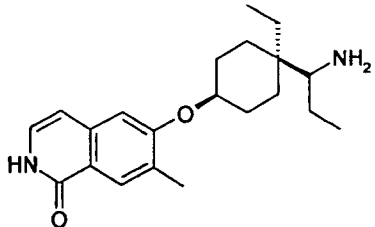
5

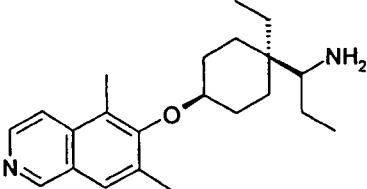
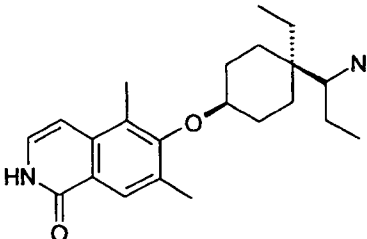
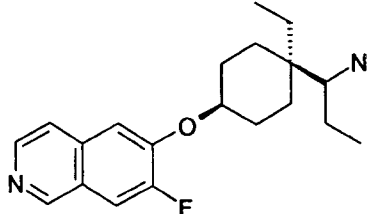
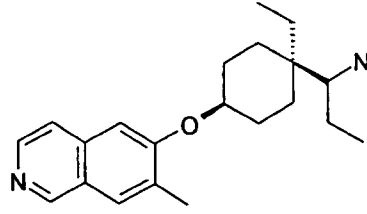
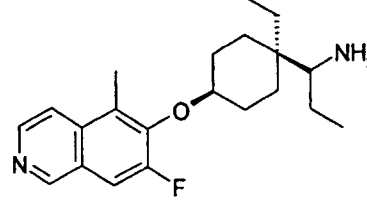
The following products were synthesized as hydrochlorides in a similar fashion as described for the alternative synthesis of Example 26 starting from the respective aminoalcohols (prepared following the procedure described for the synthesis of 17) and a suitably protected 6-fluoro-isoquinoline. In case of Example 38, liberation of the final product was achieved by heating the protected isoquinoline derivative, obtained as described above, in a mixture of isopropanol / 1N hydrochloric acid for 1h at 100°C in a microwave oven, workup was performed in an analogous fashion as described in the procedure above (e.g. for Example 26, step e).

10

Ex.- No.	Product	Building block	Chemical Name	[$M+H^+$]	R_t / [min]	Method
34		1	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyl oxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	363.2	2.42	A
35		1	cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	391.1	1.12	B
36		3	cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-ethyl-cyclohexyl oxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one	357.2	1.08	B
37		3	cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyl oxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one	329.2	0.98	B

85

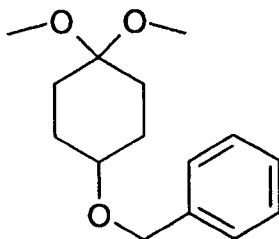
Ex.- No.	Product	Building block	Chemical Name	[M+H ⁺]	R/ [min]	Method
38		4	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	391.2	1.10	B
39		2	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	481.3	1.25	B
49		37	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methoxy-2H-isoquinolin-1-one	359.2	1.25	G
50		33	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one	347.2	1.25	G
51		34	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one	361.2	1.29	G
52		35	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one	343.2	1.29	G

Ex.- No.	Product	Building block	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Method
53		26	cis-1-[4-(5,7-Dimethyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-propylamine	341.2	1.21	G
54		36	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-5,7-dimethyl-2H-isoquinolin-1-one	357.3	1.29	G
55		27	cis-1-[1-Ethyl-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine	331.2	1.17	G
56		3	cis-1-[1-Ethyl-4-(7-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine	327.2	1.19	G
57		25	cis-1-[1-Ethyl-4-(7-fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine	345.2	1.13	G

Example 58: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

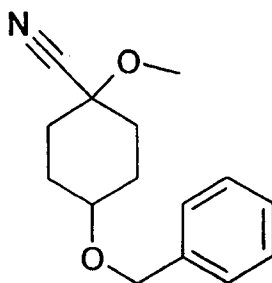
87

a) (4,4-Dimethoxy-cyclohexyloxymethyl)-benzene (38)



5.29 mL of trimethyl orthoformate and 32 mg of p-toluene sulfonic acid were added to
5 a solution of 4-benzyloxy cyclohexanone in 20 mL of dry methanol and the mixture was
stirred overnight. 20 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and 20 mL
of dichloromethane were added, the aqueous layer was extracted several times with
dichloromethane and the combined organic layers were dried and evaporated to
dryness to yield 1.50 g of the desired product, which was used without further
10 purification.

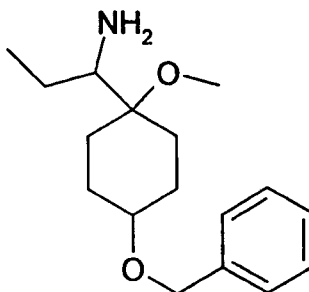
b) 4-Benzyloxy-1-methoxy-cyclohexanecarbonitrile (39)



15 1.5 g of (4,4-Dimethoxy-cyclohexyloxymethyl)-benzene (38) were dissolved in 20 mL
of dry dichloromethane and cooled to 0°C. 3.05 mL of trimethylsilyl cyanide were
added dropwise and after stirring for 2 minutes, 1.31 mL of trimethylsilyl
trifluoromethanesulfonate were added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 2h,
then 20 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution were added dropwise.
20 Phases were separated and the aqueous layer was extracted several times with
dichloromethane. The combined organic layer was dried and evaporated to dryness to

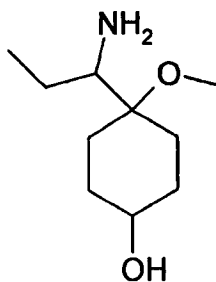
give 1.5 g of crude product, that was purified by silica gel chromatography to give 1.3 g of the desired compound as a cis-trans-mixture. $R_t = 4.68$ min (Method D). Detected mass: 246.1 ($M+H^+$).

5 c) 1-(4-Benzyloxy-1-methoxy-cyclohexyl)-propylamine (40)



Under argon, 1.2 g of 39 were dissolved in 60 mL of absolute toluene. Then, 2.9 mL of ethylmagnesium bromide (3M in diethylether) were added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature. After conversion was complete, the reaction mixture was cooled to 5°C and 2 mL of dry ethanol were added. The mixture was filtered over celite and the filter cake was washed with tetrahydrofuran. Volatiles were removed *in vacuo*, the residue was dissolved in 20 mL of dry ethanol, 331 mg of sodium borohydride were added and the mixture was stirred for 2h at 0°C. The mixture was evaporated, 20 mL of methyl tert.butyl ether and 20 mL of water were added and 1N aqueous hydrochloric acid was added dropwise until gas evolution ceased. The organic layer was separated, washed with brine, dried and evaporated to give 1g of the desired product as a cis/trans mixture. $R_t = 0.96/0.99$ min (Method M). Detected mass: 278.3 ($M+H^+$).

20 d) 4-(1-Amino-propyl)-4-methoxy-cyclohexanol (41)

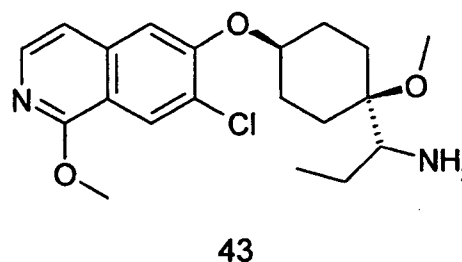
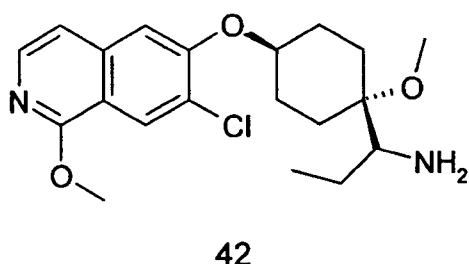


35 mL of ammonia were condensed into a Schlenk flask, cooled in a dryice-isopropanol bath. 170 mg of sodium were dissolved and 1.1 g of 40, dissolved in 3 mL

8

of dry tetrahydrofuran, were added. After complete conversion, the reaction was quenched by addition of methanol and the mixture was warmed to room temperature. The solvents were evaporated and the crude material was taken up in methanol and dilute hydrochloric acid and evaporated several times to give 1.19 g of crude product
5 as a cis/trans mixture, which was used directly in the next step, $R_t = 0.10$ min (Method P). Detected mass: 188.1 ($M+H^+$).

e) 1-[4-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-methoxy-cyclohexyl]-propylamine (42 and 43)



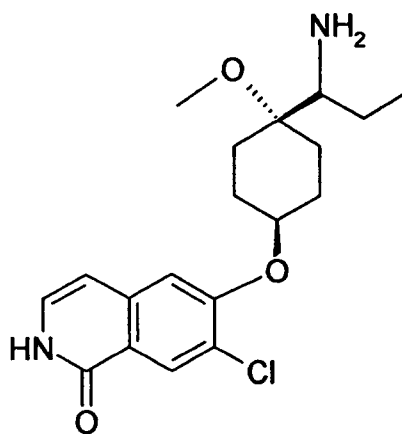
650 mg of 41 were dissolved in 40 mL of dry dimethyl acetamide. The mixture was cooled to 0°C and 369 mg of sodium hydride (60% in mineral oil) were added. After
15 stirring for 10 minutes, 536 mg of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (4) were added and the mixture was heated to 50°C. Stirring was continued first at room temperature until the reaction went to completion, small additional amounts of isoquinoline were added, if necessary. The mixture was cooled to room
20 temperature and 50 mL of water and 50 mL of dichloromethane:isopropanol (3:1) were added. The organic layer was washed twice with water, dried over sodium sulphate and evaporated. The obtained crude product was purified by flash chromatography to yield 100 mg of 42, 330 mg of 43 and 130 mg of a mixture of the two. 42: $R_t = 1.03$ min (Method M). Detected mass: 379.2 ($M+H^+$). 43: $R_t = 1.04$ min (Method M). Detected
mass: 379.2 ($M+H^+$).

25

f) cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 58)

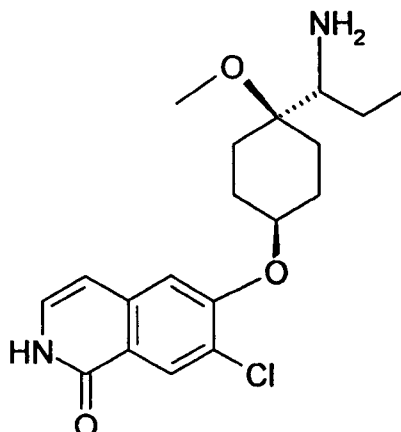
80

90



A solution of 100 mg of 42 was dissolved in 8 mL of 2-propanol / 1N aqueous hydrochloric acid (1:1) and heated in the microwave oven for 10 min at 120 °C. The reaction mixture was evaporated and lyophilized from water twice to give 100 mg of the title compound (Example 58) as its hydrochloride. $R_t = 1.24$ min (Method G). Detected mass: 365.2 ($M+H^+$).

Example 59: trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

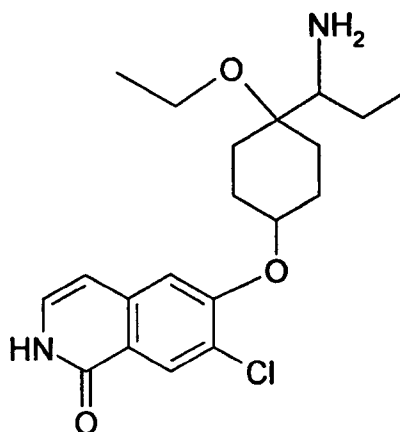


trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 59) was obtained from 43 by a similar reaction as described for Example 58. $R_t = 1.22$ min (Method G). Detected mass: 365.2 ($M+H^+$).

Example 60: 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

81

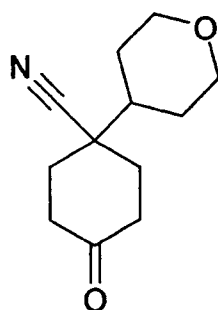
91



6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 60) was obtained following a similar reaction sequence as described for synthesis of Example 58, starting from 4-benzyloxy cyclohexanone and using triethyl orthoformate instead of trimethyl orthoformate in step a. In this case, the isomers could not be separated at the protected stage, the product was obtained as a cis/trans mixture. $R_t = 1.27$ min (Method G). Detected mass: 379.2 ($M+H^+$).

Alternative Preparation of Example 1: cis-6-[4-(1-amino-propyl)-4-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

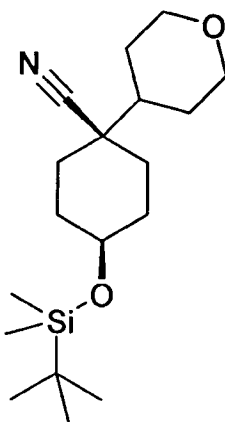
a) 4-Oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexanecarbonitrile (44)



A solution of 10.3 g (40.8 mmol) of 8-(tetrahydropyran-4-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile (5) in a mixture of 90 mL of acetic acid and 18 mL of water was heated at 100 °C for 24h. The mixture was cooled to room temperature and slowly poured onto 1.2 L of cold saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The mixture was diluted with 600 mL of brine and extracted six times with methyl-tert-butyl ether. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was lyophilized

from acetonitrile and water, taken up in water and lyophilized again to give 5.95 g of the ketone, which was used directly in the next step. $R_t = 0.82$ min (Method O).
Detected mass: 208.1 ($M+H^+$).

- 5 b) cis-4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexane-carbonitrile (45)

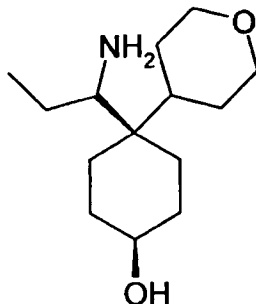


- 5.95 g (28.7 mmol) of the ketone 44 were dissolved in 85 mL of absolute ethanol, cooled to -70°C and 1.20 g (31.6 mmol) of sodium borohydride were added
10 portionwise. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature and was stirred for 17h. After the reaction went to completion, the reaction mixture was diluted with 150 mL of water, the pH was adjusted to pH 2 with 2N aqueous hydrochloric acid and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulphate,
15 filtered and concentrated *in vacuo* to give 4.5 g of the alcohol which was used directly in the next step.

- 3.00 g (14.3 mmol) of the alcohol were dissolved in 15 mL of absolute dichloromethane, cooled to 0°C and treated with 4.17 mL (3.84 g, 35.8 mmol) of 2,6-lutidine and 3.95 mL (4.55 g, 17.2 mmol) of tert.-butyldimethylsilyl-
20 trifluoromethanesulfonate. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with 50 mL of dichloromethane, washed twice with 50 mL of water, twice with 0.1N hydrochloric acid (50 mL each), twice with saturated aq. sodium bicarbonate solution and once with 50 mL of brine, dried over magnesium sulphate, evaporated to dryness and purified by silica gel chromatography

(heptanes:ethylacetate) to give 2.12 g of the desired product. $R_t = 1.21$ min (Method P). Detected mass: 324.4 ($M+H^+$).

c) cis-4-(1-Aminopropyl)-4-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexanol (46)



5

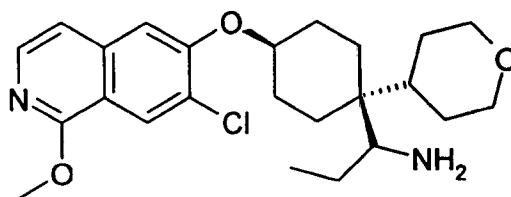
Under argon, 400 mg (1.24 mmol) of 4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexane-carbonitrile (45) were dissolved in 0.5 mL of absolute toluene. Then, 618 μ L (1.85 mmol) of ethylmagnesium bromide (3M in diethylether) were added dropwise and the reaction mixture was heated to 90 °C. After 16h, an additional 200 μ L

10 of ethylmagnesium bromide (3M in diethylether) were added and stirring was continued until the reaction went to completion. The reaction mixture was cooled to room temperature and 3 mL of dry methanol were added. After a period of 10 min, 93.1 mg (2.46 mmol) of sodium borohydride were added and the mixture was stirred for 16h at room temperature. The reaction was quenched by addition of 50 mL of 1M
15 aqueous sodium hydroxide solution and extracted twice with diethylether (60 mL each).

The combined organic phases were treated with 120 mL of 2N aqueous hydrochloric acid. The biphasic system was stirred vigorously at room temperature for 18h. The phases were separated, and the organic phase was extracted with 60 mL of 2N

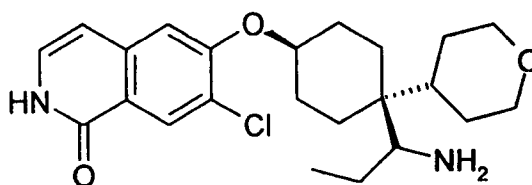
20 aqueous hydrochloric acid. The combined aqueous layer was washed with 50 mL of ethyl acetate, adjusted to pH 12 by addition of 5N sodium hydroxide solution and extracted twice with a 3:1 mixture of dichloromethane and 2-propanol (80 mL each). The combined organic layers were evaporated to give 115 mg of the desired product, which was used directly in the next step. $R_t = 0.65$ min (Method O). Detected mass:
25 242.2 ($M+H^+$).

d) cis-1-[4-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyl]-propylamine (47)



To a suspension of sodium hydride (60%, 369 mg, 9.22 mmol, 3 eq.) in dimethyl acetamide (8 mL) was added a solution of cis-4-(1-aminopropyl)-4-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexanol (46, 619 mg, 3.38 mmol, 1.1 eq.) in dimethyl acetamide (8 mL). After stirring for 60 min at room temperature a solution of 1-methoxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (4, 650 mg, 3.07 mmol) in dimethyl acetamide (8 mL) was added and stirring was continued at room temperature until the reaction went to completion. The reaction was concentrated *in vacuo* and quenched by addition of water (50 mL). The reaction mixture was extracted three times with 50 mL of a mixture of dichloromethane and 2-propanol (3:1). The combined organic layers were evaporated, and the obtained crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 0% → 30% methanol in dichloromethane) to yield 701 mg of 47 as racemate. $R_t = 0.74$ min (Method P).
Detected mass: 433.3 (M+H⁺).

e) cis-6-[4-(1-Aminopropyl)-4-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 1)



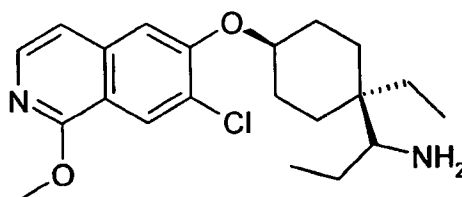
A solution of 1-[cis-4-(7-chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyl]-propylamine (47, 701 mg, 1.62 mmol) in 2-propanol (2 mL) was treated with 1N aqueous hydrochloric acid (2 mL) and heated in the microwave, first for 20 min at 100 °C, then for 5 min at 120 °C when complete conversion was observed. The reaction mixture was evaporated and lyophilized from water twice to give 653 mg of the title compound (Example 1) as its hydrochloride. $R_t = 2.34$ min (Method C).
Detected mass: 419.2 (M+H⁺).

15

Alternative preparation of Example 34: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

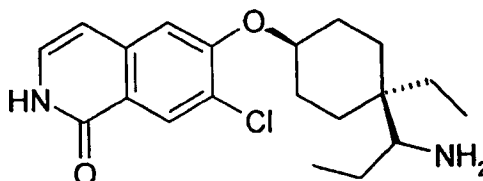
a) cis-1-[4-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-propylamine

5 (48)



Following the procedure described for the alternative synthesis of Example 1 (Step d), 1.47 g of (48) were synthesized starting from 1.16 g (5.50 mmol) of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline, 927 mg (5.0 mmol) of cis-4-(1-amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexanol (prepared from 8-ethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile and ethylmagnesium bromide using a protocol similar to the one described for the synthesis of (46) and 450 mg (15.0 mmol) of sodium hydride (80% in mineral oil). $R_t = 0.76$ min (Method P). Detected mass: 377.4 ($M+H^+$).

15 b) cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 34)



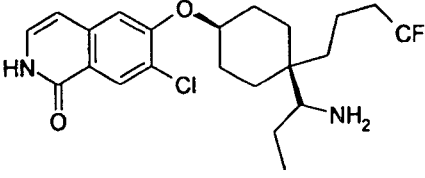
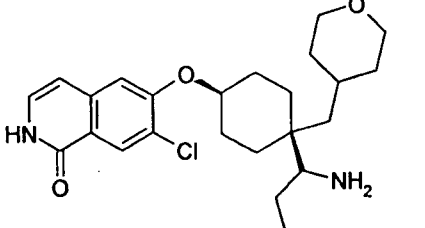
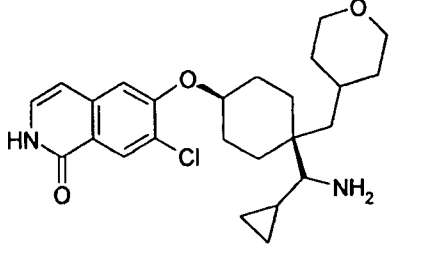
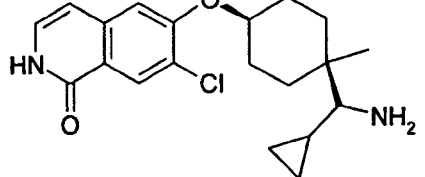
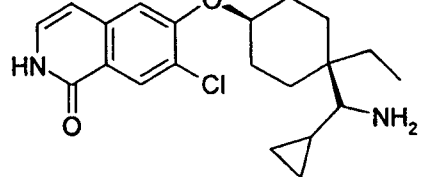
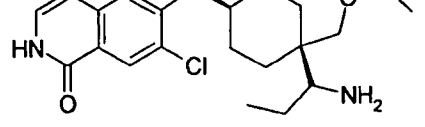
1.25 g of cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 34) were synthesized as hydrochloride in a similar fashion as described for the alternative synthesis of Example 1 (Step e) starting from 1.47 g of cis-1-[4-(7-chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-propylamine (48). $R_t = 2.43$ min (Method C). Detected mass: 363.2 ($M+H^+$).

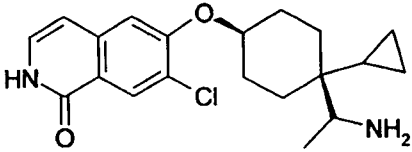
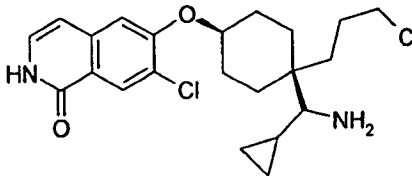
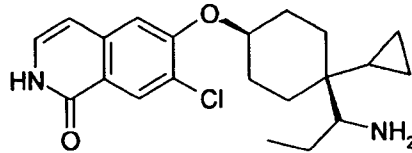
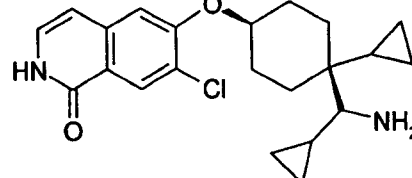
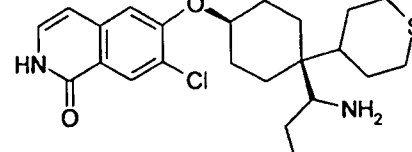
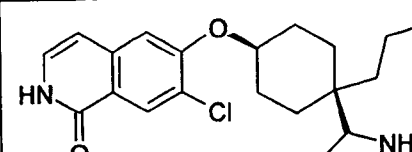
The following products were synthesized as hydrochlorides in a similar fashion as described for the alternative synthesis of Example 1 (Step d and e) starting from the respective aminoalcohols (prepared following the procedure described for the synthesis of 46) and a suitably protected 6-fluoro-isoquinoline.

5

Ex.- No.	Product	Building block	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Meth- od
61		1	cis-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	397.2	2.42	A
62		1	cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	363.2	1.76	N
63		1	cis-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-cyclopropyl methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	437.2	2.14	H
64		1	cis-6-[4-(1-Amino-3-methyl-butyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	417.2	1.92	J
65		4	cis-6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-cyclohexyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	417.2	1.99	K

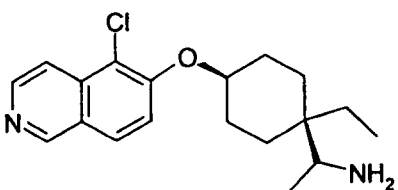
97

Ex.- No.	Product	Building block	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Meth- od
66		4	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	445.1	1.91	K
67		4	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	433.2	1.74	K
68		4	cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	445.2	1.76	K
69		4	cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	361.2	1.73	K
70		4	cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	375.2	1.74	K
71		4	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethoxy methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-	393.1	1.78	N

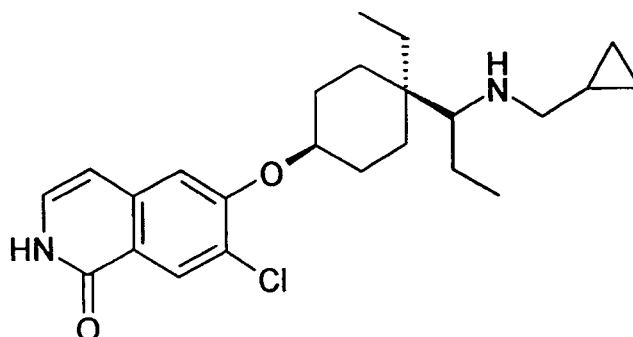
Ex.- No.	Product	Building block	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Meth- od
			one			
72		4	cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-cyclopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	361.2	1.65	N
73		4	cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	457.2	1.89	N
74		4	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	375.2	1.73	N
75		4	cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	387.2	1.76	N
76		4	cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	434.2	1.24	L
77		4	cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	363.3	2.48	C

99

Ex.- No.	Product	Building block	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Meth- od
78		33	cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one	333.3	1.19	J
79		34	cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one	347.3	1.24	G
80		25	cis-1-[1-Ethyl-4-(7-fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-ethylamine	331.3	0.80	M
81		2	cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	439.2	1.42	G
82		28	cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-ethylamine	377.1	1.11	G
83		30	cis-1-[4-(7-Methyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-ethylamine	313.2	1.10	G

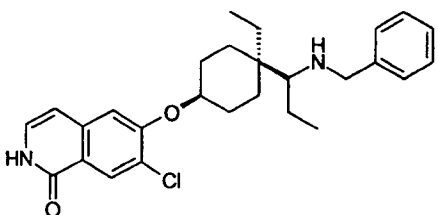
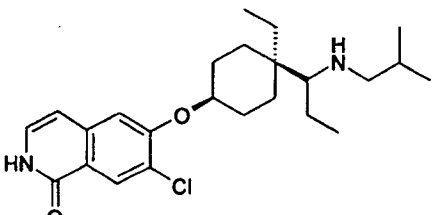
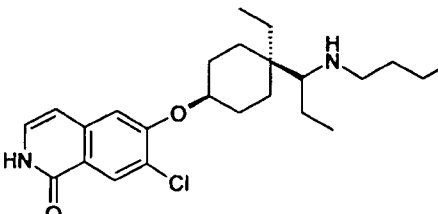
Ex.- No.	Product	Building block	Chemical Name	[M+H ⁺]	R/ [min]	Meth- od
84		5-Chloro-6-fluoro-isoquinoline	cis-1-[4-(5-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-ethylamine	333.2	1.12	G

Example 85: cis-7-Chloro-6-{4-[1-(cyclopropylmethyl-amino)-propyl]-4-ethyl-cyclohexyloxy}-2H-isoquinolin-1-one



100 mg of Example 34 were dissolved in 1.5 mL of methanol, 69 μ L of triethylamine, 10 143 μ L of acetic acid, 100 mg of powdered molecular sieves and 56 μ L of cyclopropane carboxaldehyde were added and the mixture was allowed to stir for 1h. 47 mg of sodium cyanoborohydride were added and the mixture was stirred at 40°C until the reaction went to completion. The reaction mixture was diluted with 10 mL of methanol, filtered and the solution was evaporated to dryness. The residue was dissolved in 50 15 mL of saturated sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulphate, evaporated and the crude material was purified by reversed-phase HPLC (water:acetonitril) to yield 95 mg of the desired product as trifluoroacetic acid salt. R_t = 1.39 min (Method G). Detected mass: 417.2 (M+H⁺).

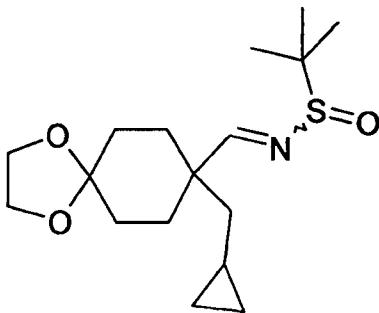
The following examples were obtained in a similar fashion as described for Example 85, using Example 34 and the respective aldehydes as starting materials:

Ex.- No.	Product	Alde- hyde	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f [min]	Method
86		Benz- aldehy de	cis-6-[4-(1-Benzylamino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	453.2	1.44	G
87		Iso- butyl- alde- hyde	cis-7-Chloro-6-[4-ethyl-4-(1-isobutyl amino-propyl)-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one	419.2	1.41	G
88		Buta- nal	cis-6-[4-(1-Butylamino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	419.2	1.40	G

5

Synthesis of 4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexanol (21)

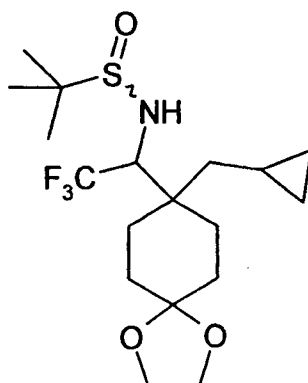
a) 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(8-cyclopropylmethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-methylideneamide (19)



To a solution of 8-cyclopropylmethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile, prepared from 1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile and cyclopropylmethyl bromide in a similar fashion as described for 5, (3.00 g, 13.6 mmol) in tetrahydrofuran (40 mL) at -78 °C was added a 1M solution of diisobutylaluminium hydride in toluene (20.3 mL, 20.3 mmol, 1.5 eq.) and the reaction was allowed to warm to 0 °C over a period of 3h. The mixture was re-cooled to -78 °C, neutralized by dropwise addition of a 10% aqueous citric acid solution and warmed to room temperature. The mixture was partitioned between methyl-tert.butyl ether and water, the aqueous phase extracted twice with methyl-tert.butyl ether and the combined organics were dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give 8-cyclopropylmethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbaldehyde.

The crude aldehyde was dissolved in tetrahydrofuran (40 mL) and 2-methyl-2-propanesulfinamide (1.81 g, 14.9 mmol, 1.1 eq.) and titanium(IV) ethoxide (4.27 mL, 20.3 mmol, 1.5 eq.) were added. The resulting mixture was stirred for 5h under reflux and 16h at room temperature, before being treated with water (10 mL) and filtered through celite. The filter cake was washed with ethyl acetate, the aqueous layer was separated and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulphate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 0% → 100% ethyl acetate in heptane) to yield 1.90 g of the title compound (19). $R_t = 1.58$ min (Method B). Detected mass: 328.3 (M+H⁺).

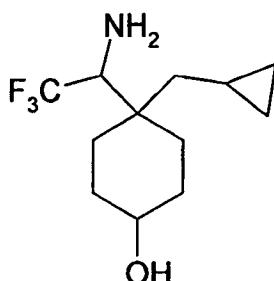
b) 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(8-cyclopropylmethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-amide (20)



103

A solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(8-cyclopropylmethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-methylenamide (19, 1.00 g, 3.05 mmol) in tetrahydrofuran was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was treated sequentially with tetramethylammonium fluoride (313 mg, 3.36 mmol, 1.1 eq.) and (trifluoromethyl)trimethylsilane (587 μL , 3.97 mmol, 1.3 eq.). The mixture was stirred for 2h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ before being quenched by addition of saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulphate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 960 mg of the title compound. $R_t = 1.63\text{ min}$ (Method B). Detected mass: 398.3 ($M+H^+$).

c) 4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexanol (21)

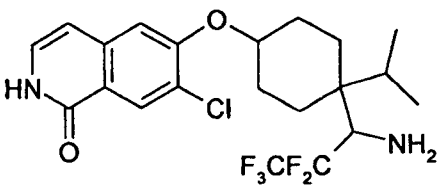
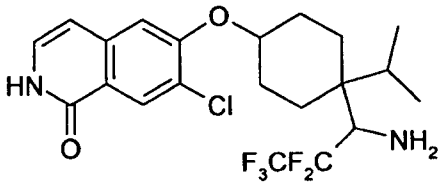
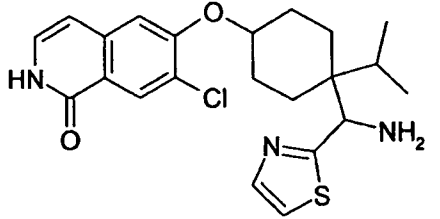
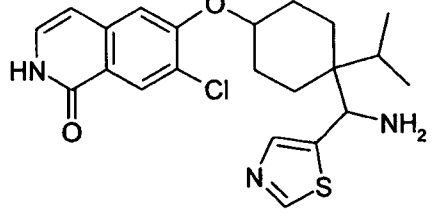
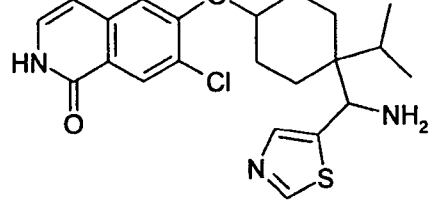


A solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(8-cyclopropylmethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-amide (20, 1.00 g, 2.52 mmol) in 80% acetic acid (10 mL) was heated in a microwave oven for 10 min at $130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, the reaction mixture was slowly dropped into cold saturated sodium bicarbonate solution (150 mL), stirred for 30 min at room temperature and extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried over magnesium sulphate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the crude ketone, which was taken up in ethanol (20 mL), cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and treated with sodium borohydride (190 mg, 5.03 mmol, 2.0 eq.). After the reaction went to completion, the mixture was poured onto water (20 mL) and extracted three times with dichloromethane. The organic layers were concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in a mixture of 2-propanol (15 mL) and 6N aqueous hydrochloric acid (5 mL). After stirring overnight at room temperature, another 5 mL of 6N aqueous hydrochloric acid were added and the mixture was warmed to $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and lyophilized twice from water to give the title compound (21) as racemic mixture of diastereoisomers as its hydrochloride. $R_t = 0.73\text{ min}, 0.82\text{ min}$ (Method B). Detected mass: 252.3 ($M+H^+$).

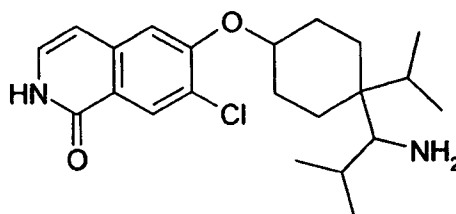
The following products were synthesized as hydrochlorides following the procedure described for Example 1 (Step d and e) starting from the respective aminoalcohols (prepared using the procedure described for the synthesis of 21) and 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1). The aminoalcohols for Example 46 and 47 were prepared starting from 2-(trimethylsilyl)thiazole using the procedure described for the synthesis of 21. The regioisomers formed in the alkylation step (analogously to the preparation of 20) have been separated via flash chromatography. Stereochemistry of the obtained products has not been assigned.

10

Ex.- No.	Product	Iso-mer	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _t / [min]	Meth-od
40		1	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroethyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	429.1	2.55	A
41		2	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroethyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	429.3	3.63	D
42		1	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroethyl)-4-isopropyl-cyclohexyl-oxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	417.1	2.49	A
43		2	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroethyl)-4-isopropyl-cyclohexyl-oxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	417.1	2.58	A

Ex.- No.	Product	Iso- mer	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Meth- od
44		1	6-[4-(1-Amino-2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-4-isopropylcyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	467.1	3.24	A
45		2	6-[4-(1-Amino-2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-4-isopropylcyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	467.1	3.27	A
46		1+2	6-[4-(Aminothiazol-2-ylmethyl)-4-isopropylcyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	432.1	1.05, 1.13	F
47		1	6-[4-(Aminothiazol-5-ylmethyl)-4-isopropylcyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	432.3	0.64	F
48		2	6-[4-(Aminothiazol-5-ylmethyl)-4-isopropylcyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	432.3	0.67	F

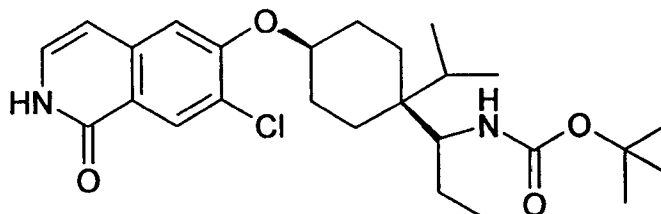
Example 89: 6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



11 mg of Example 89 were synthesized as hydrochloride following the procedure described for Example 1 (Step d and e) starting from 137 mg (642 μ mol) of the respective aminoalcohol (prepared from 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(8-isopropyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-methylideneamide using a protocol similar to the preparation of 21 but using isopropyllithium as nucleophile) and 168 mg (584 μ mol) of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1). R_t = 1.84 min (Method J). Detected mass: 391.2 ($[M+H]^+$).

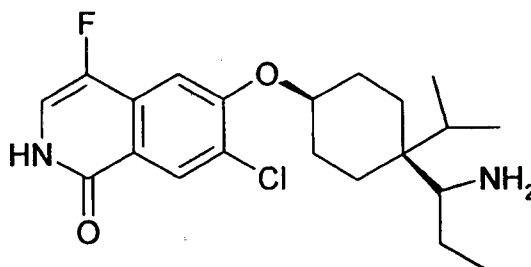
Example 90: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-one

a) cis-{1-[4-(7-Chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-1-isopropyl-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (49)



To a solution of 1.71 g (4.14 mmol) of Example 8 in 200 mL of absolute dichloromethane were added triethylamine (0.86 mL, 6.21 mmol) and di-tert.-butyl dicarbonate (1.35 g, 6.21 mmol). After stirring overnight, the reaction was diluted with 100 mL of dichloromethane and washed with 1N aqueous sodium hydroxide solution, twice with 1N aqueous hydrochloric acid, twice with water and once with brine. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give crude product which was purified by silica gel chromatography (dichloromethane:methanol) to give 1.00 g of the desired product. R_t = 0.89 min (Method Q). Detected mass: 421.2 ($[M\text{-tert-butyl}]+H^+$).

b) cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (Example 90)



250 mg of 49 were dissolved in 3.6 mL of a mixture of acetonitrile and methanol (1:1).

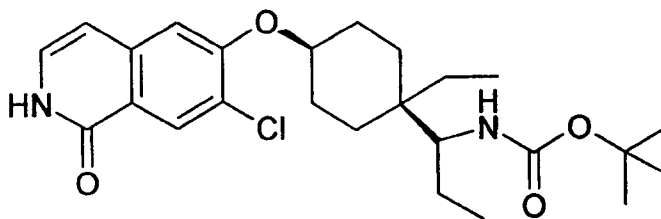
5 204 mg of N-Fluoro-N'-chloromethyl-triethylenediamine-bis(tetrafluoroborate) was added and the mixture was allowed to stir for five days. The mixture was diluted with dichloromethane, extracted several times with water, then 2N hydrochloric acid and brine. The organic layer was evaporated to dryness, the residue was dissolved in 10 mL of a mixture of isopropanol and 1 N hydrochloric acid and heated for 45 minutes in a microwave oven at 110°C.

10 The mixture was diluted with water, extracted twice with methyl tert-butyl ether and lyophilized. The crude material was taken up in water and lyophilized twice to give 177 mg of the desired product as the hydrochloride. $R_t = 2.59$ min (Method C). Detected mass: 395.2 ($M+H^+$).

15

Example 91: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-one

a) cis-{1-[4-(7-Chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-1-isopropyl-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (50)



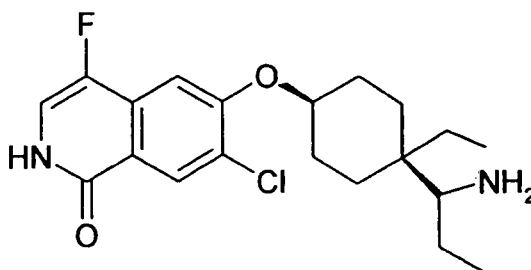
20

To a solution of 1.8 g of Example 34 in 20 mL of absolute dichloromethane were added triethylamine (0.75 mL) and di-tert.-butyl dicarbonate (1.18 g). After stirring overnight, the reaction was diluted with 100 mL of dichloromethane and washed twice with 1N

aqueous sodium hydroxide solution, 1N aqueous hydrochloric acid, and water and once with brine. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give 2.05 g of the desired product. $R_t = 1.86$ min (Method G). Detected mass: 407.2 ($[M\text{-tert-butyl}] + H^+$).

5

b) cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (Example 91)



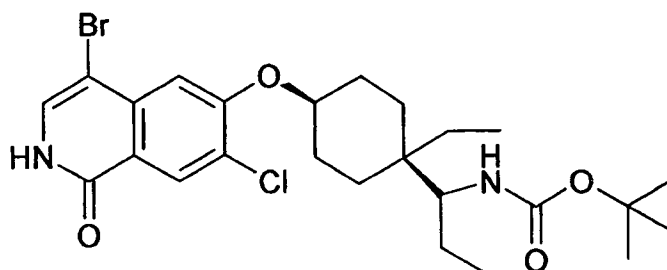
200 mg of 50 were dissolved in 3 mL of a mixture of acetonitrile and methanol (1:1).
10 168 mg of N-Fluoro-N'-chloromethyl-triethylenediamine-bis(tetrafluoroborate) were added and the mixture was allowed to stir for six days. The mixture was diluted with dichloromethane, extracted several times with water, then 2N hydrochloric acid and brine. The organic layer was evaporated to dryness, the residue was dissolved in 10 mL of a mixture of isopropanol and 1 N hydrochloric acid and heated for 30 minutes in
15 a microwave oven at 100°C.

The mixture was diluted with water, extracted twice with methyl tert-butyl ether and lyophilized. The crude material was taken up in water and lyophilized twice to give 106 mg of the desired product as the hydrochloride. $R_t = 1.31$ min (Method G). Detected mass: 381.2 ($M + H^+$).

20

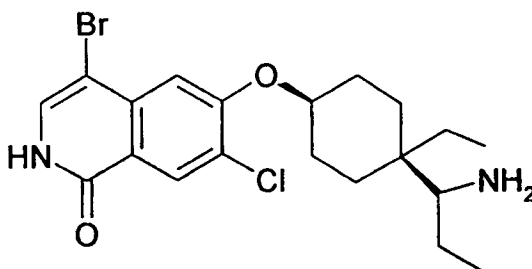
Example 92: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

25 a) cis-{1-[4-(4-Bromo-7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (51)



1.5 g of 50 were dissolved in 25 mL of chloroform and 3.8 mL of a 1M solution of bromine in chloroform were added dropwise at 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature. When conversion was complete, the mixture was quenched by addition of 20% sodium dithiosulfite solution, extracted with 1N HCl and brine, dried over magnesium sulphate and evaporated to dryness. The crude product was purified by silica gel chromatography to give the desired product.. $R_t = 2.02$ min (Method G). Detected mass: 485.1/ 487.1 ([M-tert-butyl]+H⁺).

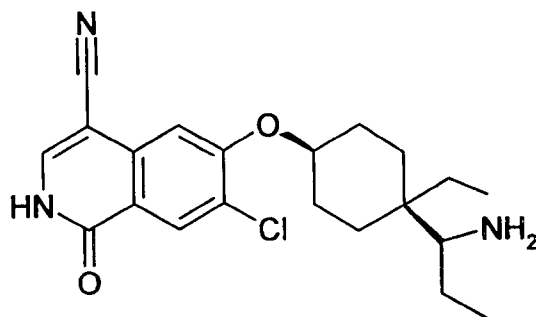
- 10 b) cis-6-[4-(1-amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 92)



70 mg of 51 were dissolved in 6 mL of a mixture of isopropanol and 1 N hydrochloric acid and heated for 33 minutes in a microwave oven at 120°C.

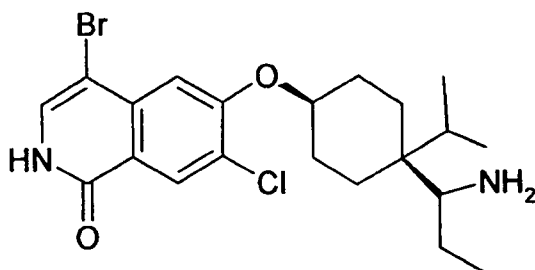
The mixture was diluted with water and lyophilized. The crude material was taken up in water and lyophilized twice to give 177 mg of the desired product as the hydrochloride. $R_t = 1.36$ min (Method G). Detected mass: 441.2 / 443.1 (M+H⁺).

- 20 Example 93: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carbonitrile



150 mg of 51 were dissolved in 9 mL of degassed dimethyl formamide and 43 mg of zinc cyanide and 32 mg of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) were added under argon. The mixture was heated in a microwave oven for 90 minutes at 150°C. The mixture was filtered, the solvent was evaporated and the crude product was purified by HPLC. The purified product was taken up in 2 mL of isopropanol and 2 mL of 1N hydrochloric acid and heated in a microwave oven at 100°C for 1 hour. Water was added, the solution was extracted twice with methyl tert.butyl ether and the aqueous layer was lyophilized. The residue was taken up in water and lyophilized again to give 115.7 mg of the desired product as its hydrochloride. $R_t = 2.55$ min (Method F). Detected mass: 388.2 ($M+H^+$).

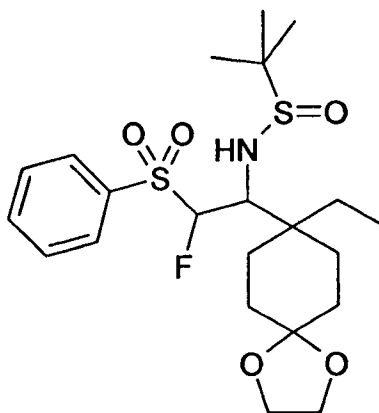
Example 94: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



Following the procedure described for the synthesis of Example 92, cis-6-[4-(1-amino-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one was synthesized starting from cis-[1-[4-(7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-1-isopropyl-cyclohexyl]-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (49) and bromine. $R_t = 1.14$ min (Method O). Detected mass: 455.1/457.2 ($M+H^+$).

Examples 95 and 96: cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 95) and trans-6-[4-(1-amino-2-fluoro-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 96)

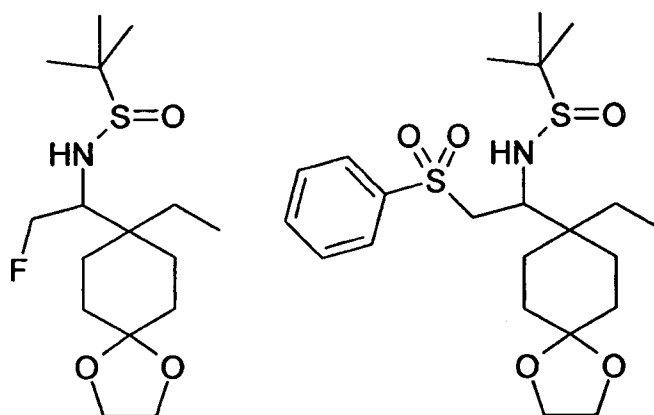
- 5 a) 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [2-benzenesulfonyl-1-(8-ethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-fluoro-ethyl]-amide (52)



- To a solution of 1.70 g (5.64 mmol) of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(8-ethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-methylideneamide (prepared from 8-ethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile using the protocol described for the synthesis of 19) and 982 mg (5.64 mmol) of fluoromethyl-phenyl sulfone in 60 mL of abs. tetrahydrofuran were added at -78 °C 5.92 mL (5.92 mmol) of a 1M solution of lithiumbis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran. The mixture was stirred for 1h at -78 °C before being quenched by addition of saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted twice with 100 mL of ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulphate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 2.65 g of the crude title compound. R_t = 0.91 min (Method P). Detected mass: 476.4 ($M+H^+$)

- 20 b) 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(8-ethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-fluoro-ethyl]-amide (53) and 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [2-benzenesulfonyl-1-(8-ethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-ethyl]-amide (54)

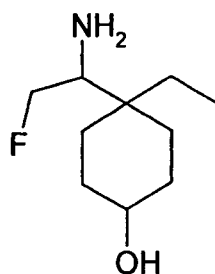
172



1.0 g (2.10 mmol) of 2-Methyl-propane-2-sulfonic acid [2-benzenesulfonyl-1-(8-ethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-fluoro-ethyl]-amide (52) was dissolved in 30 mL of dry methanol and 895 mg (6.31 mmol) of dibasic sodium phosphate were added. The suspension was cooled to -20 °C, and treated with 1.41 g of sodium mercury amalgam (5% mercury). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 16h and another 470 mg sodium amalgam were added. After stirring for 7h at room temperature, the solution was decanted from the solids, evaporated to dryness and the residue partitioned between 50 mL of brine and 100 mL of diethylether. The organic layer was dried over sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (SiO₂, 0% → 100% ethyl acetate in heptane) yielded 296 mg of 53 [*R*_t = 0.81 min (Method P). Detected mass: 336.4 (M+H⁺)] and 96 mg of 54 [*R*_t = 0.82 min (Method P). Detected mass: 458.3 (M+H⁺)].

15

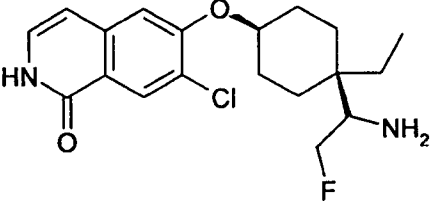
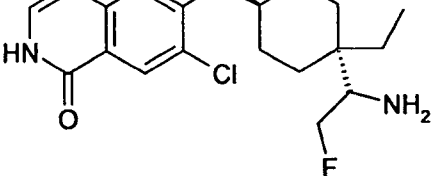
c) 4-(1-Amino-2-fluoro-ethyl)-4-ethyl-cyclohexanol (55)



99 mg of 55 were synthesized as mixture of stereoisomers as its hydrochloride from 236 mg (704 μmol) of 53 using the protocol described for the synthesis of compound 21. *R*_t = 0.09, 0.14 min (Method P). Detected mass: 190.3 ([M+H⁺]).

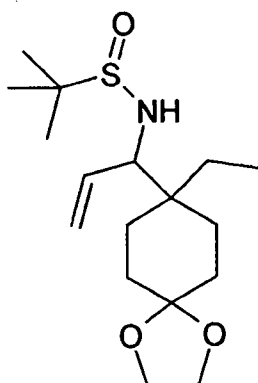
The following products were synthesized as their respective hydrochlorides in a similar fashion as described for the alternative synthesis of Example 1 (Step d and e) starting from the respective aminoalcohols, prepared as described above and 7-chloro-6-

5 fluoro-1-methoxy-isoquinoline (4).

Ex.- No.	Product	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Method
95		cis-6-[4-(1-Amino-2-fluoro-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	367.1	1.64	N
96		trans-6-[4-(1-Amino-2-fluoro-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	367.1	1.66	N

Example 98: 6-[4-(1-amino-3-methoxy-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

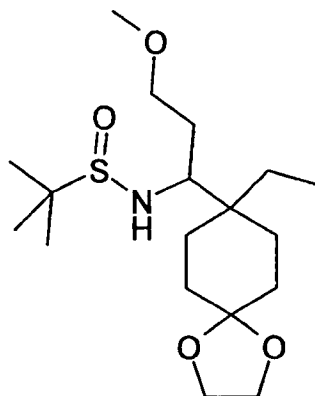
a) 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(8-ethyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-allyl]-amide (57)



114

Under argon, 2.00 g (6.64 mmol) of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(8-ethyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-methylenamide (prepared from 8-ethyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile using the protocol described for the synthesis of 19) were dissolved in 5 mL of absolute tetrahydrofuran. Then, 7.30 mL (7.30 mmol) of vinylmagnesium bromide (1M in tetrahydrofuran) were added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 17h at room temperature. Another 16.6 mL (16.6 mmol) of vinylmagnesium bromide (1M in tetrahydrofuran) were added and the mixture stirred for 2h at room temperature. The reaction mixture was cooled to 0 °C and 15 mL of saturated aqueous sodium sulphate solution were added. The suspension was filtered over celite, the organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 0% → 100% ethyl acetate in heptane) to yield 1.30 g of the title compound 57 as mixture of diastereoisomers. $R_t = 2.19, 2.26$ min (Method N). Detected mass: 330.2 (M+H⁺).

b) 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(8-ethyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-3-methoxy-propyl]-amide (58)



10.9 mL (5.46 mmol) of a 0.5M solution of 9-BBN in tetrahydrofuran were added to a solution of 600 mg (1.82 mmol) of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(8-ethyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-allyl]-amide (57) in 5 mL THF at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over night, before being cooled to 0 °C. Then, 13.5 mL of 3M aqueous sodium hydroxide and 13.5 mL of 30% aqueous hydrogen peroxide were added slowly, and the mixture was stirred for 16 h at room temperature. The mixture was extracted twice with 50 mL of ethyl acetate, washed with

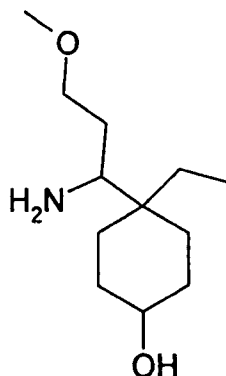
115

water (30 mL) and saturated sodium chloride solution (30 mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*.

The crude alcohol was dissolved in 9 mL of tetrahydrofuran and added slowly to a suspension of 145 mg (3.63 mmol) of sodium hydride (60%) in 9 mL tetrahydrofuran at 0 °C. The suspension was stirred for 30 min, then 339 μ L (5.45 mmol) of iodomethane were added. The reaction mixture was stirred at room temperature over a period of 20h and twice additional 339 μ L (5.45 mmol) of iodomethane were added.

Then, 30 mL of methanol and 15 mL of aqueous ammonium hydroxide solution (33%) were added. The reaction mixture was evaporated to dryness to give 655 mg of the title compound 58 in a purity sufficient for further conversion. $R_t = 0.85$ min (Method P). Detected mass: 362.3 ($M+H^+$).

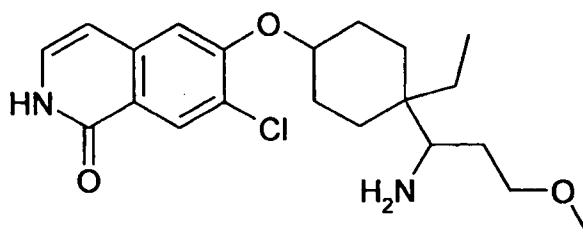
c) 4-(1-Amino-3-methoxy-propyl)-4-ethyl-cyclohexanol (59)



60 mg of 4-(1-Amino-3-methoxy-propyl)-4-ethyl-cyclohexanol (59) as mixture of diastereomers were prepared as hydrochloride using a procedure similar to the one described for the synthesis of 21, starting with 315 mg of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(8-ethyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-3-methoxy-propyl]-amide (58).

$R_t = 0.20, 0.39$ min (Method P). Detected mass: 216.2 ($M+H^+$).

d) 6-[4-(1-amino-3-methoxy-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 98)

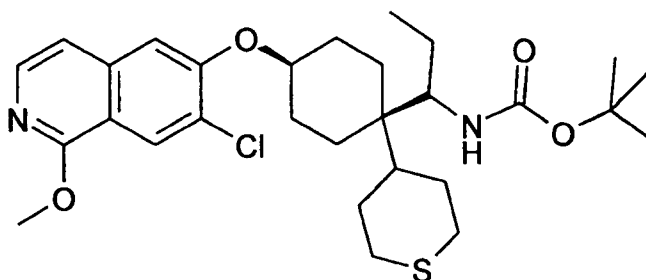


Example 98 was synthesized using the reaction sequence as described for the alternative synthesis of Example 1 (step d and e). 60 mg of 4-(1-Amino-3-methoxypropyl)-4-ethyl-cyclohexanol (59) and 53.9 mg of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (4) were used to give 43 mg of Example 98 as hydrochloride.

Stereochemistry was not assigned. $R_t = 1.78$ min (Method N). Detected mass: 393.3 ($M+H^+$).

- 10 Example 99: cis-6-[4-(1-amino-propyl)-4-(1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

a) cis-{1-[4-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (60)



15

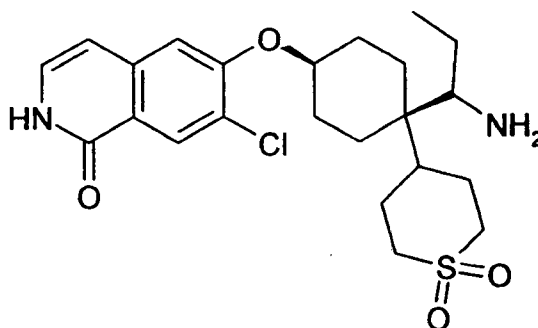
To a solution of 61 mg (136 μ mol) of cis-1-[4-(7-chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)-cyclohexyl]-propylamine [prepared from cis-4-(1-amino-propyl)-4-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)-cyclohexanol and 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (4) in a similar fashion as described for the alternative synthesis of Example 1] in 2 mL of dichloromethane were added 28.2 μ L (20.6 mg, 204 μ mol) of triethylamine and 44.4 mg (204 μ mol) of di-tert-butyl-dicarbonate, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was evaporated, taken up in diethylether, filtered over celite and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give 76

20

117

mg of the title compound in a purity sufficient for further conversion. $R_t = 1.06$ min (Method Q). Detected mass: 549.2 ($M+H^+$).

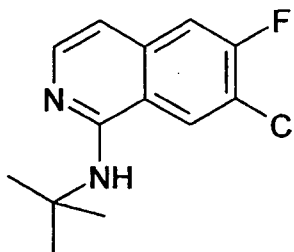
- b) cis-6-[4-(1-amino-propyl)-4-(1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 99)



- A solution of 76 mg (138 μ mol) of cis-{1-[4-(7-chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (60) in 3 mL of absolute dichloromethane was treated at 0 °C with a solution of 102 mg (415 μ mol) of m-chloroperbenzoic acid in 1 mL of dichloromethane, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. Then, 25 mL of water were added and the mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with a 0.1M aqueous solution of sodium thiosulphate, saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. After purification by flash chromatography (SiO_2 , 0% $\rightarrow$ 30% methanol in dichloromethane) to yield 36 mg of {1-[cis-4-(7-chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-(1,1-dioxo-tetrahydro-thiopyran-4-yl)-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester, the product was dissolved in 2 mL of a 1:1 mixture of 2-propanol and 1N aqueous hydrochloric acid and heated in the microwave for 30 min at 100 °C. The reaction mixture was evaporated and lyophilized from water twice to give 21 mg of the title compound (Example 99) as its hydrochloride. $R_t = 1.17$ min (Method G). Detected mass: 467.2 ($M+H^+$).

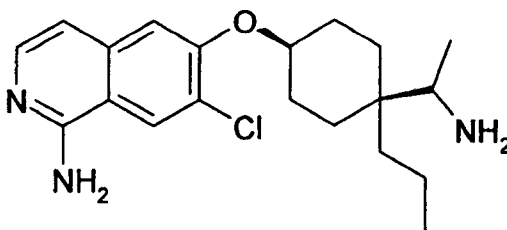
- Example 100: cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-isoquinolin-1-ylamine

a) tert-Butyl-(7-chloro-6-fluoro-isoquinolin-1-yl)-amine (61)



A solution of 5.0 g (25.3 mmol) of 7-chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (9) in 120 mL of benzotrifluoride was treated with 15.9 mL (11.1 g, 152 mmol) of tert-butylamine and cooled to 0 °C. Then, 17.3 g (53.1 mmol) of p-toluenesulfonic anhydride were slowly added portionwise with temperature control (<10 °C). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16h, before being cooled to 0 °C and another 8.0 mL (76.1 mmol) of tert-butylamine and 8.26 g (25.3 mmol) of p-toluenesulfonic anhydride were added. The reaction mixture was stirred for 24h at room temperature, then concentrated and partitioned between 120 mL of water and 150 mL of dichloromethane. The phases were separated and the organic phase was washed eight times with 3N aqueous sodium hydroxide, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. The crude product was purified twice by silica gel chromatography (dichloromethane:methanol) to give 277 mg of pure desired product (61) and 714 mg of the product slightly contaminated with p-toluenesulfonic acid. $R_t = 2.35$ min (Method C). Detected mass: 253.1 ($M+H^+$).

b) cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-isoquinolin-1-ylamine (Example 100)

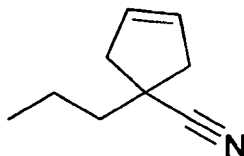


28 mg of Example 100 were obtained following a reaction sequence similar to the one used for the synthesis of Example 1 (step d and e), starting from 73.4 mg (396 μ mol) of 4-(1-amino-ethyl)-4-propyl-cyclohexanol and 100 mg (0.40 mmol) of tert-butyl-(7-

chloro-6-fluoro-isoquinolin-1-yl)-amine (61). $R_t = 2.26$ min (Method C). Detected mass: 362.3 ($M+H^+$). 119

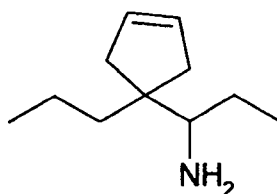
Example 101 and 102: 6-[3-(1-Amino-propyl)-3-propyl-cyclopentoxyl]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

a) 1-cyano-1-propylcyclopent-3-ene (62)



LDA (276 mL, 553 mmol 2M in THF) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon to a stirred solution of valeronitrile (20 g, 25.3 mL, 241 mmol) in THF (250 mL) and then stirred for 15 minutes. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred for a further 20 minutes. After cooling to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, cis-1,4-dichlorobutene (30.1 g, 25.3 mL) was added dropwise over 10 minutes and the mixture stirred for 10 minutes. The mixture was allowed to warm to room temperature and was then stirred overnight. The reaction was quenched by gentle addition to 150 mL ice cold water and followed by extraction with methyl tert butyl ether. Evaporation gave 47.5 g of an orange oil. Vacuum distillation 0.2-16 mbar, $55\text{-}105\text{ }^{\circ}\text{C}$ gave 2.3 g of a yellow oil which was used without further purification.

b) 1-(1-aminopropyl)-1-propylcyclopent-3-ene (63)

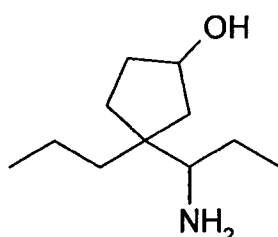


1-cyano-1-propylcyclopent-3-ene (62, 2.3 g, 16.9 mmol) was dissolved in toluene (15 mL) and ethyl magnesium bromide (11.2 mL, 33.7 mmol, 3M in ether) added. After stirring for 30 minutes at $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction mixture was cooled and added dropwise to ice cold methanol (66 mL), followed by sodium borohydride (638 mg, 17 mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The white suspension

was treated with sodium hydroxide solution (aqueous, 1M), filtered through celite and then extracted with dichloromethane/isopropanol (3:1). The filtrate was washed with dichloromethane. The organic phase was washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to give 3.8 g of a yellow oil. This was taken up in

- 5 dichloromethane and extracted twice with hydrochloric acid (2M). The aqueous layer was made basic with sodium hydroxide solution (6M) and extracted with dichloromethane. Evaporation gave 1.38 g of desired product as a yellow oil which was used without further purification.

- 10 c) 1-(1-aminopropyl)-1-propylcyclopentan-3-ol (64)

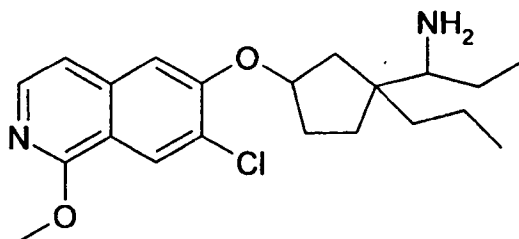


1-(1-aminopropyl)-1-propylcyclopent-3-ene (63, 1.4g, 8.25mmol) was dissolved in THF (15mL) at 0 °C under argon. Borane (9.1mL, 9.07mmol, 1M in THF) was added dropwise over 10 minutes. The reaction mixture was allowed to warm to room

- 15 temperature before stirring overnight. After cooling to 0 °C, water was added (4 mL), followed by hydrogen peroxide (5.8 mL, 30% solution in water) and sodium hydroxide solution (9.1 mL, 1M aqueous solution). After stirring for 5 minutes the mixture was extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulphate and evaporated to give 1.54 g of desired product as a mixture of isomers. $R_t = 0.81, 0.84, 0.88$ min (Method M).

- 20 Detected mass: 186.2 ($M+H^+$).

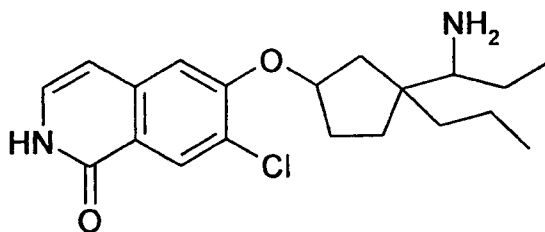
- d) 1-[3-(7-chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclopentyl]-1-propyl-propylamines (65 and 66)



1-[3-(7-chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclopentyl]-1-propyl-propylamines (65 and 66) were prepared as a mixture of isomers from 1-(1-aminopropyl)-1-propylcyclopentan-3-ol (64) and 7-chloro-6-fluoro-1-methoxyisoquinoline (4) as described for the alternative synthesis of Example 1, step d. $R_t = 1.51$ min (Method G).

5 Detected mass: 377.2 ($M+H^+$) and $R_t = 1.56$ min (Method G). Detected mass: 377.2 ($M+H^+$).

e) 6-[3-(1-Amino-propyl)-3-propyl-cyclopentoxyl]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Examples 101 and 102)



10

6-[3-(1-Amino-propyl)-3-propyl-cyclopentoxyl]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-ones Example 101 and Example 102 were prepared from 1-[3-(7-chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclopentyl]-1-propyl-propylamines 65 and 66 as described for the alternative synthesis of Example 1, step e. $R_t = 1.33$ min (Method G). Detected mass:

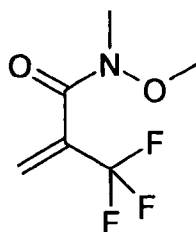
15 363.2 ($M+H^+$) and $R_t = 0.94$ min (Method M). Detected mass: 363.3 ($M+H^+$).

Both examples were obtained as a mixture of isomers, relative stereochemistry was not assigned.

Example 103: 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-trifluoromethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Isomer 1)

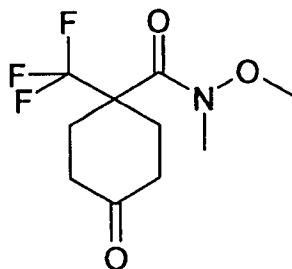
20

a) N-Methoxy-N-methyl-2-trifluoromethyl-acrylamide (67)



- 16.6 g (167 mmol) of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride were suspended in 900 ml of CH_2Cl_2 and 29.1 ml (167 mmol) of N,N-diisopropylethylamine added dropwise at 0°C . The resulting solution was added dropwise to a solution of 20.0g (143 mmol) of 2-(trifluoromethyl)propenoic acid in 500 ml of CH_2Cl_2 at -40°C . Afterwards,
- 5 34.5g (167 mmol) of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide were added and the mixture stirred at 0°C for 16 h. The resulting suspension was then filtrated and the filtrate carefully evaporated (the desired product is volatile!). Afterwards, 100 ml of n-pentane were added and the suspension stirred for 30 minutes at ambient temperature. The precipitate was removed by filtration, the filtrate was carefully evaporated.
- 10 Chromatography on silica gel using ethyl acetate/n-pentane 1:4 yielded 22.8 g of the desired product. $R_f = 0.56$ min (Method P).

b) 4-Oxo-1-trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid methoxy-methyl-amide (68)



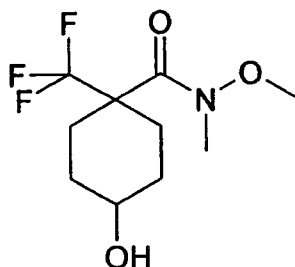
- 15 21.8 g (119 mmol) of N-Methoxy-N-methyl-2-trifluoromethyl-acrylamide (67) and 36.1 ml (29.6 mmol) of 2-(trimethylsiloxy)-1,3-butadiene were mixed and divided into 3 portions. Each portion was treated at 120°C under microwave irradiation for 2h. The combined reaction products were then diluted using 150 ml of THF, 100 ml of a 5% aqueous solution of HCl was added and stirred for 1h at ambient temperature.
- 20 Afterwards, the mixture was extracted three times using 200 ml of ethyl acetate each, dried using MgSO_4 and evaporated to yield 18.0 g, used without further purification. $R_f = 0.72$ min (Method P).

- 25 c) 4-Hydroxy-1-trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid methoxy-methyl-amide (69)

113

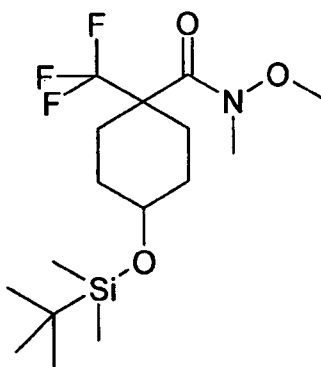
000127

123



18.0 g (71.1 mmol) of 4-Oxo-1-trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid methoxy-methyl-amide (68) were dissolved in 350 ml of anhydrous ethanol and 2.96 g (78.2 mmol) of NaBH₄ were added portionwise at -70°C. The mixture was then stirred for 1h at ambient temperature, followed by addition of 500 ml of water. Initially, the pH was then adjusted to pH=4-5 using a 10% aqueous HCl-solution to remove remaining NaBH₄. Afterwards, the pH was adjusted to pH=8 using saturated aqueous NaHCO₃-solution and the ethanol was evaporated. The residual solution was extracted three times using 300ml of ethyl acetate each. Afterwards, the organic layer was washed using 300ml of a saturated aqueous NaCl-solution, dried over MgSO₄ and evaporated. Chromatography on silica gel using ethyl acetate/n-heptane yielded 6.00 g of 69 as a colourless oil, containing only one cis/trans isomer of unknown configuration. R_f = 0.66 min (Method P).

d) 4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid methoxy-methyl-amide (70)

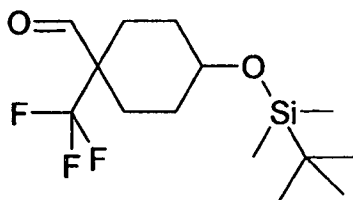


6.00 g (23.5 mmol) of 4-Hydroxy-1-trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid methoxy-methyl-amide (69) were dissolved in 20 ml of CH₂Cl₂ and 6.8 ml of 2,6-lutidine were added. Afterwards, 6.48 ml (28.2 mmol) of tert-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate were added at 0 °C and the mixture allowed to stand at ambient temperature for 16h. The mixture was then diluted using 30 ml of CH₂Cl₂ and

washed successively twice using 30 ml of water, twice using 30 ml of a 0.1N aqueous HCl-solution and once using 30 ml of a saturated aqueous NaHCO₃-solution respectively. The organic layer was then dried over MgSO₄ and evaporated to yield 8.40 g. R_t = 0.99 min (Method Q).

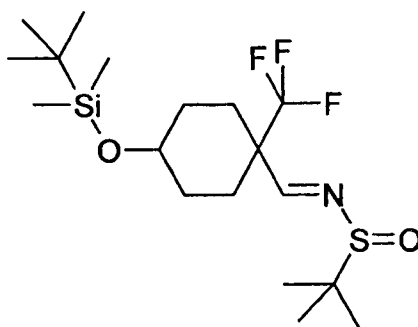
5

e) 4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexanecarbaldehyde (71)



- 10 4.15 g (11.2 mmol) of 4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid methoxy-methyl-amide (70) were dissolved in 40 ml of anhydrous THF. Afterwards, 28.1ml (28.1mmol) of a 1M solution of diisobutylaluminium hydride in CH₂Cl₂ was added at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 40 ml of a 10% aqueous solution of potassium sodium tartrate tetrahydrate were added and the mixture was stirred for 1h at ambient temperature.
- 15 The reaction mixture was then extracted twice using 50 ml of ethyl acetate each. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated to give 3.40g of 71. R_t = 0.98 min (Method Q).

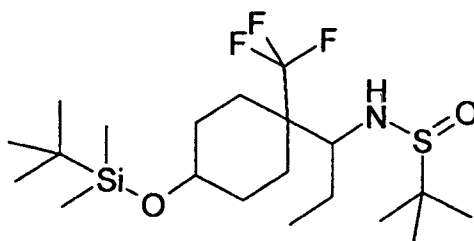
- 20 f) 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid 1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexyl]-methylideneamide (72)



125

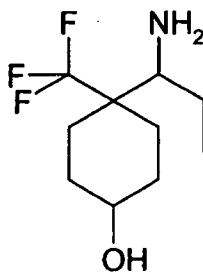
3.20 g (10.3 mmol) of 4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexanecarbaldehyde (71) were dissolved using 25 ml of anhydrous THF. 1.31g (10.8mmol) of 2-methyl-2-propanesulfinamide and 4.32 ml (20.6 mmol) of titanium (IV) ethoxide were added and the mixture heated for 4h at reflux. The reaction mixture was poured into 75ml of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and the precipitate removed by filtration. The filtrate was extracted three times using 50 ml of ethyl acetate each. The organic layer was dried using MgSO₄ and evaporated to yield 3.90 g of 72. R_t = 1.02 min (Method Q).

- 10 g) 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexyl]-propyl}-amide (73)



- 13.4 ml (26.8 mmol) of a 2M solution of ethylmagnesium chloride in diethyl ether were diluted using 8ml of anhydrous diethyl ether and cooled to -78 °C. At that temperature, a solution of 3.7 g (8.95 mmol) of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexyl]-methylideneamide (72) in anhydrous diethyl ether was added dropwise. Afterwards, the mixture was allowed to warm to ambient temperature and was stirred for 2h at ambient temperature. 100 ml of a saturated aqueous Na₂SO₄-solution was added, the organic layer separated, dried using MgSO₄ and evaporated to give 3.22g of 73 as an oil, used without further purification. R_t = 1.09 min (Method Q).

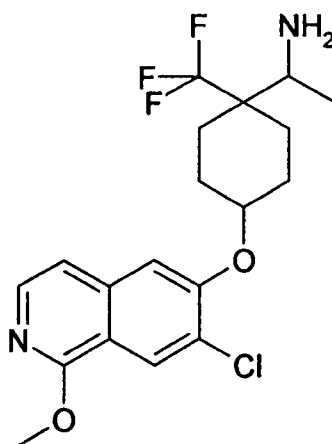
- h) 4-(1-Amino-propyl)-4-trifluoromethyl-cyclohexanol (74)



126

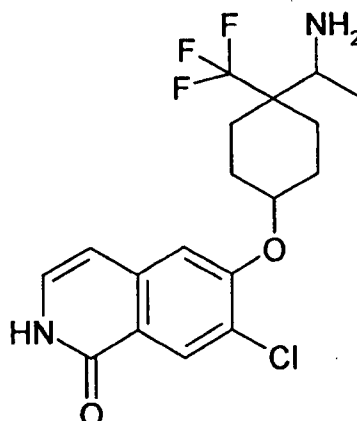
3.22 g (7.26 mmol) of 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexyl]-propyl}-amide (73) were dissolved using 200 ml of 2-propanol. 60ml of a 10% aqueous solution of HCl was added and the mixture was stirred for 5h at ambient temperature and the mixture allowed to stand at ambient temperature for 16h. Afterwards, 300 ml of a saturated aqueous solution of K_2HPO_4 were added and the 2-propanol evaporated. The resulting mixture was extracted twice using 100 ml of ethyl acetate each. The organic layer was dried using $MgSO_4$ and evaporated to yield 1.50 g of 74 as an oil, used without further purification. $R_t = 0.82$ min (Method P).

i) 1-[4-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexyl]-propylamine (75)



160 mg (4.00 mmol) of NaH were suspended using 3 ml of DMA and a solution of 300 mg (1.33 mmol) of 4-(1-Amino-propyl)-4-trifluoromethyl-cyclohexanol (74) in 3 ml of DMA added. The mixture was stirred for 1h at ambient temperature. Afterwards, a solution of 282 mg (1.33 mmol) of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline in 4 ml of DMA was added and the mixture was stirred for 3h at ambient temperature. The mixture was then poured into 100ml of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and extracted three times using 50 ml of ethyl acetate each. The organic layer was washed twice using 50 ml of water, dried using $MgSO_4$ and evaporated. Chromatography on silica gel using ethyl acetate/n-heptane, followed by chromatography on silica gel using t-butylmethyl ether/n-heptane 1:1 + 1% acetic acid yielded 162 mg of the desired product as the acetate. $R_t = 0.77$ min (Method P).

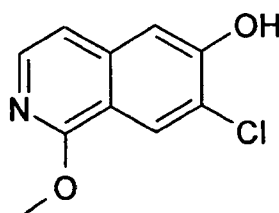
k) 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-trifluoromethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Isomer 1) (Example 103)



- 5 229 mg (480 μ mol) of 1-[4-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexyl]-propylamine (75) were dissolved using 2 ml of 2-propanol and 2 ml of a 1N aqueous solution of HCl. The mixture was treated for 1h at 100 °C under microwave irradiation. Afterwards, the mixture was diluted using 50 ml of water and lyophilized to yield 195mg of Example 103 as the hydrochloride. R_t = 0.64 min (Method P). Detected
- 10 mass: 403.10 ($M+H^+$).

Example 104: 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-trifluoromethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Isomer 2)

- 15 a) 7-chloro-6-hydroxy-1-methoxyisoquinoline (81)

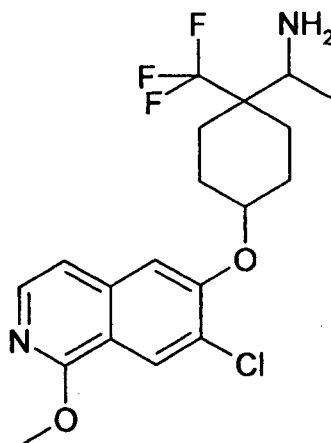


- A solution of sodium trimethylsilanoate (149.2 mL, 1M in THF) was added to a solution of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxyisoquinoline (4, 10g, 47.2 μ mol) in DMA (200 mL) under argon. After stirring at 60 °C for 24 hours, the solution was evaporated under reduced
- 20 pressure and then freeze dried to give crude product (20.4 g). This was dissolved in water and the pH adjusted to pH=6.5. A light brown precipitate was collected by filtration and purified by reverse phase chromatography (0 to 4 minutes, 15%

128

acetonitrile/water, 4 to 24 minutes 15 to 90% acetonitrile/water and then 100% acetonitrile) to give 7g of the desired product $R_t = 2.60$ min (Method C). Detected mass: 210.0 ($M+H^+$).

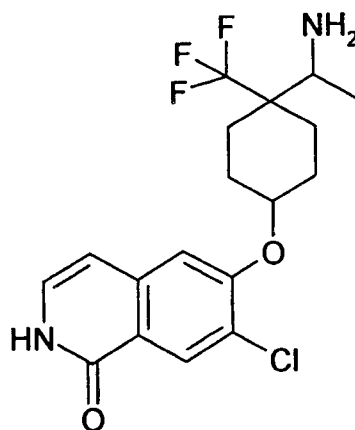
- 5 b) 1-[4-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexyl]-propylamine (76)



- 790 mg (3.51 mmol) of 4-(1-Amino-propyl)-4-trifluoromethyl-cyclohexanol (74) were dissolved using 8.0 ml of anhydrous THF. 1.20 g (4.56 mmol) of triphenylphosphin, 0.58 ml (3.51 mmol) of N,N-diisopropylethylamine, and 735 mg (3.51 mmol) of 7-chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-ol (81) were added and the mixture cooled to 0°C. At this temperature, 0.83 ml (5.26 mmol) of diethyl azodicarboxylate were added and the mixture stirred for 16h at ambient temperature. Afterwards, the mixture was diluted with 20ml of CH_2Cl_2 and washed successively with 20ml of a 1N aqueous solution of NaOH, with 20ml of a saturated aqueous solution of NH_4Cl , using 20ml of water, and with 20ml of a saturated aqueous solution of NaCl, respectively. The organic layer was then treated with 20ml of a 1N aqueous solution of HCl. Crude product precipitated, was filtered off and resuspended in 20 ml of a 1N aqueous solution of NaOH. This suspension was extracted three times using 20ml of CH_2Cl_2 . The organic layer was then dried using $MgSO_4$ and evaporated. Chromatography of the residue on silica gel using t.-butylmethyl ether/n-heptane 1:1 +1% acetic acid yielded 160mg of the desired product as its acetate. $R_t = 0.79$ min (Method P). Detected mass: 417.2 ($M+H^+$).

- 25 c) 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-trifluoromethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Isomer 2) (Example 104)

129

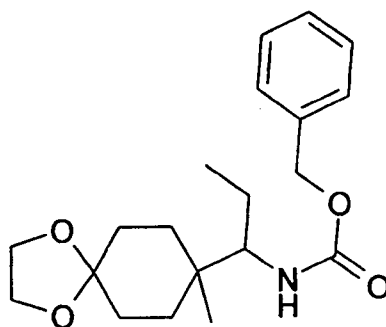


160 mg (336 μ mol) of 1-[4-(7-chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-trifluoromethyl-cyclohexyl]-propylamine (76) were dissolved using 2 ml of 2-propanol and 2 ml of a 1N aqueous solution of HCl. The mixture was treated for 1h at 100°C under microwave irradiation. Afterwards, the mixture was diluted using 50 ml of water and lyophilized to yield 154 mg of the desired product. R_t = 0.66 min (Method P). Detected mass: 403.2 ($M+H^+$).

10

Example 111: [4-(1-amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyl]-isoquinolin-6-yl-amine

a) [1-(8-methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-propyl]-carbamic acid benzyl ester (77)

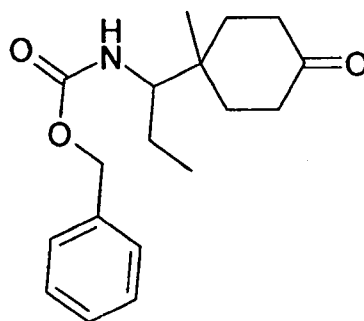


7.50 g (41.4 μ mol) of 8-methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile (synthesized from 1,4-dioxo-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile and methyl iodide in a similar fashion as described for 5) were dissolved in 17 mL of absolute tetrahydrofuran. Then, 20.7 mL (62.1 μ mol) of ethylmagnesium chloride (3M in diethylether) were added dropwise and the reaction mixture was heated to reflux for 8h. After cooling to 0 °C, 20 mL of dry methanol were added. After a period of 10 min, 2.56 g (67.7 μ mol) of sodium

borohydride were added portionwise at 0 °C and the mixture was stirred for 16h at room temperature. The reaction was quenched by addition of 1M aqueous sodium hydroxide solution (200 mL) and extracted twice with diethylether (150 mL each). The combined organic phases were dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent evaporated.

The crude amine (8.20 g) was dissolved in 115 mL of dry dichloromethane, cooled to -78 °C and 5.89 mL (4.28 g, 42.3 mmol) of triethylamine and 6.49 mL (6.56 g, 38.4 mmol) of benzylchloroformate were added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2h. Then, 100 mL of water were added and the mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phases were dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to give the crude product 77, which was purified by silica gel chromatography (heptane:ethyl acetate) to give 5.50 g of pure desired product (77). $R_t = 1.03$ min (Method P). Detected mass: 348.2 (M+H⁺).

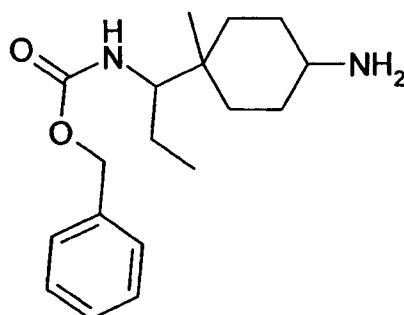
b) [1-(1-Methyl-4-oxo-cyclohexyl)-propyl]-carbamic acid benzyl ester (78)



5.50 g of [1-(8-methyl-1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-propyl]-carbamic acid benzyl ester (77) were dissolved in 15 mL of a 2:1 mixture of acetone and 6N aqueous hydrochloric acid. The reaction mixture was stirred for 16h at room temperature, then dropped into 150 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The mixture was extracted three times with dichloromethane (100 mL each), the combined organic phases were dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to give the ketone 78, which was used directly in the next step. $R_t = 0.59$ min (Method P). Detected mass: 304.2 (M+H⁺).

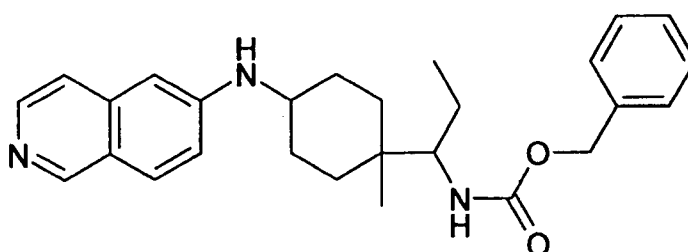
131

c) [1-(4-Amino-1-methyl-cyclohexyl)-propyl]-carbamic acid benzyl ester (79)



2.10 g (6.92 mmol) of the ketone (78) were dissolved in 21 mL of absolute methanol,
5 then 5.34 g (69.2 mmol) of ammonium acetate and 435 mg (6.92 mmol) of sodium
cyanoborohydride were added, and the mixture was stirred at room temperature for
16h. The reaction mixture was evaporated, the residue dissolved in 50 mL of 1N
aqueous sodium hydroxide and extracted twice with 100 mL of dichloromethane. The
combined organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered, and evaporated
10 to give 1.70 g of the title compound 79 in a purity sufficient to be used directly in the
next step. $R_t = 0.75$ min (Method P). Detected mass: 305.2 ($M+H^+$).

d) {1-[4-(Isoquinolin-6-ylamino)-1-methyl-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid benzyl
ester (80)

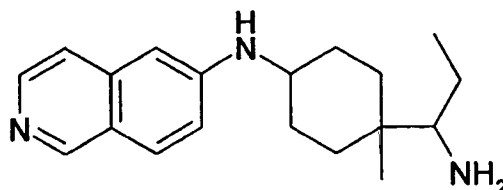


15

In 2 mL of absolute toluene were dissolved 100 mg (481 μ mol) of 6-bromo-
isoquinoline, 176 mg (577 μ mol) of [1-(4-amino-1-methyl-cyclohexyl)-propyl]-carbamic
acid benzyl ester (79), and 235 mg (721 μ mol) of cesium carbonate. The solution was
degassed twice, then 3.24 mg (14.4 μ mol) of palladium acetate and 13.5 mg (21.6
20 μ mol) of 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl were added and the reaction
mixture was heated to 100 °C until complete conversion could be observed. The
mixture was evaporated, the residue dissolved in 50 mL of dichloromethane and
washed twice with 50 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The

organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered, concentrated and purified by silica gel chromatography (dichloromethane:methanol) to give 66 mg of the pure desired product. $R_t = 1.32$ min (Method O). Detected mass: 432.3 ($M+H^+$). 132

5 e) [4-(1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyl]-isoquinolin-6-yl-amine (Example 111)



66 mg (153 μ mol) of {1-[4-(Isoquinolin-6-ylamino)-1-methyl-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid benzyl ester (80) were dissolved in 500 μ L of dry methanol and 5 mg of palladium on activated charcoal (10%) were added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere until conversion was complete. The catalyst was filtered off and the reaction mixture was evaporated to dryness to give the title compound, which was purified by reversed phase HPLC (water/acetonitrile) to give 30 mg of pure Example 111 as its trifluoroacetic acid salt. $R_t = 1.02$ min (Method L). Detected mass: 298.2 ($M+H^+$).

15

The following racemates were separated by HPLC, using a chiral column. Absolute stereochemistry was not determined, the earlier eluting enantiomer was designated to be enantiomer one.

133

Example No.	Racemate	Enantiomer	Method	R _t chiral [min]
32	Example 26	1	E	8.68
33	Example 26	2	E	9.98
105	Example 1	1	T	8.33
106	Example 1	2	T	11.3
107	Example 34	1	R	6.31
108	Example 34	2	R	8.30
109	Example 16	1	S	6.56
110	Example 16	2	S	10.6

The enantiomers obtained from these examples by separation of the racemate are

5 cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

10 cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((S)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and

cis-6-[4-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-

15 2H-isoquinolin-1-one.

(The enantiomers have not been assigned to "Enantiomer 1" or "Enantiomer 2", respectively)

134

Methods

Method A:

Stationary phase:

Waters XBridge C18

5 Gradient:

ACN+0.05% TFA : H₂O+0.05% TFA

5:95(0 min) to 5:95(0.3 min) to 95:5(3.5 min) to 95:5(4 min)

Flow:

1.3 mL/min

Method B:

10 Stationary phase:

Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

Gradient:

ACN : H₂O+0.05% TFA

4:96(0 min) to 95:5(2.0 min) to 95:5(2.4 min)

Flow:

1 mL/min

15 Method C:

Stationary phase:

Col YMC Jsphere 33 x 2.1

Gradient:

ACN+0.05% TFA : H₂O+0.05% TFA

2:98(0min) to 2:98(1min) to 95:5(5min) to 95:5(6.25min)

Flow:

1 mL/min

20

Method D:

Stationary phase:

Waters XBridge C18

Gradient:

ACN+0.1% FA : H₂O+0.08% FA

3:97(0min) to 60:40(3.5min) to 98:2(4.0min) to

98:2(5.0 min) to 3:97(5.2min) to 3:97(6.5min)

Flow:

1.3 mL/min

25

Method E:

Stationary phase:

Chiralpak IA 250x4.6 mm

Heptane : EtOH : MeOH 5:1:1+0.1% diethyl amine

Flow:

1 mL/min

30

135

Method F:

Stationary phase: Luna 3 μ C18(2) 10 x 2.0 mmGradient: ACN : H₂O+0.05% TFA
7:93(0 min) to 95:5(1.2 min) to 95:5(1.4 min)

5 Flow: 1.1 mL/min

Method G:

Stationary phase: Merck Chromolith fast Grad

Gradient: H₂O+0.05% TFA : ACN+0.035% TFA
10 98:2(0 min) to 98:2(0.2 min) to 2:98 (2.4 min) to 2:98
(3.2min) to 98:2(3.3min) to 98:2(4 min)
Flow: 2 mL/min

Method H:

15 Stationary phase: Waters XBridge C18

Gradient: H₂O+0.05% TFA : ACN+0.05% TFA
95:5(0 min) to 5:95(3.3 min) to 5:95(3.85 min) to 95:5(4.3
min)
Flow: 1.7 mL/min

20

Method I:

Stationary phase: Waters XBridge C18

Gradient: H₂O+0.05% TFA : ACN+0.05% TFA
95:5(0 min) to 5:95(3.3 min) to 5:95(3.85 min) to 95:5(4
min)
25 Flow: 1.7 mL/min

Method J:

Stationary phase: Waters XBridge C18

Gradient: H₂O+0.05% TFA : ACN+0.05% TFA
30 95:5(0 min) to 5:95(2.6 min) to 5:95(3.0 min) to 95:5(3.1
min) to 95:5(4.0 min)

136

Flow: 1.7 mL/min

Method K:

Stationary phase: Waters XBridge C18

5 Gradient: H₂O+0.05% TFA : ACN+0.05% TFA
95:5(0 min) to 95:5(0.2 min) to 5:95(2.4 min) to 5:95(3.2 min) to 95:5(3.3 min) to 95:5(4.0 min)

Flow: 1.7 mL/min

10 Method L:

Stationary phase: Merck Chromolith fast Grad

Gradient: H₂O+0.05% TFA : ACN+0.05% TFA
98:2(0 min) to 98:2(0.2 min) to 2:98(2.4 min) to 2:98 (3.2min) to 98:2(3.3min) to 98:2(4 min)

15 Flow: 2.4 mL/min

Method M:

Stationary phase: Waters Aquity SDS

20 Gradient: H₂O+0.1% FA : ACN+0.08% FA
95:5(0 min) to 5:95(1.1 min) to 5:95(1.7 min) to 95:5 (1.8min) to 95:5(2.0min)

Flow: 0.9 mL/min

Method N:

25 Stationary phase: Waters XBridge C18

Gradient: H₂O+0.05% TFA : ACN+0.05% TFA
95:5(0 min) to 95:5(0.2 min) to 5:95(2.4 min) to 5:95(3.5 min) to 95:5(3.6 min) to 95:5(4.5 min)

Flow: 1.7 mL/min

30

137

Method O:

Stationary phase: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

Gradient: ACN : H₂O+0.05% TFA

5 4:96(0 min) to 95:5(2.0 min) to 95:5(2.4 min) to 4:96(2.45 min)

Flow: 1 mL/min

Method P:

10 Stationary phase: Luna 3 μ C18(2) 10 x 2.0 mmGradient: ACN : H₂O+0.05% TFA

7:93(0 min) to 95:5(1.2 min) to 95:5(1.4 min) to 7:93(1.45 min)

Flow: 1.1 mL/min

15

Method Q:

Stationary phase: Luna 3 μ C18(2) 10 x 2.0 mmGradient: ACN : H₂O+0.05% TFA

20 20:80(0 min) to 95:5(0.8 min) to 95:5(1.4 min) to 20:80(1.45 min)

Flow: 1.1 mL/min

Method R:

Stationary phase: Chiralpak AD-H/83, 250 x 4,6mm.

25 Eluent: MeOH:EtOH (1:1) + 0.1% diethylamine.

Flow: 1 mL/min

Detection: 249 nM

Method S:

30 Stationary phase: Chiralpak AD-H/55, 250 x 4,6mm.

Eluent: MeOH:EtOH (1:1) + 0.1% diethylamine.

Flow: 1 mL/min

138

Detection: 249 nM

Method T:

Stationary phase: IA 250 x 4.6 mm

5 Eluent: Heptane:EtOH:MeOH (1:1:1)+
0.1% diethylamine

Flow: 1 mL/min

Detection: 249 nM

10 Method U:

Stationary phase: Merck Chromolith fast grad

Gradient: Water+0.05%TFA:ACN+0.05%TFA
98:2(0 min) to 98:2(0.2 min) to 2:98(2.4 min)

Flow 1.3 mL/min

15

139

1) Determination of Rho kinase inhibition

To measure Rho-kinase inhibition, IC₅₀ values were determined according to the following protocol:

- 5 Active human recombinant ROCK II (N-terminal His6-tagged recombinant human ROCK-II residues 11-552) was purchased from Millipore GmbH, Schwalbach, Germany. The peptide substrate, Fluorescein-AKRRRLSSLRA-COOH, was obtained from JPT Peptide Technologies, Berlin, Germany. Adenosine-5'-triphosphate (ATP), bovine serum albumine (BSA), dimethylsulphoxide (DMSO), 4-(2-
- 10 hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulfonic acid (Hepes), Brij-35, dithiothreitol (DTT) and Pluronic F-68 were purchased from Sigma-Aldrich, Munich, Germany. Tris(hydroxymethyl)-aminomethane (Tris), magnesium chloride, NaOH, 1M HCl and EDTA were obtained from Merck Biosciences, Darmstadt, Germany. "Complete" protease inhibitor was from Roche Diagnostics, Mannheim, Germany.
- 15 Test compounds were diluted to the appropriate concentrations in buffer 1 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.02 % (w/v) BSA, 0.01 % Pluronic F-68 and 3 % DMSO). The ROCK II enzyme was diluted to a concentration of 100 ng/mL in buffer 2 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT and 0.02 % (w/v) BSA). The peptide substrate and ATP were diluted to concentrations of 3 µM and 120 µM,
- 20 respectively, in the buffer 2. Two µl of the compound solution were mixed with 2 µl of the diluted enzyme in a 384-well small volume microtiter plate (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Germany), and the kinase reaction was initiated by addition of 2 µl of the solution containing peptide substrate and ATP. After 60 min incubation at 32 °C, the reaction was stopped by addition of 20 µl of a solution containing 100 mM Hepes-
- 25 NaOH, pH 7.4, 0.015 % (v/v) Brij-35, 45 mM EDTA and 0.227 % chip coating reagent 1 (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). Phosphorylation of the substrate peptide was then detected on a Caliper 3000 instrument essentially as described by Pommereau et al (J. Biomol. Screening 2004, 9(5), 409-416). Separation conditions were as follows: Pressure -1.3 psi, upstream voltage -1562 V, downstream voltage -500 V, sample sip
- 30 time 200 ms. Positive controls (buffer 1 instead of compound) and negative controls (buffer 1 instead of compound and buffer 2 instead of ROCK II) were run in parallel on each plate.

140

The following products/compounds were tested in said assay by using the respective form (salt or free base) obtained as in the examples described above and the following activities were measured

Example-No.	pIC50
1	+++++++
2	+++++
3	+++++++
4	+++++++
5	+++++++
6	+++++++
7	+++++++
8	+++++++
9	+++++++
10	+++++++
11	+++++++
12	+++++++
13	+++++++
14	+++++++
15	+++++++
16	+++++++
17	+++++++
18	+++++++
19	+++++++
20	+++++
21	+++++++
22	+++++++
23	+++++
24	+++++++
25	+++++++
26	+++++++

141

Example-No.	plC50
27	++++++
28	+++++
29	++++++
30	++++++
31	++++++
32	+++++++
33	+++++++
34	+++++++
35	++++++
37	++++++
38	+++++++
39	+++++
40	+++++
41	+++++
46	+++++
47	+++++++
50	+++++++
51	+++++
52	+++++
53	+++++
54	+++++
56	+++++
57	+++++
58	+++++++
59	+++++++
60	+++++++
61	+++++++
62	+++++++
63	+++++
64	+++++++

142

Example-No.	pIC50
65	++++++
66	+++++++
67	++++++
68	+++++++
69	+++++++
70	+++++++
71	+++++++
72	++++++
73	+++++++
74	+++++++
75	+++++++
76	+++++++
77	+++++++
78	++++++
79	+++++
80	+++++
81	+++++
82	+++++
84	+++++
85	+++++
86	+++++
87	+++++
88	+++++
89	+++++
90	+++++++
95	+++++++
96	+++++++
97	+++++
98	+++++++
99	+++++++

143

Example-No.	pIC50
100	+++++
103	+++++++
104	+++++
105	+++++++
106	+++++++
107	+++++++
108	+++++++

The given activity is denoted as the negative decadal logarithm of the IC₅₀ (pIC₅₀) as follows:

- 5
- +

:

pIC₅₀ ≤ 3.0
- ++

:

3.0 ≤ pIC₅₀ < 4.0
- +++

:

4.0 ≤ pIC₅₀ < 5.0
- ++++

:

5.0 ≤ pIC₅₀ < 6.0
- +++++

:

6.0 ≤ pIC₅₀ < 7.0
- 10

++++++

:

7.0 ≤ pIC₅₀ < 8.0

+++++++

:

8.0 ≤ pIC₅₀
- 2) Determination of Protein Kinase A and Protein Kinase G inhibition
- To measure PKA and PKG1-beta inhibition, IC₅₀ values were determined according to
- 15

the following protocol:
- 20

Active recombinant human PKG1-beta (full-length, with N-terminal His-tag) was purchased from Millipore GmbH, Schwalbach, Germany. Active recombinant human PKA (residues 1-351, N-terminal His-tag) was obtained from Invitrogen, Karlsruhe, Germany. The peptide substrate, Fluorescein-AKRRRLSSLRA-COOH, was obtained from JPT Peptide Technologies, Berlin, Germany. Adenosine-5'-triphosphate (ATP), bovine serum albumine (BSA), dimethylsulphoxide (DMSO), 4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulfonic acid (Hepes), Brij-35, dithiothreitol (DTT)

144

and Pluronic F-68 were purchased from Sigma-Aldrich, Munich, Germany. Tris(hydroxymethyl)-aminomethane (Tris), magnesium chloride, NaOH, 1M HCl and EDTA were obtained from Merck Biosciences, Darmstadt, Germany. "Complete" protease inhibitor was from Roche Diagnostics, Mannheim, Germany.

5 Test compounds were diluted to the appropriate concentrations in buffer 1 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.02 % (w/v) BSA, 0.01 % Pluronic F-68 and 3 % DMSO). PKG1-beta and PKA were diluted to concentrations of 150 ng/ml and 30 ng/ml, respectively, in buffer 2. The peptide substrate and ATP were diluted to concentrations of 3 μM and 120 μM, respectively, in the buffer 2. Two μl of the
10 compound solution were mixed with 2 μl of the diluted enzyme in a 384-well small volume microtiter plate (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Germany), and the kinase reaction was initiated by addition of 2 μl of the solution containing peptide substrate and ATP. After 60 min incubation at 32 °C, the reaction was stopped by addition of 20 μl of a solution containing 100 mM Hepes-NaOH, pH 7.4, 0.015 % (v/v) Brij-35, 45 mM
15 EDTA and 0.227 % chip coating reagent 1 (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). Phosphorylation of the substrate peptide was then detected on a Caliper 3000 instrument essentially as described by Pommereau et al (J. Biomol. Screening 9(5), 409-416, 2004). Separation conditions were as follows: Pressure -1.3 psi, upstream voltage -1562 V, downstream voltage -500 V, sample sip time 200 ms. Positive
20 controls (buffer 1 instead of compound) and negative controls (buffer 1 instead of compound and buffer 2 instead of kinase solution) were run in parallel on each plate. The following products/compounds were tested in said assay by using the respective form (salt or free base) obtained as in the examples described above and the following activities were measured.

25

Example No.	Selectivity against PKA	Selectivity against PKG
1	>1000 fold	> 300 fold
2	>10 fold	> 1 fold
3	> 1000 fold	>1000 fold
4	> 300 fold	> 100 fold
5	> 1000 fold	> 1000 fold
6	> 1000 fold	> 1000 fold

148

Example No.	Selectivity against PKA	Selectivity against PKG
7	> 300 fold	>100 fold
8	> 100 fold	>100 fold
9	> 10 fold	>10 fold
10	> 1000 fold	>300 fold
11	> 100 fold	>300 fold
12	> 1000 fold	>300 fold
13	>10 fold	> 10 fold
14	> 1000 fold	> 100 fold
15	>10 fold	> 10 fold
16	> 300 fold	> 300 fold
17	> 10 fold	> 10 fold
18	> 300 fold	> 300 fold
19	> 1000 fold	> 300 fold
21	> 300 fold	> 100 fold
22	> 300 fold	> 100 fold
23	> 10 fold	> 10 fold
25	> 300 fold	> 100 fold
27	> 1000 fold	> 1000 fold
28	> 10 fold	> 10 fold
30	> 300 fold	> 10 fold
31	> 10 fold	> 100 fold
32	> 1000 fold	> 300 fold
33	> 1000 fold	> 1000 fold
34	> 1000 fold	> 300 fold
35	> 300 fold	> 10 fold
37	> 300 fold	> 100 fold
38	> 1000 fold	> 300 fold
47	> 300 fold	> 300 fold
50	> 300 fold	> 10 fold
52	> 100 fold	> 10 fold

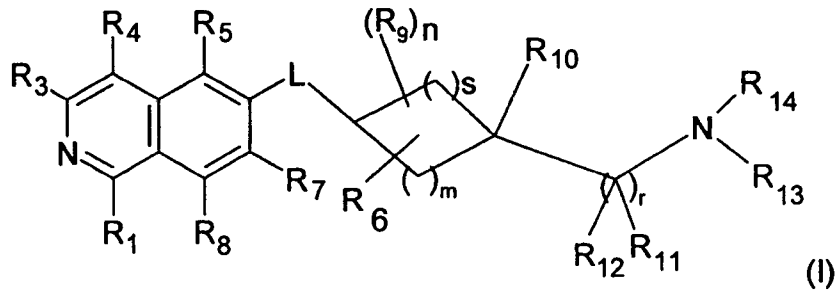
146

Example No.	Selectivity against PKA	Selectivity against PKG
54	> 10 fold	> 10 fold
58	> 300 fold	> 300 fold
59	> 100 fold	> 100 fold
61	> 100 fold	> 300 fold
62	> 1000 fold	> 100 fold
64	> 1000 fold	> 300 fold
65	> 300 fold	> 100 fold
68	> 1000 fold	> 300 fold
69	> 1000 fold	> 300 fold
70	> 1000 fold	> 1000 fold
72	> 300 fold	> 100 fold
73	> 1000 fold	> 300 fold
74	> 1000 fold	> 1000 fold
75	> 1000 fold	> 1000 fold
76	> 1000 fold	> 1000 fold
77	> 1000 fold	> 300 fold
78	> 300 fold	> 100 fold
90	> 300 fold	> 100 fold
95	> 1000 fold	> 300 fold
96	> 300 fold	> 100 fold
99	> 1000 fold	> 300 fold
103	> 1000 fold	> 1000 fold
106	> 1000 fold	> 1000 fold
107	> 1000 fold	> 1000 fold
108	> 1000 fold	> 10 fold
109	> 300 fold	> 100 fold
110	> 1000 fold	> 1000 fold

748

Claims

1. A compound of the formula (I)



wherein

R_1 is H, OH or NH_2 ;

R_3 is H, halogen, CN, (C_1-C_6) alkyl, OH, NH_2 , or NHR' ;

R_4 is H, halogen, hydroxy, CN, (C_1-C_6) alkyl, R' , or (C_1-C_6) alkylene- R' ;

R_5 is H, halogen, CN, (C_1-C_6) alkyl, or R' ;

R_7 is H, halogen, CN, (C_1-C_6) alkyl, O- (C_1-C_6) alkyl, R' , or SO_2-NH_2 ;

R_8 is H, halogen or (C_1-C_6) alkyl;

R_9 is

R' ,

OH,

halogen,

(C_1-C_6) alkyl,

O- (C_1-C_6) alkyl,

(C_1-C_6) alkylene- R' ,

148

- (C₂-C₆)alkenyl,
(C₂-C₆)alkynyl,
(C₁-C₆)alkylene-O-R',
(C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂,
5 (C₁-C₆)alkylene-C(O)-R',
(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R',
(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
10 (C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
COOH,
C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
C(O)OR'
15 C(O)(C₁-C₆)alkyl,
C(O)R',
C(O)NH₂,
C(O)-NH-(C₂-C₆)alkenyl,
C(O)-NH-(C₂-C₆)alkynyl,
20 C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
C(O)NHR',
C(O)-NH(C₁-C₆)alkylene-R',
C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]R',
C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
25 C(O)-(C₁-C₆)alkylene-R', or
C(O)O(C₁-C₆)alkylene-R';

R₆ is absent;

149

or is one (C₁-C₄)alkylene bound to the cycloalkyl ring, in which the (C₁-C₄)alkylene forms a second bond to a different carbon atom of the cycloalkyl ring to form a bicyclic ring system,

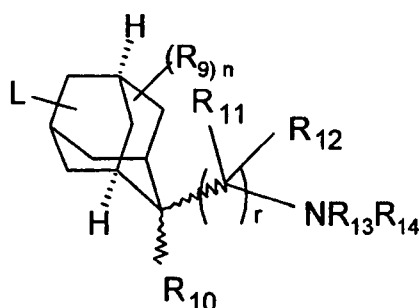
wherein in the bicyclic ring system optionally one or two carbon atoms are replaced
5 by a group independently selected from O, N-R₁₅, S, SO or SO₂;

or, if m and s are 2, m is 3 and s is 1, or m is 4 and s is 0,

R₆ is CH₂-CH-(CH₂)₂ which is bound with one CH₂ to the cycloalkyl ring and the two other CH₂ are bound to different carbon atoms of the cycloalkyl ring;

10 and, if m is 3 and s is 3,

R₆ are two methylene groups bound to different carbon atoms of the cycloalkyl ring, wherein the methylene groups or the CH₂-CH-(CH₂)₂ group are bound to carbon atoms of the cycloalkyl ring such that they form an adamantane system of the formula



15 wherein L can be bound to any secondary or tertiary carbon atom and wherein the bicyclic ring system or adamantane system is unsubstituted or optionally substituted by R₉.

20 R₁₀ is
 (C₁-C₆)alkyl,
 (C₁-C₈)heteroalkyl,
 (C₃-C₈)cycloalkyl,
 (C₃-C₈)heterocycloalkyl,
 25 (C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

150

(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,
(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,
(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,
C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

- 5 C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂
C(O)NH-R',
C(O)N-((C₁-C₆)alkyl)-R', or
C(O)NH-(C₁-C₆)alkylene-R';

- 10 R₁₁ is

H,
(C₁-C₆)alkyl,
(C₁-C₆)alkylene-R'
R',

- 15 or R₁₁ and R₁₂ together with carbon atom to which they are attached form a (C₃-C₈)cycloalkyl or a (C₃-C₈)-heterocycloalkyl ring;

R₁₂ is

- (C₁-C₆)alkyl,
20 (C₃-C₈)cycloalkyl,
(C₅-C₁₀)heteroaryl,
(C₃-C₈)heterocycloalkyl, or
(C₆-C₁₀)aryl;

or R₁₂ is H, provided that r = 2 and the other R₁₂ is not H;

25

or R₁₁ and R₁₂ together with carbon atom to which they are attached form a (C₃-C₈)cycloalkyl or a (C₃-C₈)-heterocycloalkyl ring;

R₁₃ and R₁₄ are independently of each other

H,

R',

(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-R',

5 (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-O-R',

(C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)-R',

(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,

10 (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R',

(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,

15 C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)OR',

C(O)(C₁-C₆)alkyl,

C(O)R',

C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

20 C(O)NHR',

C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]R'

C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,

C(O)-(C₁-C₆)alkylene-R',

C(O)O(C₁-C₆)alkylene-R', or

25

R₁₃ and R₁₄, together with the N-atom to which they are attached, form a (C₃-C₈) heterocycloalkyl;

R₁₅ is H or (C₁-C₆)alkyl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

m is 1, 2, 3 or 4;

5 s is 0, 1, 2, or 3;

r is 1 or 2;

L is O(CH₂)_p, S(CH₂)_p, S(O)(CH₂)_p, SO₂(CH₂)_p, NH(CH₂)_p, N(C₁-C₆)alkyl-(CH₂)_p,
10 N(C₃-C₆)cycloalkyl-(CH₂)_p; or N[(C₁-C₃)alkylene-R']-(CH₂)_p;

p is 0, 1, 2, 3 or 4;

R' is

15 (C₃-C₈)cycloalkyl,
(C₅-C₁₀)heteroaryl,
(C₃-C₈)heterocycloalkyl,
(C₆-C₁₀)aryl;

20 wherein in residues R₃ to R₁₅ alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally
substituted one or more times by OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃,
N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ or C(O)N(CH₃)₂;

25 wherein in residues R₃ to R₁₅ cycloalkyl or heterocycloalkyl is unsubstituted or
optionally substituted one or more times by (C₁-C₆)alkyl, halogen, OH, OCH₃,
C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ or
C(O)N(CH₃)₂;

30 wherein in residues R₃ to R₁₅ alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally
substituted one or more times by halogen;

wherein in residues R₃ to R₁₅ (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted or optionally substituted one or more times by a group independently selected from halogen, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-(C₁-C₆)alkyl, C(O)-(C₆-C₁₀)aryl, C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆)alkyl, C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂.

- 5 (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-NH(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, O-(C₁-C₆)alkyl, O-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)alkyl]₂, S-(C₁-C₆)alkyl, SO-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-N=CH-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)alkyl, N[(C₁-C₆)alkyl]₂, NH-
- 10 C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₆-C₁₀)aryl, NH-SO₂-(C₅-C₁₀)heteroaryl, NH-SO₂-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, O-(C₆-C₁₀)aryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl,
- 15 (C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, wherein said (C₆-C₁₀)aryl or (C₅-C₁₀)heteroaryl or (C₃-C₈)heterocycloalkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl may be substituted one to three times by a group independently selected from halogen, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl,
- 20 N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SO₂CH₃, C(O)OH, C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-(C₆-C₁₀)aryl, or O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl;

or wherein (C₆-C₁₀)aryl is vicinally substituted by a O-(C₁-C₄)alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to; and

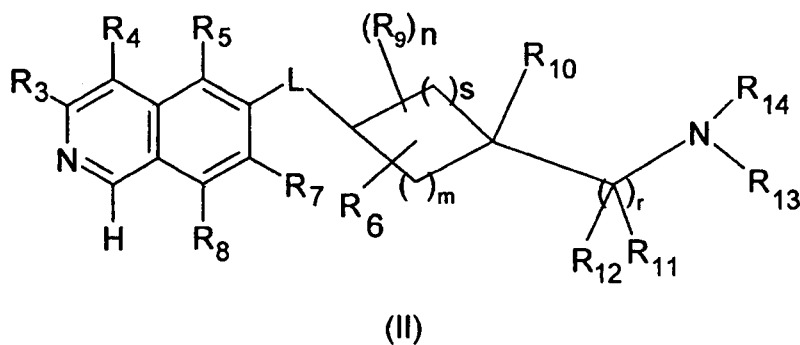
25

wherein aryl substituents of (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, cycloalkyl or (C₃-C₈)heterocycloalkyl groups may not be further substituted by an aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl containing group;

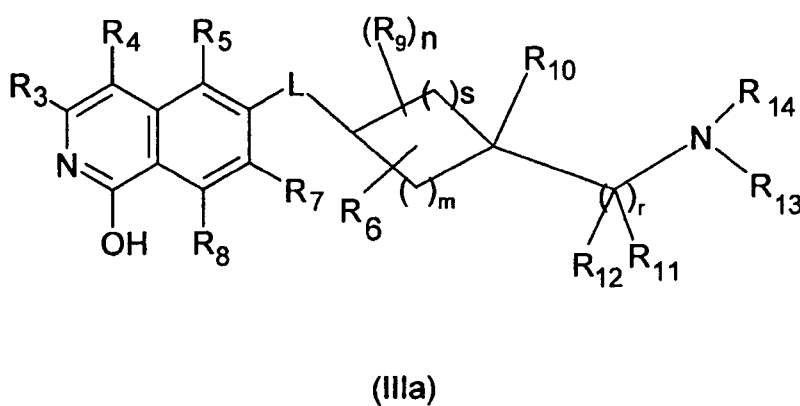
154

their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts.

2. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein R_1 is H and is
5 characterized by the formula (II)

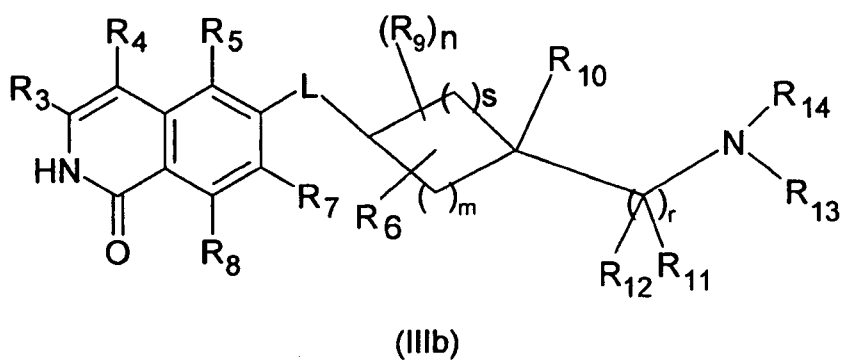


- 10 3. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein R_1 is OH and is characterized by the formula (IIIa)



15

or by the formula (IIIb)



155

4. A compound according to claim 1, wherein R_1 is NH_2 .
5. A compound according to one of claims 1 to 4, wherein R_3 is H, halogen, $(C_1-C_6)alkyl$, or NHR' , wherein $(C_1-C_6)alkyl$ and R' are unsubstituted or substituted.
- 5
6. A compound according to one of claims 1 to 5, wherein R_3 is H.
7. A compound according to one of claims 1 to 6, wherein R_4 is H, halogen, $(C_1-C_6)alkyl$ or $(C_1-C_2)alkenyl-phenyl$, wherein $(C_1-C_6)alkyl$ or phenyl are unsubstituted or
- 10 substituted.
8. A compound according to one of claims 1 to 7, wherein R_4 is H.
9. A compound according to one of claims 1 to 8, wherein R_5 is H, halogen, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_6-C_{10})aryl$, $(C_3-C_8)cycloalkyl$ or $(C_5-C_{10})heteroaryl$, wherein $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_3-C_8)cycloalkyl$, $(C_6-C_{10})aryl$, or $(C_5-C_{10})heteroaryl$ are unsubstituted or
- 15 substituted.
10. A compound according to one of claims 1 to 9, wherein R_5 is H.
- 20
11. A compound according to one of claims 1 to 10, wherein R_7 is H, halogen, $(C_1-C_6)alkyl$, $O-(C_1-C_6)alkyl$, or R' , wherein $(C_1-C_6)alkyl$ or R' are unsubstituted or
- substituted.
- 25
12. A compound according to one of claims 1 to 11, wherein R_7 is hydrogen, methyl or chloro.
13. A compound according to one of claims 1 to 12, wherein R_8 is H.
- 30
14. A compound according to one of claims 1 to 13, wherein R_9 is

156

R',

OH,

halogen,

(C₁-C₆)alkyl,5 (C₁-C₆)alkylene-R',(C₂-C₆)alkenyl,(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R',(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

COOH,

10 CONH₂,C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)NHR',

C(O)-NH-(C₁-C₆)alkynyl,C(O)-NH(C₁-C₆)alkylene-R', or15 C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂;wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene or R' are unsubstituted or substituted.15. A compound according to one of claims 1 to 14, wherein R₉ is OH, halogen,(C₁-C₆)alkyl, C(O)OH, C(O)NH₂, or O-CH₃, wherein (C₁-C₆)alkyl is unsubstituted or

20 substituted.

16. A compound according to one of claims 1 to 15, wherein R₉ is unsubstituted orsubstituted (C₁-C₆)alkyl.25 17. A compound according to any of claims 1 to 16, wherein R₁₀ is(C₁-C₆)alkyl,(C₁-C₈)heteroalkyl,(C₃-C₈)cycloalkyl,(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

159

(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,
(C₁-C₆)alkylene-phenyl,
(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₆)heteroaryl, or
(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₆)heterocycloalkyl,

- 5 wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₈)heteroalkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₁-C₆)alkylene, phenyl or (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted or substituted.

18. A compound according to any of claims 1 to 17, wherein R₁₀ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl,
10 cyclopropylmethylene, isopropylloxymethylene, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or benzyl.

19. A compound according to any of claims 1 to 18, wherein R₁₁ is H,
15 (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, or (C₅-C₆)heteroaryl, wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, or (C₅-C₆)heteroaryl are unsubstituted or substituted.

20

20. A compound according to any of claims 1 to 19, wherein R₁₁ is H or methyl.

21. A compound according to any of claims 1 to 20, wherein R₁₂ is (C₁-C₆)alkyl, wherein optionally one or more hydrogen are substituted by fluoro;
25 (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₆)heteroaryl, or (C₆-C₁₀)aryl, wherein (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₆)heteroaryl or (C₆-C₁₀)aryl are unsubstituted or substituted.

158

22. A compound according to any of claims 1 to 21, wherein R₁₂ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, thiazolyl or phenyl.

5 23. A compound according to any of claims 1 to 22, wherein R₁₁ and R₁₂ form a substituted or unsubstituted (C₃-C₈)cycloalkyl ring.

24. A compound according to one of claims 1 to 23, wherein R₁₃ and R₁₄ are independently of each other

10 H,

(C₁-C₆)alkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

15 (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

C₁-C₄alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,

(C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, or

R₁₃ and R₁₄, together with the N-atom to which they are attached, form a (C₃-C₈)

20 heterocycloalkyl group.

wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene, C₅-C₁₀)heteroaryl,

(C₃-C₈)heterocycloalkyl, or (C₆-C₁₀)aryl are unsubstituted or substituted.

25. A compound according to any of claims 1 to 24, wherein

25 R₁₃ is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, or (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl;

and

R₁₄ is

H,

(C₁-C₆)alkyl,

30 (C₃-C₈)cycloalkyl,

159

(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,

5 (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, or

C(O)(C₁-C₆)alkyl,

wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene, (C₅-C₁₀)heteroaryl,

(C₃-C₈)heterocycloalkyl, or (C₆-C₁₀)aryl are unsubstituted or substituted.

10 26. A compound according to any of claims 1 to 25, wherein

R₁₃ is H or (C₁-C₆)alkyl; and

R₁₄ is

H,

(C₁-C₆)alkyl,

15 (C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, or

20 (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl.

wherein (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene, (C₅-C₁₀)heteroaryl,

(C₃-C₈)heterocycloalkyl, or (C₆-C₁₀)aryl are unsubstituted or substituted.

27. A compound according to any of claims 1 to 26, wherein

25 R₁₃ is H, (C₁-C₆)alkyl and

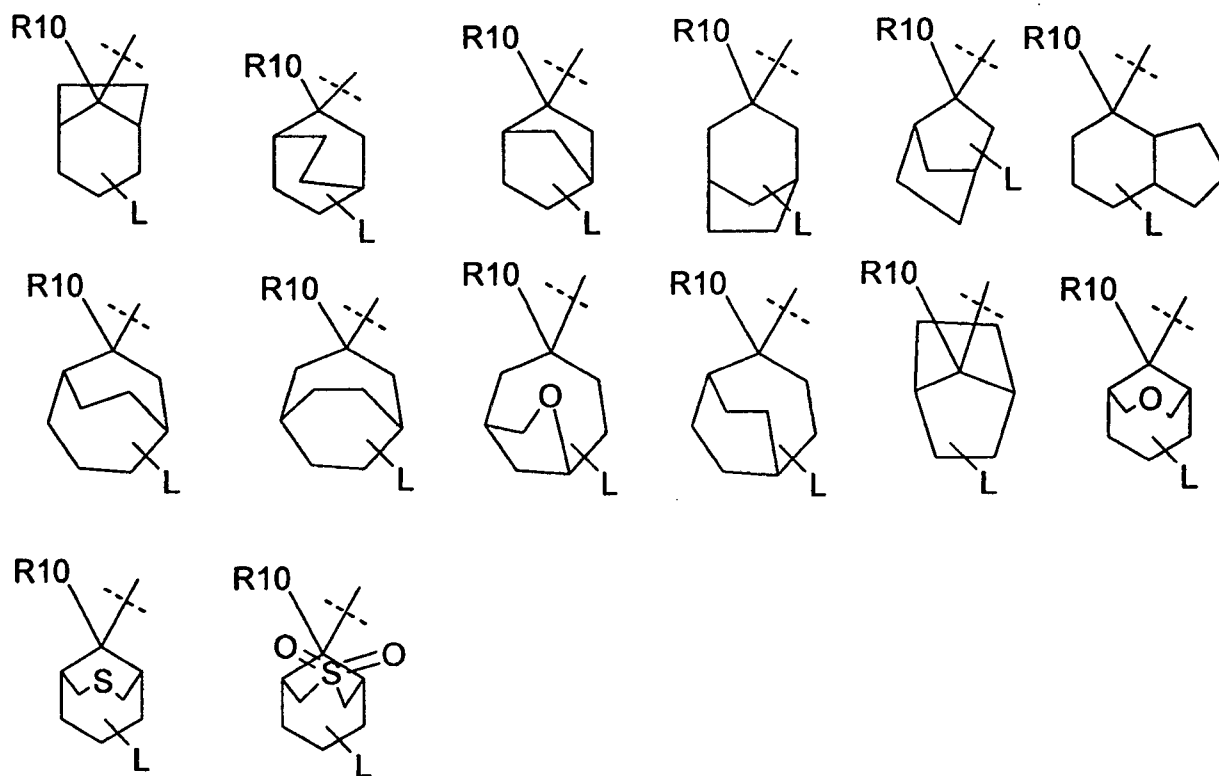
R₁₄ is H, (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl,

wherein (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl are unsubstituted or substituted.

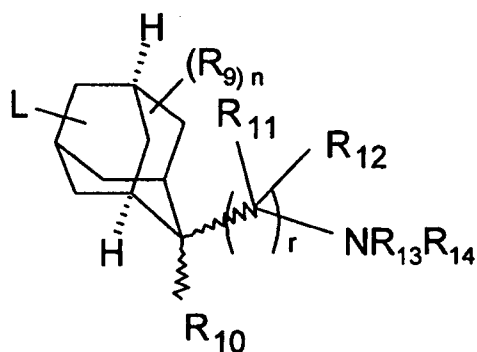
28. A compound according to any of claims 1 to 27, wherein R₁₃ and R₁₄ are H.

160

29. A compound according to one of claims 1 to 28, wherein R_6 is absent or the bicyclus or adamantane formed with R_6 is selected from



5 or



which are unsubstituted or optionally substituted by R_9 .

30. A compound according to one of claims 1 to 29, wherein R_6 is absent.

10

31. A compound according to one of claims 1 to 30, wherein m is 2 and s is 2

32. A compound according to one of claims 1 to 30, wherein m is 3 and s is 1.

161

33. A compound according to one of claims 1 to 32, wherein n is 0, 1, or 2.

34. A compound according to one of claims 1 to 33, wherein n is 0.

5

35. A compound according to one of claims 1 to 34, wherein r is 1.

36. A compound according to one of claims 1 to 35, wherein L is $S(CH_2)_p$, $S(O)(CH_2)_p$, or $SO_2(CH_2)_p$.

10

37. A compound according to one of claims 1 to 35, wherein L is $NH(CH_2)_p$ or $N(C_1-C_6)alkyl-(CH_2)_p$.

38. A compound according to one of claims 1 to 35, wherein L is $O(CH_2)_p$.

15

39. A compound according to one of claims 1 to 38, wherein p is 0.

40. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-
20 1-one,

6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-
one,

25 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-
one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-
one,

30 6-[4-(1-Amino-butyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-
one,

162

6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

5 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropoxymethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-cyclobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclopentyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

10 6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-cyclopentyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isobutyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-benzyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

15 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-butyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-butyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

20 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

25 6-[4-(1-Amino-2,2,3,3,3-pentafluoro-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(Amino-thiazol-2-yl-methyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, or

6-[4-(Amino-thiazol-5-yl-methyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-

30 one,

their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

163

41. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
cis-6-[4-(1-amino-propyl)-4-(tetrahydropyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-
isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

5 cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-butyl-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-

10 one,

their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

42. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of

15 cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-
isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-

20 isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

Cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((S)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-
2H-isoquinolin-1-one, and

25 cis-6-[4-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-
2H-isoquinolin-1-one,

their tautomeric forms and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

43. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of

30 cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,

(64

- cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-5,7-dimethyl-2H-isoquinolin-1-one,
- 5 cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-methoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethoxy-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 10 cis-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-3-methyl-butyl)-4-cyclopropylmethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-cyclohexyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 15 cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 20 cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-methyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 25 cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethoxymethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-cyclopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 30 cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-cyclopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

165

- cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-cyclopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 5 cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one ,
cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-7-Chloro-6-[4-[1-(cyclopropylmethyl-amino)-propyl]-4-ethyl-cyclohexyloxy]-2H-
- 10 isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Benzylamino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-7-Chloro-6-[4-ethyl-4-(1-isobutylamino-propyl)-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Butylamino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-
- 15 one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,
- 20 cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-4-carbonitrile,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-isopropyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-
- 25 1-one,
cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-amino-2-fluoro-ethyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-amino-3-methoxy-propyl)-4-ethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
- 30 cis-6-[4-(1-amino-propyl)-4-(1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-yl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[3-(1-Amino-propyl)-3-propyl-cyclopentoxo]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-trifluoromethyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 5 44. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
cis-1-[4-(5,7-Dimethyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-Ethyl-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-Ethyl-4-(7-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-Ethyl-4-(7-fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
10 cis-1-[1-Ethyl-4-(7-fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-ethylamine,
cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-ethylamine,
cis-1-[4-(7-Methyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-ethylamine,
cis-1-[4-(5-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-ethyl-cyclohexyl]-ethylamine,
cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-propyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-isoquinolin-1-ylamine, and
15 [4-(1-Amino-propyl)-4-methyl-cyclohexyl]-isoquinolin-6-yl-amine,
and their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.
45. A compound of formula (I) and/or its pharmaceutically acceptable salt according
20 to one of claims 1 to 44 for use as a medicament.
46. Use of at least one compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 44 for producing a medicament.
- 25 47. Use of at least one compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 44 for the treatment and/or prevention of hypertension, pulmonary hypertension, ocular hypertension, retinopathy, glaucoma, peripheral circulatory disorder, peripheral arterial occlusive disease (PAOD), coronary heart disease, angina pectoris, heart hypertrophy, heart failure,
30 ischemic diseases, ischemic organ failure (end organ damage), fibroid lung, fibroid liver, liver failure, nephropathy, renal failure, fibroid kidney, renal glomerulosclerosis, organ hypertrophy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult

167

respiratory distress syndrome, thrombotic disorders, stroke, cerebral vasospasm, cerebral ischemia, pain, neuronal degeneration, spinal cord injury, Alzheimer's disease, premature birth, erectile dysfunction, endocrine dysfunctions, arteriosclerosis, prostatic hypertrophy, diabetes and complications of diabetes, metabolic syndrome, blood vessel restenosis, atherosclerosis, inflammation, autoimmune diseases; AIDS, osteopathy, infection of digestive tracts with bacteria, sepsis or cancer development and progression.

48. Use of a compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 44 for the treatment and/or prevention of hypertension, pulmonary hypertension, fibroid liver, liver failure, nephropathy, renal failure, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cerebral vasospasm, pain, spinal cord injury, erectile dysfunction, blood vessel restenosis, or cancer development and progression.

15

49. Use of a compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 44 for curative approaches associated with stem cell or induced pluripotent stem cell treatment, improvement of recognition or for the treatment or prevention of fibroid heart, depression, epilepsy, renal papillary necrosis, tubulo-interstitial dysfunction, multiple sclerosis, vessel stenosis or lipid disorders.

20

50. A medicament comprising an effective amount of at least one compound of formula (I) and/or a pharmacologically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 44, pharmaceutically tolerated excipients and carriers and, where appropriate, further additives and/or other active ingredients.

25

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D217/24 C07D217/02 C07D217/22 C07D405/12 C07D409/12
C07D417/12 A61K31/472 A61K31/4725 A61P9/12 A61P43/00

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 A61K A61P

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/020081 A (ORGANON NV [NL]; RAY PETER CHRISTOPHER [GB]; LAATS STEVEN [GB]; MORPHY) 21 February 2008 (2008-02-21) cited in the application claims	1-48
A	WO 2007/012422 A (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; PLETTENBURG OLIVER [DE]; HOFMEISTER A) 1 February 2007 (2007-02-01) cited in the application claims	1-48

☐

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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 2009

Date of mailing of the international search report

26/08/2009

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

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008020081	A	21-02-2008	CA 2660489 A1	21-02-2008
			EP 2054389 A1	06-05-2009
			US 2008045566 A1	21-02-2008
WO 2007012422	A	01-02-2007	AR 057082 A1	14-11-2007
			AU 2006274246 A1	01-02-2007
			CA 2615663 A1	01-02-2007
			CN 101228132 A	23-07-2008
			EC SP088136 A	20-02-2008
			GT 200600327 A	05-02-2007
			JP 2009502830 T	29-01-2009
			KR 20080028970 A	02-04-2008
			NI 200800024 A	03-03-2009
			US 2008242699 A1	02-10-2008
			ZA 200710952 A	26-11-2008

120

Isoquinolinas e isoquinolinonas 6-sustituidas

La presente invención se refiere a derivados de isoquinolina e isoquinolinona novedosos, su preparación y su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con la inhibición de cinasa Rho y/o de la fosforilación mediada por cinasa Rho de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina.

La activación de la pequeña GTPasa RhoA tras la estimulación agonista da lugar a la conversión de RhoA desde su forma inactiva unida a GDP a la forma activa unida a GTP con una posterior unión y activación de la cinasa Rho. Se conocen dos isoformas, la cinasa Rho 1 y la cinasa Rho 2. La cinasa Rho 2 se expresa en células del músculo liso vascular y en células endoteliales. La Activación de la cinasa Rho 2 por la RhoA activa unida a GTP conduce a la sensibilización al calcio de las células del músculo liso a través de la inhibición mediada por fosforilación de la actividad de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina y así la regulación por incremento de la actividad de la cadena ligera reguladora de la miosina (Uehata et al., Nature 1997, 389, 990-994).

Se sabe que la cinasa Rho está implicada en la vasoconstricción, incluyendo el desarrollo del tono miogénico y la hipercontractilidad del músculo liso (Gokina et al. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-1948), la contracción del músculo liso bronquial (Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 1999, 20, 1190-1200), el asma (Setoguchi et al. Br.J. Pharmacol. 2001, 132, 111-118; Nakahara, et al. Eur J Pharmac. 2000, 389, 103-106) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, Maruoka et al. Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-1987), hipertensión, hipertensión pulmonar (Fukumoto et al. Heart, 2005, 91, 391-392, Mukai et al. Nature 1997, 389, 990-994) e hipertensión ocular y regulación de la presión intraocular (Honjo et al. Invest. Oftalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), disfunción endotelial (Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249), angina (Masumoto et al. Circulation 2002, 105, 1545-47, Shimokawa et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002, 40, 751-761), nefropatía, incluyendo nefropatías inducidas por hipertensión, no inducidas por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal y enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD) (Wakino et al. Drug News Perspect. 2005, 18, 639-643), infarto de miocardio (Demiryurek et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 527, 129-140, Hattori et al. Circulation 2004, 109, 2234-2239), hipertrofia e insuficiencia cardíaca (Yamakawa et al. Hypertension 2000, 35, 313-318; Liao et al. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2006, 290, C661-668; Kishi et al. Circulation 2005, 111, 2741-2747), cardiopatía coronaria, aterosclerosis, restenosis (Pacaud et al.

171

- Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254; Retzer et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Negoro et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999, 262, 211-215), diabetes, complicaciones diabéticas, utilización de glucosa y síndrome metabólico (Sandu et al. Diabetes 2000, 49, 2178-2189; Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-129),
- 5 impotencia sexual, p. ej., disfunción eréctil masculina (Chitale et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), retinopatía, inflamación, enfermedades inmunitarias, sida, osteoporosis, trastornos endocrinos, p. ej., hiperaldosteronismo, trastornos del sistema nervioso central tales como degeneración neuronal y lesión de la médula espinal (Hara et al. J. Neurosurg. 2000, 93, 94-101), isquemia cerebral (Uehara et al. Nature 1997,
- 10 389, 990-994; Satoh et al. Life Sci. 2001, 69, 1441-1453; Hitomi et al. Life Sci. 2000, 67, 1929-1939; Yamamoto et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000, 35, 203-211), vasoespasma cerebral (Sato et al. Circ. Res. 2000, 87, 195-200; Kim et al. Neurosurgery 2000, 46, 440-447), dolor, p. ej., dolor neuropático (Tatsumi et al. Neuroscience 2005, 131, 491-498; Inoue et al. Nature medicine 2004, 10, 712-718),
- 15 infección bacteriana del tubo digestivo (WO 98/06433), desarrollo y progresión de cáncer, neoplasia en la que se ha demostrado que la inhibición de cinasa Rho inhibe el desarrollo de células tumorales y metástasis (Itoh et al. Nature Medicine 1999, 5, 221-225; Somlyo et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 652-659), angiogénesis (Uchida et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640;
- 20 Gingras, et al. Biochem J 2000, 348, 273-280), proliferación y motilidad de células del músculo liso vascular (Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327), proliferación de células endoteliales, retracción y motilidad de células endoteliales (Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), formación de fibras de tensión (Kimura et al. Science
- 25 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806), trastornos trombóticos (Kikkawa et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672; Klages et al. J. Cell Biol. 1999, 144, 745-754; Retzer, et al. Cell Signal 2000, 12, 645-648) y agregación de leucocitos (Kawaguchi, et al. Eur. J. Pharmacol. 2000, 403, 203-208; Sanchez-Madrid et al. J. Immunol. 2003, 171, 1023-1034;
- 30 Sanchez-Madrid, et al. J. Immunol. 2002, 168, 400-410), biología de células madre y biología relacionada con células madre pluripotentes inducidas, p. ej., interacción de una célula con otra, proliferación, progresión del ciclo celular, regulación de genes, migración, modulación del citoesqueleto de actina y aplicación relacionada, p. ej., como viabilidad, supervivencia, recuperación, crecimiento, susceptibilidad a apoptosis,
- 35 diferenciación, desarrollo, modulación de genes, modulación de morfogénesis,

- hospedaje e invasión (Krawetz et al. *BioEssay* 2009, 31, 336-343 ; Claassen et al. *Mol. Reprod. Dev.* 2009, PMID: 19235204; Heng *Tissue Cell* 2009, PMID: 19261317; Arnsdorf et al. *J. Cell. Sci.* 2009, 122, 546-553, Kim et al. *Stem Cells* 2009, 27, 191-199), modulación de la transición epitelial-mesenquimal (Royal et al. *Mol. Biol. Cell* 2000, 11, 1709-1725 ; Zondag et al. *J. Cell Biol.* 2000, 149, 775-782 ; Masszi et al. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003, 284, 911-924; Smallhorn et al. *Development* 2004, 131,2641-2651; Wells et al. *Cell Motil. Cytoskeleton* 2005, 62,180-194; Wu et al. *Cancer Res.* 2006,66, 9527-9534; Fan et al. *Mol Biol Cell.* 2007, 18, 1083-1097; Cho et al. *Cell Biol. Int.* 2007, 31, 1225-1230; Giehl et al. *Cells Tissues Organs.* 2007, 185,123-130; Rodrigues-Díez et al. *Pharm. Res.* 2008, 25, 2447-2461), y resorción ósea (Chellaiah et al. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 29086-29097), activación del sistema de transporte de intercambio Na/H (Kawaguchi et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 403, 203-208), enfermedad de Alzheimer (Zhou et al. *Science* 2003, 302, 1215-1217), activación de aducina (Fukata et al. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 5542-5548), y en señalización de SREB (elemento de unión a la respuesta de esterol) y sus efectos sobre el metabolismo de lípidos (Lin et al. *Circ. Res.* 2003, 92, 1296-304).

Por lo tanto, un compuesto que tiene un efecto inhibidor sobre la cinasa Rho y/o sobre la fosforilación mediada por la cinasa Rho de la fosfatasa de miosina de cadena ligera es útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares en las que está implicada la cinasa Rho como causa primaria o secundaria de la enfermedad, tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, accidente cerebrovascular, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades

173

autoinmunes, sida, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovario, cerebro y pulmón, y sus metástasis.

Además, un compuesto que tenga un efecto inhibidor sobre la cinasa Rho
5 puede ser también útil en planteamientos curativos asociados con el tratamiento de células madres o células madre pluripotentes inducidas, el avance del reconocimiento o para el tratamiento o la prevención de corazón fibroide, depresión, epilepsia, necrosis papilar renal, disfunción túbulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de vasos, por ejemplo estenosis de carótidas o trastorno de lípidos.

10 El documento WO 2001/64238 describe derivados de isoquinolin-5-sulfonamida opcionalmente sustituidos con un grupo heterocíclico unido a $-(CH_2)_1-6-O-(CH_2)_0-6-$, a $-(CH_2)_0-6-S-(CH_2)_0-6-$ o a $-(CH_2)_0-6-$ útiles como agentes neuroprotectores.

El documento WO 2004/106325 (Schering AG) describe profármacos del
15 inhibidor de la cinasa Rho fasudil que lleva un grupo éter o éster en la posición 1 del anillo de isoquinolina.

El documento WO 2001/039726 describe genéricamente derivados de
ciclohexilo sustituidos con $-O$ -alquil (C_0-C_{10})-heteroarilo útiles para el tratamiento de infecciones microbianas.

El documento JP 10087629 A describe derivados de isoquinolina útiles para el
20 tratamiento de enfermedades provocadas por *Helicobacter pilori* tales como, por ejemplo, gastritis, cáncer o úlcera. Los derivados de isoquinolina pueden estar sustituidos con OH en la posición 1 y preferiblemente están sustituidos en la posición 5 con $X-[alquileo(C_1-C_6))]_0-1-Y$ en el que X puede ser oxígeno e Y puede ser un arilo o un grupo heterocíclico.

25 Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) describen la 6-benciloxi-isoquinolina para el tratamiento de infecciones provocadas por *Helicobacter pilori*.

El documento US 5.480.883 describe genéricamente como inhibidores del
30 receptor de PDGF y/o EGF útiles para inhibir la proliferación celular, compuestos de la fórmula "Ar I - X - Ar II" en la que X puede ser $(CHR_1)_m-Z-(CHR_1)_n$, por ejemplo $Z-CH_2$, donde Z puede ser O, R_1 es hidrógeno o alquilo, Ar I puede ser entre otros una isoquinolona opcionalmente sustituida y Ar II puede ser entre otros un sistema heterocíclico saturado monocíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido.

174

El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, etc., derivados de isoquinolona que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo
 5 $(C^R R^f)_p OR^{43}$ donde p puede ser cero y R^{43} es, por ejemplo, un resto cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con $NR^{51}R^{52}$, donde R^{51} y R^{52} pueden ser hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) etc.; o R^{43} es un grupo R^{81} definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos con un anillo de arilo o heteroarilo
 10 opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.

El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva etc., derivados de isoquinolina que pueden estar sustituidos con hidroxilo en la posición 1 y que están
 15 opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(C^R R^f)_p OR^{43}$ donde p puede ser cero y R^{43} es, por ejemplo, un resto cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con $NR^{51}R^{52}$, donde R^{51} y R^{52} pueden ser hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), etc.; o R^{43} es un grupo R^{81} definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos
 20 con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.

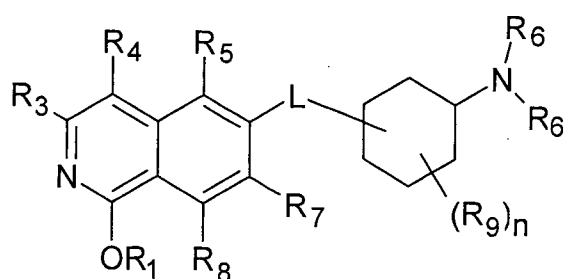
El documento WO 2003/053330 (Ube) describe genéricamente derivados de isoquinolona de la fórmula



25 como inhibidores de la cinasa Rho.

El documento WO 2007/012422 (Sanofi-Aventis) describe genéricamente derivados de isoquinolina e isoquinolona de la fórmula

175



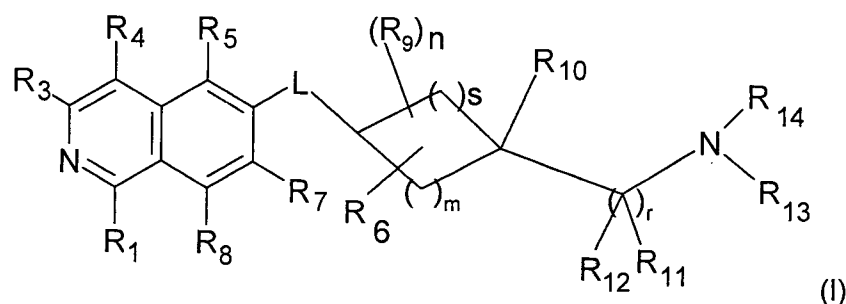
como inhibidores de la cinasa Rho.

El documento WO 2008/020081 (Organon) describe derivados de isoquinolina sustituidos en 6 como inhibidores de cinasa Rho.

- 5 En particular, se ha identificado la selectividad contra otras cinasas como prerequisite para el uso de inhibidores de cinasa como agentes terapéuticos. Fasudil, por ejemplo, un inhibidor de cinasa Rho de un amplio perfil, exhibe solamente actividad moderada contra otras cinasas, por ejemplo la Proteína Cinasa A y la Proteína Cinasa G (véase, por ejemplo Tamura et al., Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics (2005), 1754(1-2), 245-252. Además, otro inhibidor de cinasa Rho, Y-27632, exhibe solamente una selectividad de 20 veces contra la Proteína Cinasa G.

- 15 Por lo tanto, si bien se han descrito diversos inhibidores de cinasa Rho, aún existe la necesidad de compuestos adicionales útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasa Rho, en particular, con mejor selectividad.

Una realización de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I)



donde

- R₁ es H, OH o NH₂;
- 20 R₃ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), OH, NH₂ o NHR';
- R₄ es H, halógeno, hidroxil, CN, alquilo (C₁-C₆), R' o alquilen (C₁-C₆)-R';
- R₅ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆) o R';
- R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), R' o SO₂-NH₂;
- R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

126

R_g es

R',

OH,

halógeno,

- 5 alquilo (C₁-C₆);
O-alquilo (C₁-C₆),
alquilen (C₁-C₆)-R',
alquenilo (C₂-C₆),
alquinilo (C₂-C₆),
- 10 alquilen (C₁-C₆)-O-R',
alquilen (C₁-C₆)-CH[R']₂,
alquilen (C₁-C₆)-C(O)-R',
alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,
alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
- 15 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂;
alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
COOH,
- 20 C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
C(O)OR',
C(O)-alquilo (C₁-C₆),
C(O)R',
C(O)NH₂,
- 25 C(O)-NH-alquenilo (C₂-C₆),
C(O)-NH-alquinilo (C₂-C₆),
C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
C(O)NHR',
C(O)-NH-alquilen (C₁-C₆)-R',
- 30 C(O)N[alquil (C₁-C₆)]R',
C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,

177

C(O)-alquilen (C_1-C_6)- R' , o

C(O)O-alquilen (C_1-C_6)- R' ;

R_6 está ausente;

o es un alquilen (C_1-C_4) unido al anillo cicloalquilo, en el que el alquilen (C_1-C_4)

- 5 forma un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico,

donde en el sistema de anillo bicíclico opcionalmente uno o dos átomos de carbono se reemplazan por un grupo independientemente seleccionado entre O, N- R_{15} , S, SO o SO_2 ;

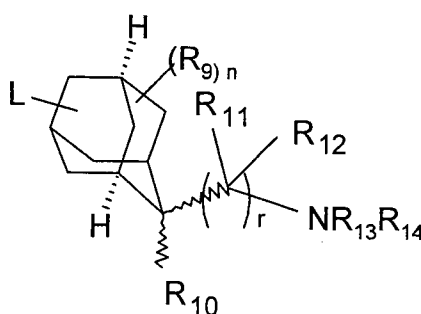
- 10 o, si m y s son 2, m es 3 y s es 1, o m es 4 y s es 0,

R_6 es $CH_2-CH-(CH_2)_2$ que está unido con un CH_2 al anillo cicloalquilo y los otros dos CH_2 están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo cicloalquilo;

y, si m es 3 y s es 3,

R_6 son dos grupos metileno unidos a átomos de carbono diferentes del anillo

- 15 cicloalquilo, donde los grupos metileno o el grupo $CH_2-CH-(CH_2)_2$ están unidos a átomos de carbono del anillo cicloalquilo de modo tal que forman un sistema de adamantano de la fórmula



donde L puede estar unido a cualquier átomo de carbono secundario o terciario y

- 20 donde el sistema de anillo bicíclico o el sistema de adamantano no está sustituido o está opcionalmente sustituido por R_9 ;

R_{10} es

alquilo (C_1-C_6);

heteroalquilo (C_1-C_8),

- 25 cicloalquilo (C_3-C_8),

heterocicloalquilo (C_3-C_8),

alquilen (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_8),

128

- alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀),
alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀),
alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),
C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
5 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
C(O)NH-R',
C(O)N-(alquil (C₁-C₆))-R', o
C(O)NH-alquilen (C₁-C₆)-R';
R₁₁ es
10 H,
alquilo (C₁-C₆);
alquilen (C₁-C₆)-R'
R',
o R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo
15 cicloalquilo (C₃-C₈) o un anillo heterocicloalquilo (C₃-C₈);
R₁₂ es
alquilo (C₁-C₆);
cicloalquilo (C₃-C₈),
heteroarilo (C₅-C₁₀),
20 heterocicloalquilo (C₃-C₈), o
arilo (C₆-C₁₀);
o R₁₂ es H, siempre que r = 2 y el otro R₁₂ no sea H;
o R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo
cicloalquilo (C₃-C₈) o un anillo heterocicloalquilo (C₃-C₈);
25 R₁₃ y R₁₄ son independientemente uno del otro
H,
R',
alquilo (C₁-C₆);
alquilen (C₁-C₆)-R',
30 alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
alquilen (C₁-C₆)-O-R',

179

- alquilen (C₁-C₆)-CH[R']₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)-R',
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 5 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 10 C(O)OR',
 C(O)-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)R',
 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)NHR',
 15 C(O)N[alquil (C₁-C₆)]R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-R',
 C(O)O-alquilen (C₁-C₆)-R', o
 R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo
 20 (C₃-C₈);
 R₁₅ es H o alquilo (C₁-C₆);
 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 m es 1, 2, 3 ó 4;
 s es 0, 1, 2 ó 3;
 25 r es 1 ó 2;
 L es O(CH₂)_p, S(CH₂)_p, S(O)(CH₂)_p, SO₂(CH₂)_p, NH(CH₂)_p, N-alquil (C₁-C₆)-
 (CH₂)_p, N-cicloalquil (C₃-C₆)-(CH₂)_p; o N[alquilen (C₁-C₃)-R']-(CH₂)_p;
 p es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 R' es
 30 cicloalquilo (C₃-C₈),
 heteroarilo (C₅-C₁₀),

180

- heterocicloalquilo (C₃-C₈),
arilo (C₆-C₁₀);
donde en los residuos R₃ a R₁₅, el alquilo o alquilenos no está sustituido o está
opcionalmente sustituido una o más veces por OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂,
5 NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;
donde en los residuos R₃ a R₁₅, cicloalquilo o heterocicloalquilo no está sustituido o
está opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo (C₁-C₆), halógeno, OH,
OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o
C(O)N(CH₃)₂;
10 donde en los residuos R₃ a R₁₅, alquilo o alquilenos no está sustituido o está
opcionalmente sustituido una o más veces por halógeno;
donde en los residuos R₃ a R₁₅, arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) no están
sustituidos o están opcionalmente sustituidos una o más veces por un grupo
independientemente seleccionado entre halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo
15 (C₁-C₆), C(O)-arilo (C₆-C₁₀), C(O)OH, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH-
alquilo (C₁-C₆), C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen
(C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilenilo (C₂-C₆),
alquilenilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-C(O)-alquilo (C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H,
SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆);
20 SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SF₅,
C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆),
NH-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-arilo (C₆-C₁₀), NH-
SO₂-heteroarilo (C₅-C₁₀), NH-SO₂-heterocicloalquilo (C₃-C₈), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-
alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-
25 alquil (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), O-arilo (C₆-C₁₀),
O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈),
alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),
O-alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-
C₈),

181

- donde dicho arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₃-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar sustituido una a tres veces por un grupo independientemente seleccionado entre halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, C(O)OH,
- 5 C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)NH₂, alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀) o O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀); o
- donde arilo (C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen (C₁-C₄)-O, por lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno, un anillo de 5-8 miembros; y
- 10 donde los sustituyentes arilo de los grupos arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), cicloalquilo o heterocicloalquilo (C₃-C₈) pueden no estar más sustituidos por un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para uso como medicamento. También se refiere al uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por cinas
- 20 Rho tales como hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad
- 25 pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos tromboticos, ictus, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis
- 30 de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, sida, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis o desarrollo y progresión de cánceres. La invención también se refiere a un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o su sal

182

farmacéuticamente aceptable. Otro objeto de la presente invención es un método para producir un compuesto de fórmula (I).

El término alquilo, tal como se emplea en alquilo (C_1-C_2), alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_6) y los correspondientes sustituyentes alquilenos, se entienden como un residuo hidrocarburo que puede ser lineal, es decir de cadena recta, o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, respectivamente. Esto también se aplica si un grupo alquilo se presenta como un sustituyente en otro grupo, por ejemplo, en un grupo alcoxi (O-alquilo), S-alquilo o un -O-alquilen (C_1-C_6)-O-, un grupo alcoxycarbonilo o un grupo arilalquilo. Son ejemplos de grupos alquilo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo y los n-isómeros de todos estos grupos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. Los grupos alquilo o alquilenos pueden estar opcionalmente halogenados una o más veces, por ejemplo los grupos alquilo pueden estar fluorados, por ejemplo perfluorados. Los ejemplos de grupos alquilo halogenados son CH_2F , CHF_2 , CF_3 y CH_2CF_3 , OCF_3 , SCF_3 o -O-(CF_2)₂-O-.

El término alqueno (C_2-C_6) significa un residuo hidrocarburo cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada que comprende 2 a 6 átomos de carbono y tiene, dependiendo de la longitud de la cadena, 1, 2 ó 3 dobles enlaces, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo. El doble enlace puede tener, cuando sea posible, la orientación E o Z. Los dobles enlaces pueden ser internos y terminales.

Los grupos alquino (C_2-C_6) son residuos hidrocarburo cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada y comprende de 2 a 6 átomos de carbono y tiene, dependiendo de la longitud de la cadena, 1 ó 2 triples enlaces, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo. Los triples enlaces pueden ser internos y terminales.

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

El término heteroalquilo (C_1-C_8) o los correspondientes sustituyentes heteroalquilenos (C_1-C_8) se entienden como grupos alquilo (C_1-C_8) o alquilenos (C_1-C_8) en los que por lo menos un átomo de carbono, preferiblemente uno o dos átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de carbono, se reemplaza por un grupo seleccionado entre O, NH o S y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar

opcionalmente oxidados. El heteroátomo puede estar reemplazado en cualquier posición del grupo alquilo o alquileo. Los ejemplos de grupos heteroalquilo (C₁-C₈) incluyen -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-N(CH₂-CH₃)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₃, -CH₂-O-CH(CH₃)₂, -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃ o O-CH₂-CH₃.

Los grupos cicloalquilo (C₃-C₈) son grupos alquilo cíclicos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclooctilo, que pueden estar también sustituidos y/o contener 1 ó 2 dobles enlaces (grupos cicloalquilo insaturados) como, por ejemplo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, que pueden estar unidos por cualquier átomo de carbono.

Un grupo arilo (C₆-C₁₀) significa un anillo aromático o un sistema de anillos que comprende dos anillos aromáticos que están condensados o unidos, o que comprende dos anillos aromáticos condensados en los que un anillo está saturado o parcialmente saturado, es decir, contiene por lo menos un enlace sencillo C-C, por ejemplo un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa o beta-tetralon-, indanilo o indan-1-on-ilo. Un grupo arilo (C₆-C₁₀) preferido es fenilo.

Grupo heterocicloalquilo (C₃-C₈) significa un sistema de anillo de carbono monocíclico saturado (contiene dobles enlaces) que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de anillo en los que uno o más átomos de carbono pueden reemplazarse por uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o combinaciones de heteroátomos diferentes. Los residuos heterocicloalquilo pueden estar enlazados en cualquier posición, por ejemplo en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. También se incluyen los correspondientes N-óxidos, sulfóxidos o sulfonas de estos compuestos.

Ejemplos de grupos heterocicloalquilo (C₃-C₈) son oxiranilo, oxetanilo, aziridinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, dioxolanilo, por ejemplo 1,3-dioxolanilo, dioxanilo, por ejemplo 1,4-dioxanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, triazolidinilo, hexahidropirimidinilo, piperazinilo, triazinanilo, por ejemplo 1,3,5-triazinanilo, 1,2,3-triazinanilo o 1,2,4-triazinanilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydrotiopiranilo, ditiolanilo, por ejemplo 1,3-ditiolanilo, ditianilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxatiolanilo, por ejemplo 1,3-oxatiolanilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, diazepanilo, por ejemplo 1,4-diazepanilo.

Un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_8) preferido es morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo.

Un grupo heteroarilo (C_5-C_{10}) se refiere a un sistema de anillos mono- o bicíclicos, en el que uno o más átomos de carbono pueden reemplazarse por uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, 1, 2 ó 4 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o combinaciones de diferentes heteroátomos. Los residuos heteroarilo pueden estar enlazados en cualquier posición, por ejemplo en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. Los grupos heteroarilo (C_5-C_{10}) pueden ser (1) un sistema de anillos aromático monocíclico o bicíclico o (2) un sistema de anillos bicíclico en el que un anillo es aromático y el segundo anillo está por lo menos parcialmente saturado. También se incluyen los correspondientes N-óxidos, sulfóxidos o sulfonas de estos compuestos.

Grupos heteroarilo (C_5-C_{10}) adecuados son bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, azaindolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, cromanilo, cromenilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piridoimidazolilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, furilo, furazanilo, tienilo, imidazolilo, imidazolinilo, 1H-indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolinilo, pirrolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo.

Piridilo se refiere a 2-, 3- y 4-piridilo. Tienilo se refiere a 2- y 3-tienilo. Furilo se refiere a 2- y 3-furilo. También se incluyen los N-óxidos correspondientes de estos compuestos, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- ó 4-piridilo.

Las sustituciones en residuos heteroarilo (C_5-C_{10}) pueden darse sobre átomos de carbono libres o sobre átomos de nitrógeno.

Ejemplos preferidos de residuos heteroarilo (C_5-C_{10}) son benzofurilo, quinolinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tetrazolilo.

Un heteroarilo (C₅-C₁₀) preferido es un grupo heteroarilo (C₅-C₆). Los residuos heteroarilo (C₅-C₆) preferidos son furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo. Los ejemplos preferidos de residuos heteroarilo (C₅-C₆) son

- 5 2 ó 3-tienilo, 2 ó 3-furilo, 1, 2 ó 3-pirrolilo, 1, 2, 4 ó 5-imidazolilo, 1, 3, 4 ó 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó -5-ilo, 2, 4 ó 5-oxazolilo, 3, 4 ó 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2- ó -5-ilo, 2, 4 ó 5-tiazolilo, 3, 4 ó 5-isotiazolilo, 2, 3 ó 4-piridilo, 2, 4, 5 ó 6-pirimidinilo, 3 ó 4-piridazinilo, o pirazinilo.
- 10 En residuos R₃ a R₁₅, los residuos arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) no están sustituidos o, si no se especifica otra cosa, están opcionalmente sustituidos una o más veces, preferiblemente una a tres veces, por un grupo independientemente seleccionado entre
- 15 halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-arilo (C₆-C₁₀), C(O)OH, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-C(O)-alquilo (C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆),
- 20 SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-arilo (C₆-C₁₀), NH-SO₂-heteroarilo (C₅-C₁₀), NH-SO₂-heterocicloalquilo (C₃-C₈), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-alquil (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), O-arilo (C₆-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),
- 25 O-alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),
- 30 donde dicho arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₃-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar sustituido una a tres veces por un grupo

186

independientemente seleccionado entre halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆),
alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, C(O)OH,
C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)NH₂, alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilen
(C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀) o O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀);

- 5 o donde el grupo arilo (C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen
(C₁-C₄)-O, por lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están
unidos los átomos de oxígeno, un anillo de 5-8 miembros;

y donde los sustituyentes arilo de los grupos arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀),
cicloalquilo o heterocicloalquilo (C₃-C₈) pueden no estar más sustituidos por un grupo

- 10 que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

Sustituyentes preferidos para los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀)
son OH, alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄), O-fenilo, fenilo, C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
C(O)OH, C(O)-alquilo (C₁-C₄), halógeno, NO₂, SO₂NH₂, CN, SO₂-alquilo (C₁-C₄),
SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH-SO₂-alquilo (C₁-C₄), NH₂, NH-C(O)-alquilo
15 (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), alquil (C₁-C₄)-OH, C(O)N[alquilo (C₁-C₄)]₂, C(O)NH-
alquilo (C₁-C₆), C(O)NH₂, N[alquilo (C₁-C₄)]₂, alquilen (C₁-C₄)-N[alquilo (C₁-C₄)]₂,
alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), heteroarilo (C₅-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₈),
alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), donde el arilo (C₆-C₁₀) puede además estar
sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, por halógeno, alquilo (C₁-C₄), O-
20 alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), O-alquilen
(C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), o puede estar vecinalmente sustituido con un grupo O-alquilen
(C₁-C₄)-O donde se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono
a los que están unidos los átomos de oxígeno.

Los sustituyentes más preferidos para arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀)
25 son OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₄), C(O)-alquilo (C₁-
C₄), C(O)-O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄), CONH₂, SO₂-NH₂,
SO₂-alquilo (C₁-C₄) o SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₄)]₂, alquilen (C₁-C₄)-fenilo,
alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄) o heteroarilo (C₅-C₆), donde el fenilo no está
sustituido o está opcionalmente sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez,
30 por OH, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o O-alquilo (C₁-C₄).

127

Sustituyentes incluso más preferidos para arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) son OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, $NH-C(O)$ -alquilo (C_1-C_4) especialmente $NH-C(O)-CH_3$, $C(O)$ -alquilo (C_1-C_4) especialmente $C(O)-CH_3$, $C(O)-O$ -alquilo (C_1-C_4) especialmente $C(O)-OCH_3$, $alquilo$ (C_1-C_4) especialmente CH_3 o CF_3 , O -alquilo (C_1-C_4) especialmente $O-CH_3$, $CONH_2$, SO_2-NH_2 , SO_2 -alquilo (C_1-C_4) especialmente SO_2-CH_3 o SO_2-CF_3 ; o $SO_2-N=CH-N[alquilo (C_1-C_4)]_2$ especialmente $SO_2-N=CH-N[(CH_3)_2]$,

donde el fenilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, por OH, halógeno, $alquilo$ (C_1-C_4) o O -alquilo (C_1-C_4).

10 Sustituyentes más especialmente preferidos para grupos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) son OH, CN, $alquilo$ (C_1-C_4), especialmente CH_3 o CF_3 , O -alquilo (C_1-C_4), especialmente $O-CH_3$, halógeno o fenilo, donde el fenilo puede estar además sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, por OH, halógeno, $alquilo$ (C_1-C_4), especialmente CH_3 o CF_3 , o O -alquilo (C_1-C_4), especialmente $O-CH_3$.

Sustituyentes más preferidos para grupos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) son OH, CN, halógeno, $alquilo$ (C_1-C_4), especialmente CH_3 o CF_3 , O -alquilo (C_1-C_4), especialmente $O-CH_3$, o halógeno.

20 En grupos fenilo monosustituídos, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4, prefiriéndose la posición 3 y la posición 4. Si un grupo fenilo tiene dos sustituyentes, éstos pueden estar situados en la posición 2,3, en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 3,4 o en la posición 3,5. En los grupos fenilo que tienen tres sustituyentes, los sustituyentes pueden situarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5.

25 Las declaraciones anteriores en relación a los grupos fenilo se aplican igualmente a grupos divalentes obtenidos a partir de grupos fenilo, es decir, fenileno que puede ser 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno no sustituido o sustituido. Las declaraciones anteriores también se aplican de forma correspondiente al subgrupo arilo en grupos arilalquileno. Son ejemplos de grupos arilalquileno, que también pueden no estar sustituidos o estar sustituidos en el subgrupo arilo así como en el

188

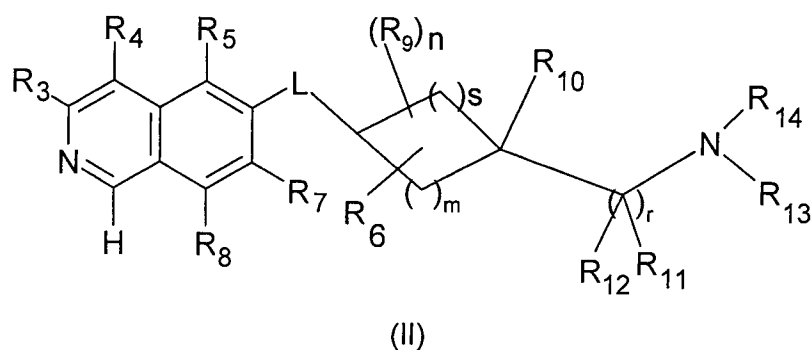
subgrupo alquileo, bencilo, 1-feniletieno, 2-feniletieno, 3-fenilpropieno, 4-fenilbutieno, 1-metil-3-fenil-propieno.

- 5 En residuos R_3 a R_{15} , un alquilo o alquileo no está sustituido o, si no se especifica otra cosa, está opcionalmente sustituido una o más veces por halógeno. Si está sustituido, el alquilo o alquileo está preferiblemente sustituido de una a tres veces con halógeno seleccionado entre cloro o bromo pero puede estar sustituido una o más veces con flúor, por ejemplo, estando fluorado. Preferiblemente, el halógeno es fluoro. Preferiblemente, el alquileo no está halogenado. Más preferiblemente, un grupo alquilo o alquileo no está halogenado.
- 10 En los residuos R_3 a R_{15} , el alquilo o alquileo no está sustituido o, si no se especifica otra cosa, está opcionalmente sustituido una o más veces por un grupo independientemente seleccionado entre OH, OCH_3 , $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$ o $C(O)N(CH_3)_2$. Si está sustituido, el número de sustituyentes está preferiblemente entre 1, 2, 3 ó 4, más preferiblemente 1 ó 2, prefiriéndose aún más 1. Preferiblemente, un alquileo no está sustituido por uno de estos grupos. Más preferiblemente, un alquilo o alquileo no está sustituido por uno de estos grupos. Preferiblemente, alquilo o alquileo en R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y R_8 no está sustituido. En otra realización, alquilo o alquileo en R_4 a R_{15} no está sustituido por uno de estos grupos.
- 15 20 En los residuos R_3 a R_{15} , cicloalquilo o heterocicloalquilo no está sustituido o, si no se especifica otra cosa, está opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo (C_1-C_6), halógeno, OH, OCH_3 , $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$ o $C(O)N(CH_3)_2$. Si está sustituido, el número de sustituyentes está preferiblemente entre 1, 2, 3 ó 4, más preferiblemente 1 ó 2, prefiriéndose aún más 1. Preferiblemente, cicloalquilo o heterocicloalquilo en R_3 a R_9 no está sustituido.
- 25 En otra realización, cicloalquilo o heterocicloalquilo en R_3 a R_{15} no está sustituido. En una realización preferida, un heterocicloalquilo no está sustituido. En otra realización, cicloalquilo no está sustituido.
- 30 Los sustituyentes generales y preferidos de grupos arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) y cicloalquilo (C_3-C_8) como se definió anteriormente, pueden combinarse con las definiciones generales y preferidas de R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , n, s, m, r, p y L según lo descrito en las siguientes realizaciones de un compuesto de fórmula (I).

Las siguientes realizaciones de un compuesto de fórmula (I) caracterizan incluso más y son parte de la presente invención.

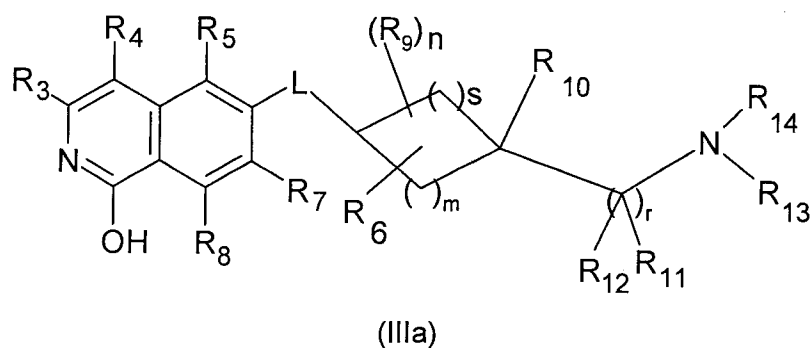
En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_1 es H y el compuesto se caracteriza por la fórmula (II)

5



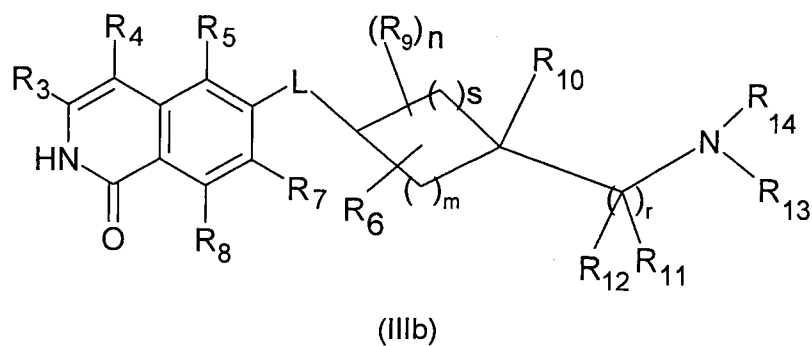
En otra realización de la presente invención, R_1 es OH y el compuesto se caracteriza por la fórmula (IIIa)

10



El derivado de isoquinolina de fórmula (I), en la que R_1 es OH, incluye el derivado de 1-isoquinolona tautomérico correspondiente que se caracteriza por la fórmula (IIIb)

15

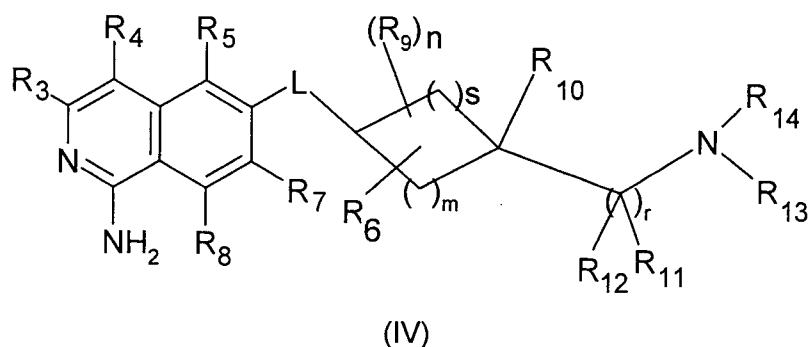


20

Esta forma tautomérica también es una realización de la presente invención.

190

En una realización más, R_1 es NH_2 y el compuesto se caracteriza por la fórmula (IV)



5

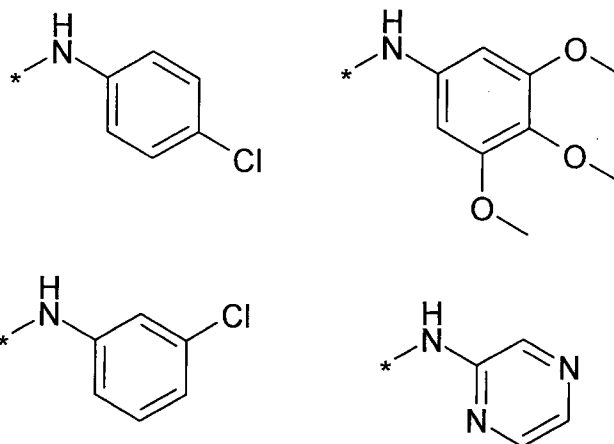
Las siguientes realizaciones adicionales se refieren igualmente a los compuestos de fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb) y (IV).

En una realización preferida, R_1 es H o OH; más preferiblemente R_1 es OH.

- En una realización, R_3 es preferiblemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o NH-
 10 R' . En otra realización más preferida, R_3 es H, halógeno NH-heteroarilo (C_5-C_6) sustituido o no sustituido, NH-heterocicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o no sustituido, o NH-fenilo sustituido o no sustituido. En una realización incluso más preferida, R_3 es NH-heteroarilo (C_5-C_6) sustituido o no sustituido que contiene uno o más átomos N, o NH-fenilo sustituido o no sustituido. En la realización más preferida, R_3 es H.

15

Los ejemplos de sustituyentes NHR' en R_3 son



El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta con el átomo C del anillo.

- En una realización preferida, R_4 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquenil (C_1-C_2)-fenilo. En una realización más preferida, R_4 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_4)
 20

sustituido o no sustituido o alquenal (C₁-C₂)-fenilo, preferiblemente alquilo (C₁-C₄) no sustituido o alquenal (C₁-C₂)-fenilo. Lo más preferiblemente, R₄ es H.

En una realización preferida, R₅ es H, CN, halógeno, alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, arilo (C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, o heteroarilo (C₅-C₁₀) sustituido o no sustituido. Los ejemplos de R₅ son hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, fenilo, tienilo o piridilo, nitrilo, (p-metoxi)-fenilo, N-anilina, ciclopropilo, tetrazol, 4-metoxi-anilina. En una realización más preferida, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₁₀) no están sustituidos. En una realización incluso más preferida, R₅ es H, halógeno, metilo, etilo, fenilo, tienilo o piridilo, más específicamente H, halógeno, metilo o etilo. Lo más preferiblemente, R₅ es H.

En una realización preferida, R₇ es H, halógeno, nitrilo, alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, O-alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido o R' sustituido o no sustituido. En una realización más preferida, R₇ es H, halógeno, nitrilo, alquilo (C₁-C₄) sustituido o no sustituido, O-alquilo (C₁-C₄) sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo (C₅-C₆) sustituido o no sustituido o cicloalquilo (C₃-C₆) sustituido o no sustituido. Preferiblemente, alquilo (C₁-C₆), fenilo o heteroarilo (C₅-C₆) no están sustituidos.

En una realización incluso más preferida, R₇ es H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, fenilo, nitrilo ciclopropilo o tienilo. Más preferiblemente, R₇ es H, fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi, en particular H o cloro. Aún más preferiblemente, R₇ es cloro.

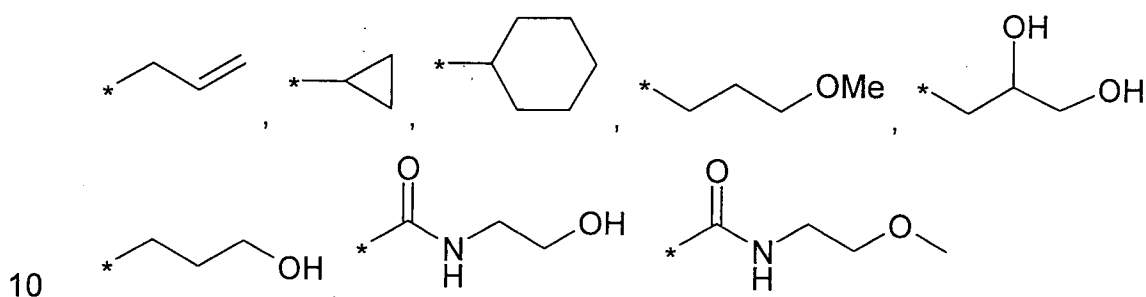
En una realización preferida, R₈ es H, Cl, F, metilo o etilo. En una realización más preferida, R₈ es H.

En una realización preferida, R₉ es R', OH, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-R', alquenal (C₂-C₆), alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R', alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)NHR', C(O)-NH-alquenal (C₁-C₆), C(O)-NH-alquilen (C₁-C₆)-R' o C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂; donde alquilo, alquilen y R' no están sustituidos o están sustituidos. En una realización más preferida, R₉ es OH, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-R', alquenal (C₂-C₆), C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),

- 5 $C(O)NHR'$ o $C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]_2$, donde alquilo, alquilen y R' no están sustituidos o están sustituidos. Más preferiblemente, R_g es OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ o $O-CH_3$, donde alquilo no está sustituido o está sustituido. Incluso en una realización más preferida, R_g es alquilo (C_1-C_6) sustituido o no sustituido, preferiblemente R_g es alquilo (C_1-C_6) no sustituido.

R_2 puede unirse a cualquier átomo de carbono del anillo, incluyendo la posición en la que está unido el grupo enlazador L.

Como ejemplos para estas realizaciones, R_g es metilo, etilo, propilo, isopropilo,



El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta con el átomo C del anillo.

- En una realización preferida, R_{10} es
- alquilo (C_1-C_6);
- 15 heteroalquilo (C_1-C_8),
 cicloalquilo (C_3-C_8),
 heterocicloalquilo (C_3-C_8),
 alquilen (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_8),
 alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}),
- 20 alquilen (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_{10}),
 alquilen (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),
 $C(O)NH$ -alquilo(C_1-C_6),
 $C(O)NH$ -arilo (C_6-C_{10}), o
 $C(O)NH$ -alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}),
- 25 donde alquilo (C_1-C_6), heteroalquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8),

alquilen (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

En una realización más preferida, R₁₀ es

alquilo (C₁-C₆);

5 heteroalquilo (C₁-C₈),

cicloalquilo (C₃-C₈),

heterocicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

10 alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), o

alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),

donde alquilo (C₁-C₆), heteroalquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₁₀) no están sustituidos o están

15 sustituidos.

En una realización particularmente preferida, R₁₀ es

alquilo (C₁-C₆);

heteroalquilo (C₁-C₈),

cicloalquilo (C₃-C₈),

20 heterocicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₆)-fenilo, o

alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₆),

alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₅-C₆),

25 donde alquilo (C₁-C₆), heteroalquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₆), fenilo o heteroarilo (C₅-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

En una realización aún más preferida, R₁₀ es

30 alquilo (C₁-C₆);

194

- heteroalquilo (C₁-C₈),
cicloalquilo (C₃-C₈),
heterocicloalquilo (C₃-C₈),
alquilen (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈),
- 5 alquilen (C₁-C₂)-fenilo,
alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₅-C₆), o
donde alquilo (C₁-C₆), heteroalquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈),
fenilo y heteroarilo (C₅-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos, preferiblemente
- 10 fenilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o dos veces por un grupo seleccionado independientemente uno del otro entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) o O-alquilo (C₁-C₄), donde alquilo (C₁-C₄) puede estar opcionalmente sustituido por fluro. En una realización particular, alquilo (C₁-C₆), heteroalquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), fenilo y heteroarilo (C₅-C₁₀) no están sustituidos.
- 15 En una realización incluso más preferida, R₁₀ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, isopropiloximetileno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano o bencilo, ciclohexilo, trifluorometilo, 3,3,3-trifluoropropilo, metoxi, etoxi, etoximetilo, tetrahidropiranilmetileno, dioxo-tetrahidrotiopirano.
- 20 En una realización más preferida, R₁₀ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, isopropiloximetileno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano o bencilo.
En una realización preferida, R₁₁ es
- H,
- 25 alquilo (C₁-C₆);
cicloalquilo (C₃-C₈), o
heteroarilo (C₅-C₆), preferiblemente H o alquilo (C₁-C₆), donde alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈) o heteroarilo (C₅-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos, preferiblemente no están sustituidos.

En una realización más preferida, R_{11} es H o alquilo (C_1-C_6), donde alquilo (C_1-C_6) no está sustituido o está sustituido, preferiblemente no está sustituido. Más preferiblemente, R_{11} es H.

En una realización preferida, R_{12} es

- 5 alquilo (C_1-C_6), donde opcionalmente uno o más hidrógenos están sustituidos por fluoro;
cicloalquilo (C_3-C_8),
heteroarilo (C_5-C_6), o
arilo (C_6-C_{10}), donde cicloalquilo (C_3-C_8), heteroarilo (C_5-C_{10}) y arilo (C_6-C_{10}) no
10 están sustituidos o están sustituidos, preferiblemente cicloalquilo (C_3-C_8) y heteroarilo (C_5-C_6) no están sustituidos. Preferiblemente, arilo (C_6-C_{10}) es fenilo no sustituido u opcionalmente sustituido una o dos veces por un grupo seleccionado independientemente uno del otro entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) o O-alquilo (C_1-C_4), donde alquilo (C_1-C_4) puede estar opcionalmente sustituido por fluoro.

- 15 En una realización preferida, R_{12} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, tiazolilo o fenilo.

En otra realización, R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo (C_3-C_8), no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido.

- 20 En otra realización, R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo (C_3-C_8), no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el grupo heterociclilo formado es oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo es morfolinilo o piperazinilo. El grupo heterocicloalquilo formado preferiblemente no está sustituido.

- 25 En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_{13} y R_{14} son, independientemente uno del otro,

H,

R' ,

alquilo (C_1-C_6);

- 30 alquilen (C_1-C_6)- R' ,

alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo(C_1-C_6),

196

alquilen (C₁-C₆)-O-R',
C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
C(O)NHR',
C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, donde

- 5 R', alquilo (C₁-C₆) y alquilen (C₁-C₆) no están sustituidos o están sustituidos.

En otra realización R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido o sustituido. Preferiblemente, un heterocicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido.

- En una realización preferida de un compuesto de fórmula (I), R₁₃ y R₁₄ son,
- 10 independientemente uno del otro,
H,
alquilo (C₁-C₆);
cicloalquilo (C₃-C₈),
alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
15 alquilen (C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₀),
alquilen (C₁-C₄)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),
alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),
alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆),
C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), o

- 20 R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C₃-C₈),
donde alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₄), heteroarilo (C₅-C₁₀),
heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

- Preferiblemente, el grupo heterociclilo formado en R₁₃ y R₁₄ es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo es morfolinilo o piperazinilo.
- 25

En una realización más preferida de un compuesto de fórmula (I), R₁₃ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈) o alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈); y

R₁₄ es

- 30 H,
alquilo (C₁-C₆);

197

cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₀),

alquilen (C₁-C₄)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),

5 alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),

alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), o

C(O)NH-alquilo (C₁-C₆).

donde alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₄), heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

10 Incluso en una realización más preferida de un compuesto de fórmula (I)

R₁₃ es H o alquilo (C₁-C₆); y

R₁₄ es

H,

alquilo (C₁-C₆);

15 cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₀),

alquilen (C₁-C₄)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), o

20 alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆).

donde alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₄), heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

Más preferiblemente, R₁₃ es H, alquilo (C₁-C₆) y

R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), donde alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo

25 (C₃-C₈) no están sustituidos o están sustituidos, preferiblemente no están sustituidos.

En otra realización, R₁₃ es H y R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈)

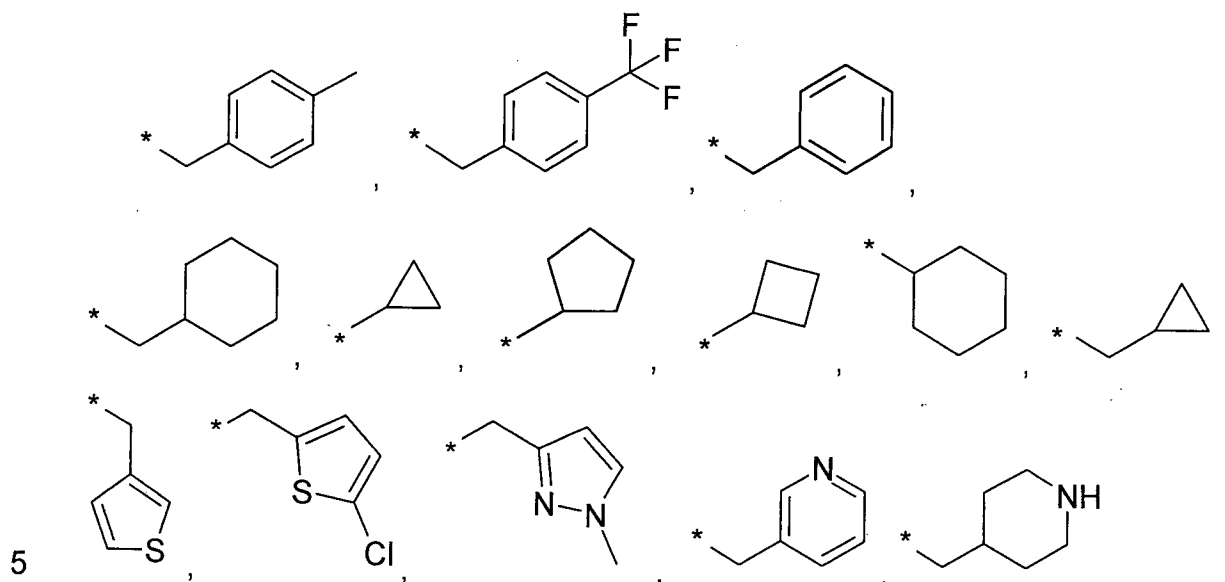
donde alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈) no están sustituidos.

Se prefiere más que R₁₃ y R₁₄ sean H.

Como ejemplos para las realizaciones anteriormente mencionadas, R₁₃ o R₁₄

30 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-

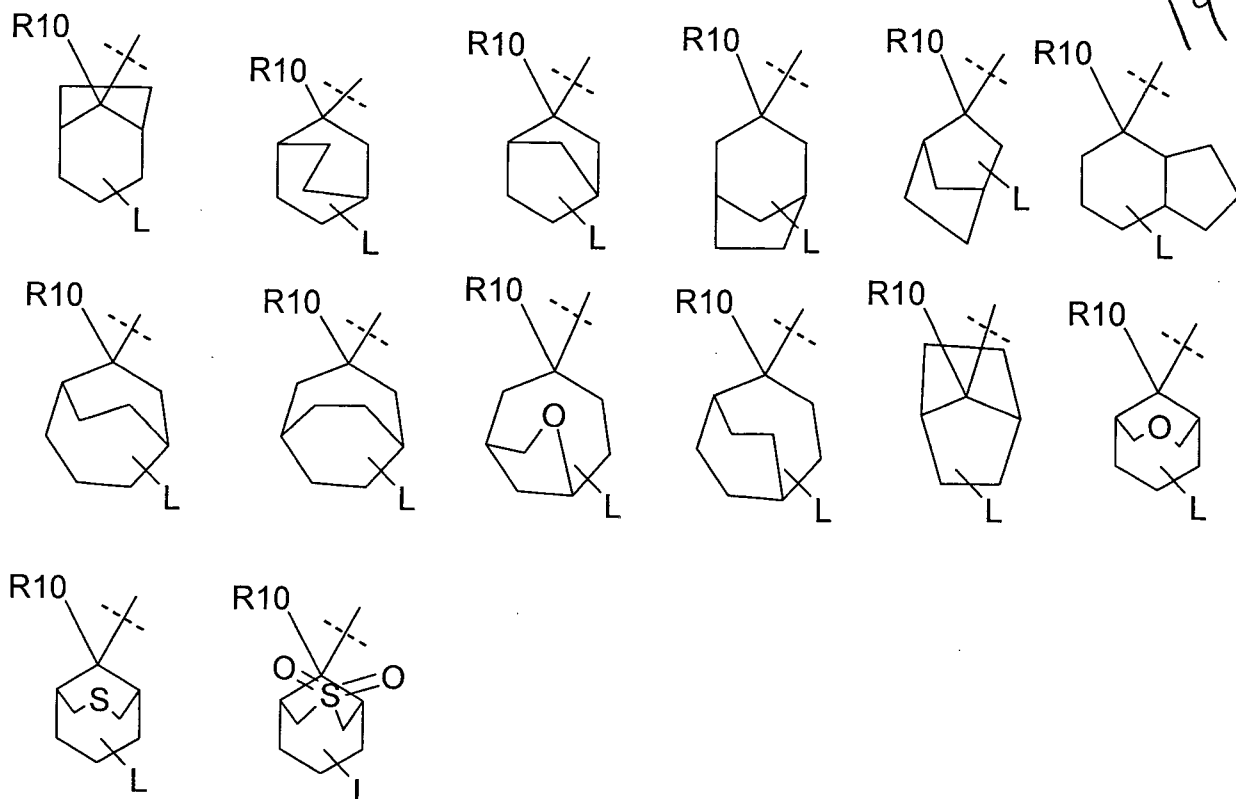
metil-butilo, 2-metil-propilo, butilo, pentilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta con el átomo de N de la amina.

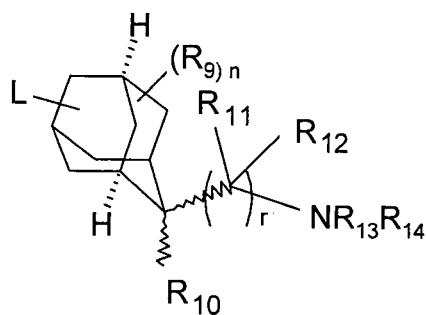
En una realización, R_{15} es H o alquilo (C_1 - C_6), que no está sustituido o está opcionalmente sustituido, más preferiblemente R_{15} es H o alquilo (C_1 - C_4), lo más preferiblemente H. Preferiblemente, el alquilo no está sustituido.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_6 está ausente o el bicyclo o el adamantano formado con R_6 se selecciona del grupo de



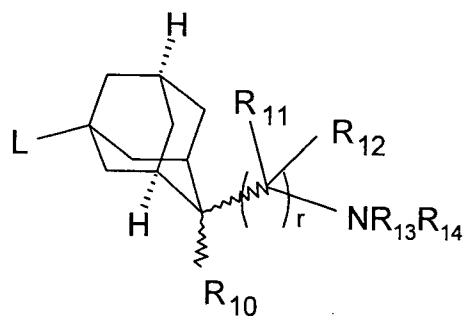
(el enlace con la línea punteada indica la posición del residuo $-(CR_{11}R_{12})_rNR_{13}R_{14}$)

o

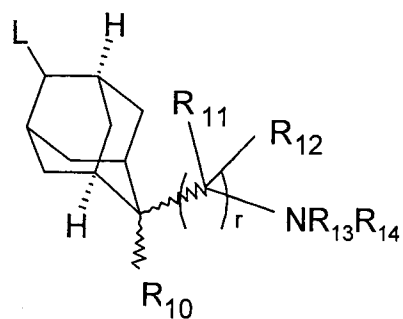


- 5 que no está sustituido o está opcionalmente sustituido por R_9 . Preferiblemente, el biciclo o el adamantano no está sustituido (n es 0) o está sustituido una vez (n es 1)
- Preferiblemente, el adamantano tiene la siguiente estructura

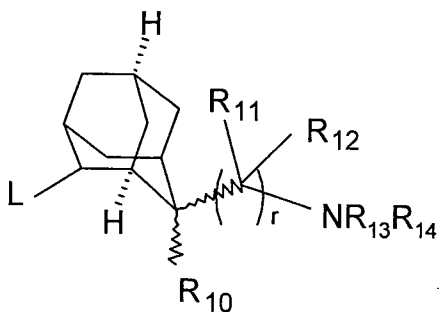
200



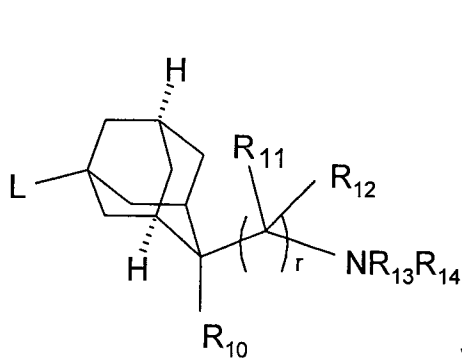
o



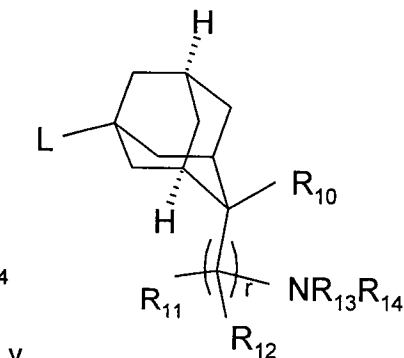
o



Se incluyen los isómeros cis y trans en estos residuos adamantano tales como por ejemplo en las estructuras



5

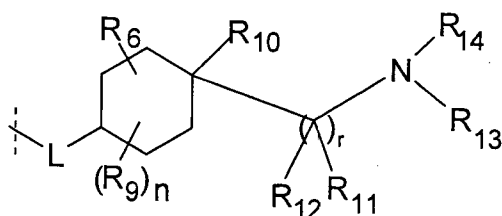


y

En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_6 está ausente, es decir, no se forma biciclo ni adamantano.

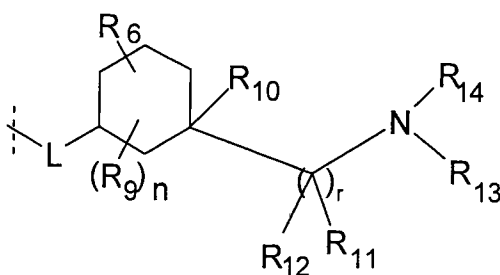
En una realización, m es 2 y s es 2 resultante en un residuo dentro de un compuesto de fórmula (I) de la fórmula

10



en todas sus formas estereoquímicas.

En otra realización, m es 3 y s es 1 resultante en un residuo dentro de un compuesto de fórmula (I) de la fórmula



- 5 En otra realización, m es 2 y s es 1. Incluso en otra realización, m es 3 y s es 0. Incluso en otra realización, m es 4 y s es 0.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), n es 0, 1 ó 2. Más preferiblemente, n es 0 ó 1. Lo más preferiblemente, n es 0.

En una realización preferida, r es 1.

- 10 En otra realización, L es O(CH₂)_p. En otra realización, L es S(CH₂)_p, S(O)(CH₂)_p o SO₂(CH₂)_p. En otra realización, L es NH(CH₂)_p, N[alquil (C₁-C₆)](CH₂)_p, N[cicloalquil (C₃-C₆)](CH₂)_p, N[alquilen (C₁-C₃)-aril](CH₂)_p o N[alquilen (C₁-C₃)-heteroaril (C₅-C₆)](CH₂)_p prefiriéndose más NH(CH₂)_p, N-alquil (C₁-C₆)-(CH₂)_p. Un N-alquilo (C₁-C₆) preferido es N-alquilo (C₁-C₄), más preferiblemente, NCH₃ o
- 15 NCH₂CH₃, prefiriéndose más NCH₃. En una realización preferida, L es O(CH₂)_p. En otra realización preferida, L es S(CH₂)_p. En otra realización preferida, L es NH(CH₂)_p. Lo más preferiblemente, L es O, S o NH, prefiriéndose especialmente O.

Preferiblemente, p es 0, 1, 2 ó 3, más preferiblemente 0 ó 1, prefiriéndose aún más 0.

- 20 Más preferiblemente, m es 2 y s es 2 y L es O, S o NH, preferiblemente O.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) independientemente seleccionado del grupo que consiste en

- 6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
25 6-[4-(1-amino-propil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
30 6-[4-(1-amino-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

202

- 6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
5 6-[4-(1-amino-propil)-4-isopropoximetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-etil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(amino-fenil-metil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
10 6-[4-(1-amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-isobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-bencil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona
6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-butil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
15 6-[4-(1-amino-butil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-ciclo-propilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-
20 1-ona,
6-[4-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-
isoquinolin-1-ona,
6-[4-(amino-tiazol-2-il-metil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
25 6-[4-(amino-tiazol-5-il-metil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente
aceptables.
- En otra realización, se selecciona un compuesto del grupo que consiste en
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-
30 ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-butil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-butil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
35 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y

203

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables.

- En otra realización, se selecciona un compuesto del grupo que consiste en
- 5 cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-
isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-
10 isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-
isoquinolin-1-ona, y
15 cis-6-[4-((R)-amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-
isoquinolin-1-ona,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- En otra realización, se selecciona un compuesto del grupo que consiste en
- cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
20 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
25 trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-etoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-fenil-metil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-butil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-fenil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
30 cis-6-[4-(1-amino-3-metil-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-
ona,
cis-6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-ciclohexil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4,4,4-trifluoro-butil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-
ona,

204

- cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 5 cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etoximetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-(4,4,4-trifluoro-butil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-
- 10 isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-
- 15 1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 20 cis-7-cloro-6-[4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-etil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-bencilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-7-cloro-6-[4-etil-4-(1-isobutilamino-propil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-butilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 25 6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona
(90),
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 30 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-4-carbonitrilo,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 35 trans-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

205

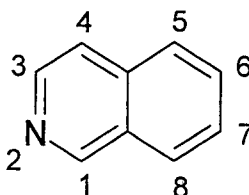
- 6-[4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-
isoquinolin-1-ona,
6-[3-(1-amino-propil)-3-propil-ciclopentoxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
5 6-[4-(1-amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sales farmacéuticamente
aceptables.

- En otra realización, se selecciona un compuesto del grupo que consiste en
cis-1-[4-(5,7-dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propilamina,
10 cis-1-[1-etil-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-etil-4-(7-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-etilamina,
cis-1-[4-(7-bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
15 cis-1-[4-(7-metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
cis-1-[4-(5-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina, y
[4-(1-amino-propil)-4-metil-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina,
y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sales farmacéuticamente
20 aceptables.

- En cualquiera de las realizaciones de la presente invención uno o más o todos
los grupos contenidos en los compuestos de fórmula (I) pueden tener,
independientemente entre sí, cualquiera de las definiciones preferidas, más preferidas
o las más preferidas de los grupos especificados anteriormente o cualquiera o alguna
25 de la denotaciones específicas que están comprendidas por las definiciones de los
grupos y especificadas anteriormente, siendo todas las combinaciones de las
definiciones preferidas, más preferidas o las más preferidas y/o denotaciones
específicas un objeto de la presente invención. Además, con respecto a todas las
realizaciones preferidas, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I) en todas
30 las formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las
proporciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El patrón de sustitución de isoquinolina se numera de acuerdo con las reglas
de la IUPAC:

206



Los términos isoquinolona e isoquinolinona se utilizan como sinónimos.

5 Todas las referencias a "compuesto(s) de fórmula (I)" en la presente memoria se refieren a compuesto(s) de la fórmula (I), (II) (IIIa), (IIIb) y (IV) como se ha descrito anteriormente, y a sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o a sus formas estereoisoméricas, polimorfos y solvatos. También se incluyen derivados fisiológicamente funcionales como se describen en este documento.

10 La expresión sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) se refiere a sus sales orgánicas e inorgánicas como se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (17^a edición, página 1418 (1985)). Debido a la estabilidad física y química y a la solubilidad, para los grupos ácidos se da preferencia, entre otros, a sales de sodio, potasio, calcio y amonio; para grupos básicos se da preferencia, entre otros, a sales de ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, 15 ácido málico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, por ejemplo en forma de hidroccloruros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, acetatos, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gluconatos, y sales de aminoácidos, de bases naturales o de ácidos carboxílicos. La preparación de sales farmacéuticamente aceptables a 20 partir de compuestos de la fórmula (I) que pueden formar sales, incluyendo sus formas estereoisoméricas, se realiza de manera conocida per se. Los compuestos de fórmula (I) forman sales estables de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos o sales de amonio opcionalmente sustituido, con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoholatos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo 25 trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen grupos básicos, también pueden prepararse sales de adición de ácidos estables con ácidos fuertes. Son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención sales de ácidos inorgánicos 30 tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico,

207

benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico. La sal hidrocloreto es una sal preferida.

5 Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al ámbito de esta invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in vitro.

10 La presente invención también incluye derivados fisiológicamente funcionales de un compuesto de fórmula (I). Un derivado fisiológicamente funcional como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula (I) de la invención, por ejemplo un N-óxido, que tras la administración a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano, es capaz de formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo del mismo.

15 Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen profármacos de los compuestos de la invención, tal como se describe, por ejemplo, en H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Dichos profármacos pueden metabolizarse in vivo para dar un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser o no ser activos por sí mismos.

20 La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como sus formas estereoisoméricas, que incluyen racematos, mezclas enantioméricamente enriquecidas, enantiómeros puros y diastereómeros y mezclas de los mismos en cualquier relación.

25 Los compuestos de la invención pueden existir también en diferentes formas polimórficas, por ejemplo, como formas polimórficas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de la invención pertenecen al ámbito de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

30 Si los radicales o sustituyentes pueden darse más de una vez en los compuestos de la fórmula (I), todos pueden, independientemente unos de otros, tener el significado establecido y ser iguales o diferentes.

35 La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y/o a sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como agentes farmacéuticos (o medicamentos), al uso de los compuestos de la fórmula (I) y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o de sus profármacos para la producción de agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la

207

cinasa Rho y/o con la fosforilación mediada por la cinasa Rho de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, es decir, para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad

5 cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y diabética, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de

10 órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática,

15 diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, sida, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón, y sus metástasis.

20 En otra realización, la invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasma cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil,

25 restenosis de los vasos sanguíneos o desarrollo y progresión de cáncer.

En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para planteamientos curativos asociados con el tratamiento de células madre o células madre pluripotentes inducidas, mejora del reconocimiento para el tratamiento o la prevención de corazón fibroide, depresión,

30 epilepsia, necrosis papilar renal, disfunción túbulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de los vasos, por ejemplo estenosis de carótidas o trastorno de lípidos.

La presente invención se refiere además a preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que contienen una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo

farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias de soporte farmacéuticamente aceptables (o vehículos) y/o aditivos (o excipientes).

Los productos farmacéuticos se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos recubiertos, 5 gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. Sin embargo, la administración también se puede realizar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, en forma de soluciones para inyección o soluciones para perfusión, microcápsulas, implantes o varillas, o por vía 10 percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, soluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo, en forma de aerosoles o pulverizadores nasales.

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan de una manera conocida per se y familiar para los especialistas en la técnica, usándose sustancias de soporte orgánicas e inorgánicas, inertes, farmacéuticamente aceptables 15 y/o aditivos además del compuesto o compuestos de la fórmula (I) y/o de su(s) sale(s) farmacéuticamente aceptables y/o de su(s) profármaco(s). Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos y cápsulas de gelatina dura es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Son vehículos para cápsulas de gelatina blanda y supositorios, por 20 ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Son vehículos adecuados para la producción de disoluciones, por ejemplo, disoluciones inyectables, o de emulsiones o jarabes, por ejemplo, agua, disolución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Son vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o 25 varillas, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Normalmente, las preparaciones farmacéuticas contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos. La cantidad del ingrediente activo de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos en las preparaciones 30 farmacéuticas es normalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg.

Además de los principios activos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y de sustancias de soporte, las preparaciones farmacéuticas pueden contener uno o más aditivos tales como, por ejemplo, cargas, 35 disgregantes, aglutinantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes,

conservantes, edulcorantes, colorantes, saporíferos, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En caso de que una preparación farmacéutica contenga dos o más compuestos de la fórmula (I), la selección de los compuestos individuales puede tener como objetivo un perfil farmacológico global específico de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una duración de acción más corta se puede combinar con un compuesto de acción prolongada de menor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de sustituyentes en los compuestos de la fórmula (I) permite mucho control sobre las propiedades biológicas y fisicoquímicas de los compuestos y de este modo permite la selección de tales compuestos deseados. Asimismo, además de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más ingredientes terapéutica o profilácticamente activos distintos.

Cuando se utilizan los compuestos de la fórmula (I) la dosis puede variar dentro de límites amplios y, como es habitual y es conocido por el médico, debe ser apropiada para las dolencias individuales en cada caso particular. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a ser tratada, del modo y programa de administración, de si la afección tratada es una afección aguda o crónica o de si se realiza una profilaxis. Se puede establecer una dosificación apropiada empleando métodos clínicos bien conocidos en la técnica médica. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pesa aproximadamente 75 kg es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias administraciones, por ejemplo en 2, 3 ó 4 administraciones separadas. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

Además, los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar como productos intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros

principios activos farmacéuticos, que son obtenibles a partir de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo por introducción de sustituyentes o modificación de grupos funcionales.

Los compuestos de fórmula (I) pueden elaborarse de la siguiente manera:

- 5 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden ensamblarse a partir de un resto isoquinolina adecuadamente sustituido y un resto cicloalquilamina adecuadamente sustituido.

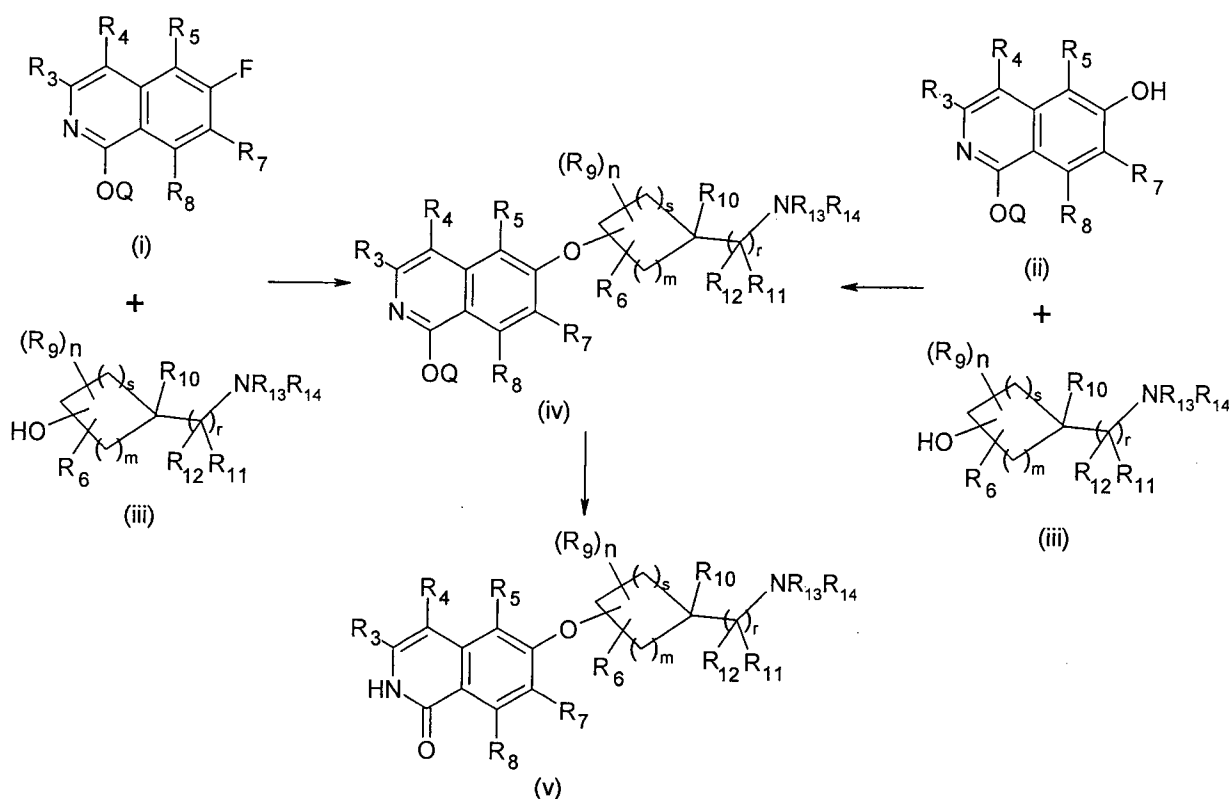
- 10 Las isoquinolinas e isoquinolonas como (i) o (ii), que portan un residuo útil para acoplamiento en la posición 6, se pueden obtener mediante una amplia diversidad de métodos, por ejemplo revisados en Alvarez et al. Science of Synthesis 2005, 15, 661-838 y 839-906 y referencias allí citadas. Las isoquinolinas pueden también convertirse en isoquinolonas por los métodos descritos en la bibliografía, p. ej., en el documento WO 2007/012421 o en el documento WO 2007/012422, como conversión de una isoquinolina adecuada al correspondiente N-óxido con un agente oxidante como
- 15 peróxido de hidrógeno o ácido metacloroperbenzoico y posterior conversión al correspondiente derivado 1-cloro mediante un agente de cloración como oxiclورو de fósforo, seguido de desplazamiento del cloro por un alcohol bajo condiciones básicas, como metóxido de sodio en metanol o conversión a la correspondiente 2H-isoquinolona, por ejemplo mediante tratamiento con acetato de amonio en ácido
- 20 acético a temperatura elevada. Además, el N-óxido puede convertirse directamente al correspondiente derivado 1-alcoxi, haciéndolo reaccionar con un cloroformiato adecuado en un disolvente alcohólico como metanol en presencia de una base como trietilamina. Se ha de entender que el grupo hidroxilo en la posición 6 de (ii) puede liberarse en una etapa adecuada de la síntesis, p. ej. a partir del tratamiento de un
- 25 derivado 6-metoxi correspondiente con ácidos de lewis como cloruro de aluminio o tribromuro de boro. Se entiende también que las 2H-isoquinolonas pueden convertirse en 1-alcoxi isoquinolonas adecuadamente protegidas mediante una diversidad de métodos, p. ej., tratamiento de las correspondientes 2H-isoquinolonas con agentes alquilantes como bromuro de bencilo o yoduro de metilo en presencia de una base adecuada como carbonato de plata o trietilamina en un disolvente adecuado como
- 30 tolueno o THF, o conversión de dichas 2H-isoquinolonas en sus derivados 1-cloro por tratamiento con un agente clorante como oxiclورو de fósforo, seguido de desplazamiento del cloro por un alcohol, p. ej., bajo condiciones básicas como metóxido de sodio en metanol. Se ha de entender que los residuos R₃, R₄, R₅, R₇ y/o
- 35 R₈ pueden o bien incorporarse en los materiales de partida para la síntesis de la

212

- respectiva isoquinolina o isoquinolona o introducirse en una etapa posterior adecuada, p. ej., por halogenación, como bromación o cloración y posterior reemplazo de dicho halógeno a través de métodos con precedentes en la bibliografía, por ejemplo acoplamientos Suzuki o Hartwig Buchwald, usando catalizadores y reactivos de acoplamiento adecuados, como ácidos borónicos, aminas o anilinas.

Una síntesis posible para la isoquinolinona sustituida con amina con $L=O$ (v) se describe más adelante a modo ilustrativo, pero no limita la presente invención.

- Las isoquinolinonas sustituidas con cicloalquilamina (por ejemplo, el compuesto v) pueden sintetizarse mediante una diversidad de métodos. El siguiente esquema general 1 ilustra algunas rutas posibles para obtener las isoquinolinonas, pero no limita la presente invención.



Esquema 1

15

- Las 6-fluoro-isoquinolonas (i), por ejemplo sustituidas por R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y/o R_8 que son, por ejemplo, sustituyentes independientemente entre sí, como hidrógeno, alquilo, alcoxi o haluro, se pueden hacer reaccionar con alcoholes amino sustituidos con R_{13} / R_{14} adecuados, en los que R_{13} / R_{14} se seleccionan, independientemente uno del otro, por ejemplo, de hidrógeno, alquilo o un grupo protector como por ejemplo Boc o Cbz en presencia de una base tal como DBU, carbonato de cesio o hidruro de sodio

20

213

a temperaturas que oscilan entre ambiente y 100 °C para dar los derivados (iv) correspondientes. Opcionalmente, esta conversión puede haberse realizado ya en etapas anteriores de la síntesis (por ejemplo, haciendo reaccionar un intermedio adecuado). Se entiende que esto puede requerir en algunos casos protección de

5 isoquinolonas no protegidas sobre el nitrógeno u oxígeno del resto isoquinolona por métodos adecuados, tal como reacción con haluros de alquilo o bencilo adecuadamente sustituidos en presencia de una base.

Alternativamente, los aminoalcoholes se pueden acoplar a las 6-hidroxi-isoquinolonas, tales como (ii), invirtiendo el hidroxilo que porta el centro carbono de

10 compuestos como (iii), o bien protegido con un grupo protector Q adecuado o desprotegido, mediante una reacción Mitsunobu que emplea trifenilfosfina y dialquilazodicarboxilatos tales como dietilazodicarboxilato o diisopropilazodicarboxilato en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, o tolueno.

Los productos tales como (iv) obtenidos por estos métodos pueden liberarse

15 para dar compuestos de tipo (V) o, si está presente una funcionalidad amino adecuada, se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas adecuadas en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado y en presencia de un agente de eliminación de agua, tal como, tamices moleculares o un ortoéster

20 adecuado. Este grupo amino puede tener que liberarse en una etapa inicial, por ejemplo mediante la retirada ácida de grupos Boc. Además, un grupo amino puede acilarse haciéndolo reaccionar con un cloruro de ácido adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina o base de Hünig, o haciéndolo reaccionar con un ácido carboxílico adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina o base de Hünig,

25 y un reactivo de acoplamiento tal como EDC, PyBOP o TOTU.

En caso de uso de isoquinolonas protegidas, se requiere la escisión de los grupos de protección usados para liberar la isoquinolona deseada (v). Esta liberación, sin embargo, puede realizarse antes o después de la etapa de aminación reductora, dependiendo de la naturaleza del aldehído/cetona usado y de la etapa de protección

30 usada.

Los derivados de isoquinolona tales como (v) pueden obtenerse como bases libres o como diversas sales tales como, por ejemplo, hidroccloruros, hidrobromuros, fosfatos, trifluoroacetatos, sulfatos o fumaratos. Las sales obtenidas pueden convertirse en la base libre correspondiente sometiéndolas a cromatografía de

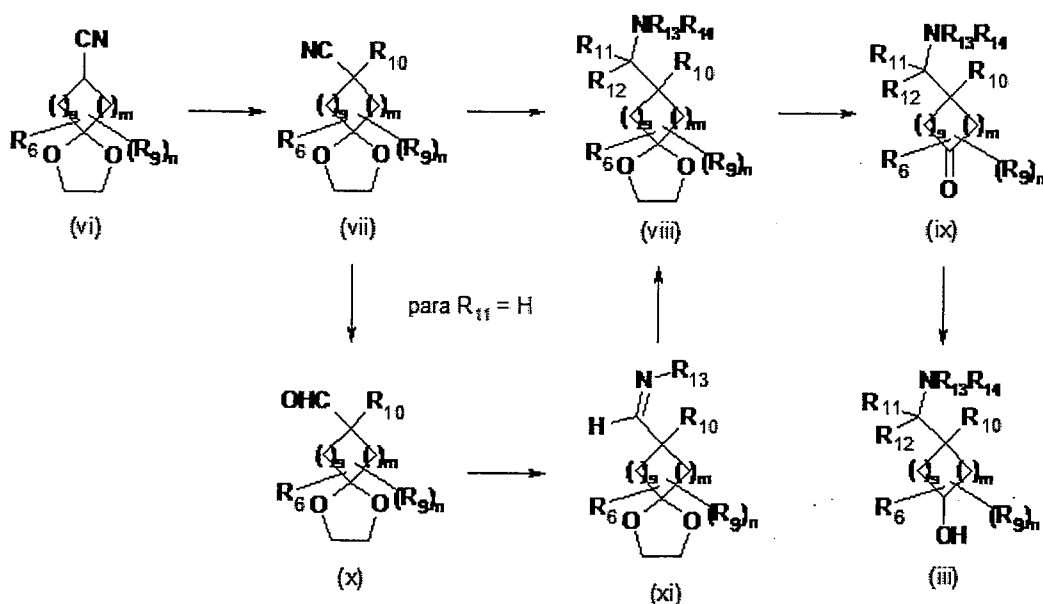
35 intercambio iónico o por ejemplo por tratamiento acuoso alcalino y posterior extracción

con disolventes orgánicos adecuados tales como por ejemplo éter metil-terc-butilico, cloroformo, acetato de etilo o mezclas de isopropanol/diclorometano y la posterior evaporación a sequedad.

Los restos cicloalquil amina como por ejemplo (iii) pueden sintetizarse mediante una diversidad de métodos. Los siguientes esquemas generales ilustran algunas rutas posibles para obtener las aminas, pero sin limitar la presente invención. Está dentro de la capacidad del experto en la técnica reemplazar los compuestos ilustrativos que se muestran en los esquemas y el reactivo ilustrativo expuesto en el texto por compuestos o reactivos apropiados, u omitir o añadir etapas sintéticas cuando corresponda.

La síntesis de un cicloalquil aminoalcohol (iii) se describe ilustrativamente en los esquemas 2 y 3, pero no limita el alcance de los sustituyentes en la presente invención.

Se puede obtener un resto cicloalquilamina (iii) con una subunidad amina secundaria o terciaria, por ejemplo, a partir de cicloalquilnitrilo adecuadamente sustituido (vi), que puede sustituirse con funcionalidades alquilo, alcoxi, o con acetales. El nitrilo puede funcionalizarse en la posición alfa por reacción con electrófilos adecuados, por ejemplo haluros de alquilo, cicloalquilo, p-toluenosulfonatos de cicloalquilo, alcoxi haluros o aldehídos), usando una base apropiada como hexametildisilazida de litio, diisopropilamida de litio o hidruros metálicos en disolventes inertes como tetrahidrofurano, tolueno o heptano.



Esquema 2

215

El nitrilo funcionalizado (vii) puede hacerse reaccionar directamente con nucleófilos adecuados para la introducción de grupos funcionales R_{11} y R_{12} , por ejemplo organilos o reactivos de Grignard para dar compuestos como (viii). Un grupo protector adecuado como t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo puede o no unirse

5 después de esta etapa, dependiendo de la naturaleza del nitrilo de partida y de la complejidad de las reacciones siguientes. Para $R_{11} = R_{12}$, se pueden utilizar organilos de litio como nucleófilos activados por adición de ácidos de lewis como isopropilato de titanio y cloruro de cerio.

Para que R_{11} sea H, la imina intermedia formada al añadir los nucleófilos se

10 puede aislar y reducir mediante agentes de reducción adecuados como cianoborohidruros o borohidruros en disolventes tales como tetrahidrofurano o alcoholes. Alternativamente, el nitrilo (vii) puede reducirse al aldehído (x) mediante reactivos donantes de hidruro adecuados, como hidruro de diisobutilaluminio en disolventes orgánicos fríos tales como éter dietílico o tolueno, y convertirse a las

15 iminas (xi) apropiadas, como benciliminas o N-terc-butanosulfiniliminas mediante un ácido de lewis catalizado con aminas adecuadamente funcionalizadas. Estas iminas (xi) pueden luego hacerse reaccionar con reactivos nucleófilos adecuados, como organilos, reactivos de Grignard o trimetilsilanos combinados con fluoruros de tetralquilo para introducir una diversidad de sustituyentes como grupos alquilo,

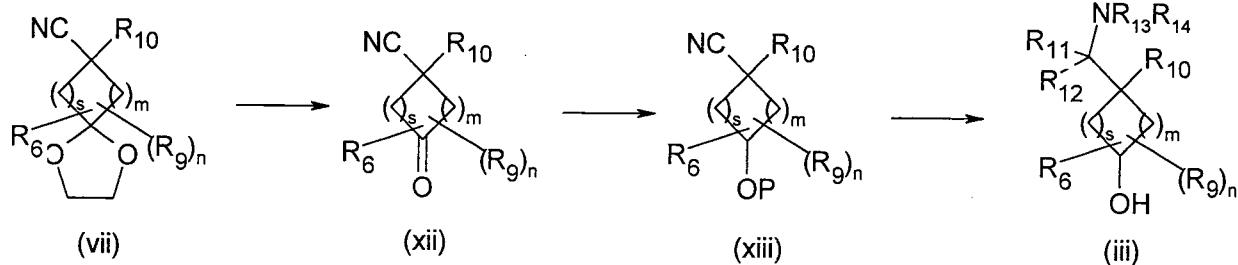
20 cicloalquilo o heterociclilo. La funcionalidad ceto puede luego liberarse por métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por tratamiento con ácidos acuosos como ácido acético o ácido clorhídrico en mezclas de acetona, y posteriormente reducirse a los correspondientes alcoholes (iii), en general como mezclas cis/trans, a través de agentes de reducción adecuados como borohidruros en alcoholes,

25 tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas profundas.

Esta liberación, no obstante, puede también realizarse después de la etapa de funcionalización del nitrilo (Esquema 3), dependiendo de la naturaleza del nitrilo y del patrón de sustitución utilizados. Si la cetona se reduce antes de funcionalizar el nitrilo, en general se obtiene un solo isómero (cis o trans) con alta selectividad. Para la

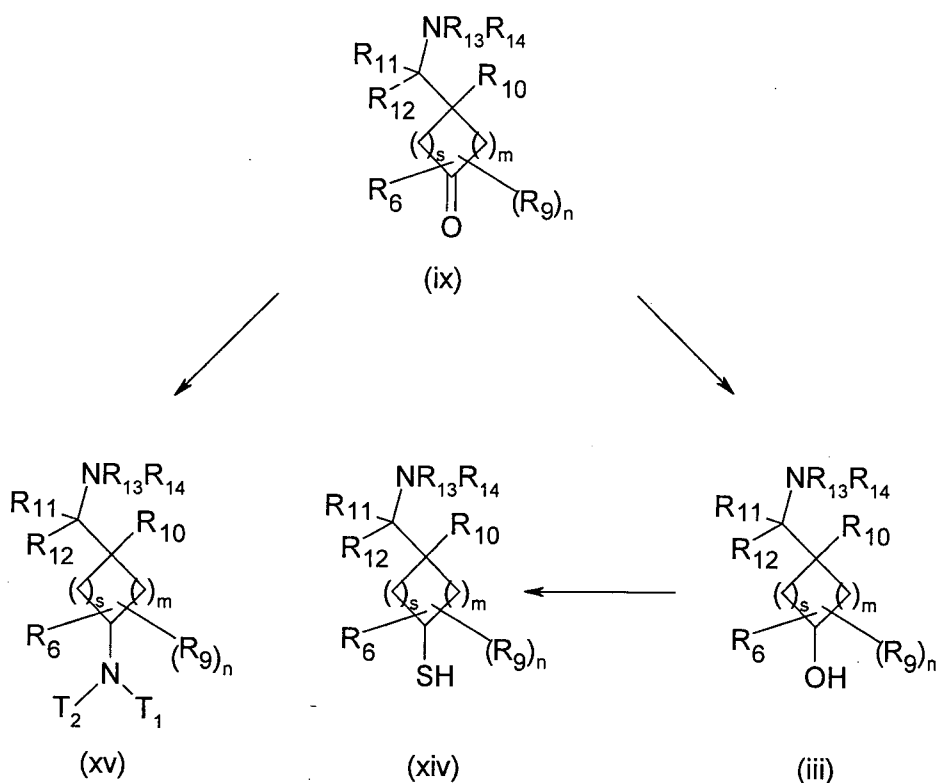
30 conversión de nitrilos del tipo (xiii) a las aminas (iii), puede ser beneficioso el uso de un grupo protector adecuado en la funcionalidad alcohol. El experto en la técnica conoce los grupos protectores adecuados que pueden ser éteres, como tetrahidropirano, metoximetilo o éteres de sililo.

216



Esquema 3

- 5 Para obtener restos cicloalquilamino distintos de los cicloalquil aminoalcoholes, se pueden aplicar distintos métodos. El siguiente esquema general (esquema 4) ilustra algunas rutas posibles para obtener estas aminas, pero no limita la presente invención.



Esquema 4

10

- 15 Por ejemplo, la funcionalidad hidroxí de un compuesto (iii) puede convertirse a un tiol mediante una reacción Mitsunobu, usando tioacetato y posterior escisión básica con una base adecuada, lo que conduce a los restos amino de tipo (xiv). Estos tioles pueden – después del acoplamiento a isoquinolinonas adecuadas bajo condiciones de reacción útiles, como por ejemplo en un modo similar al anteriormente descrito en el esquema 1 para el acoplamiento de (iii) – emplearse para obtener los compuestos de

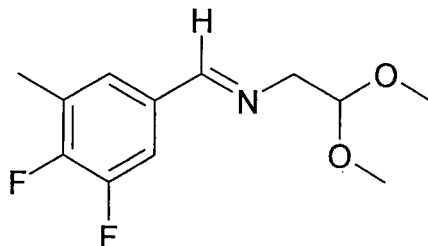
fórmula (I) con la unidad enlazadora $L = S - u$ opcionalmente oxidarse por métodos conocidos por el experto en la técnica a los correspondientes sulfóxidos y sulfonas (para obtener compuestos de fórmula (I) con la unidad enlazadora $L = SO$ y SO_2). Las correspondientes aminas pueden obtenerse mediante una etapa de aminación reductora comenzando por cetonas tales como el compuesto (ix o xii), usando aminas en presencia de un agente reductor, como triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en presencia de un agente que elimina agua agente, como tamices moleculares u otro ortoéster adecuado.

En general, los grupos protectores que aún pueden estar presentes en los productos obtenidos en la reacción de acoplamiento se retiran después por procedimientos convencionales. Por ejemplo, los grupos protectores de terc-butilo, en particular un grupo terc-butoxicarbonilo que es una forma de protección de un grupo amino puede desprotegerse, es decir, convertirse en el grupo amino por tratamiento con ácido trifluoroacético. Como ya se ha explicado, después de la reacción de acoplamiento también se pueden generar grupos funcionales a partir de grupos precursores adecuados. Además, después puede realizarse una conversión en una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de un compuesto de fórmula (I) por procesos conocidos.

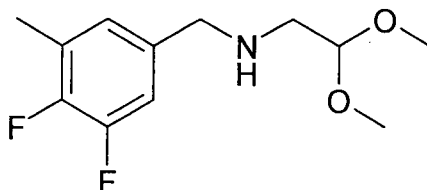
En general, una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de la fórmula (I) o un intermedio se elabora y, si se desea, a continuación el producto se purifica por procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto sintetizado se puede purificar utilizando métodos bien conocidos tales como cristalización, cromatografía o cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) u otros métodos de separación basados, por ejemplo, en el tamaño, carga o hidrofobicidad del compuesto. Análogamente, pueden utilizarse métodos bien conocidos tales como RMN, IR y espectrometría de masas (MS) para caracterizar un compuesto de la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran las distintas realizaciones de la presente invención y forman parte de la misma. La nomenclatura cis y trans en el título de los compuestos respectivos se refiere a la configuración relativa del residuo $-[CR_{11}R_{12}]_rNR_{13}R_{14}$ y el residuo L en el anillo cicloalquilo. Esta convención se mantiene para los respectivos precursores.

6,7-difluoro-5-metil-isoquinolina (25)**a) [1-(3,4-Difluoro-2-metilfenil)-metilideno]-2,2-dimetoxiamina (22)**

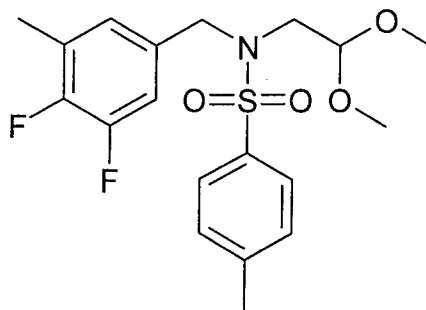
- 5 Se disolvió 3,4-difluoro-2-metilbenzaldehído (26,0 g, 166 mmol) en tolueno (182 mL) y se dejó reaccionar con 2-aminoacetaldehído dimetilacetal (19,3 g, 183,2 mmol) y ácido toluenosulfónico (3,2 g) durante 2 horas en un aparato Dean-Stark. La solución se dejó enfriar, se extrajo con solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para dar 40,4 g de
- 10 un aceite amarillo oscuro que se usó sin purificación adicional.

b) 3,4-Difluoro-2-metilbencil-2,2-dimetoxietilamina (23)

- 15 Se disolvió [1-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-metilideno]-2,2-dimetoxiamina (22, 40,4 g) en etanol (225 mL). Se añadió borohidruro de sodio (4,8 g, 124 mmol) en porciones. La agitación se continuó durante una noche. Para el tratamiento, se añadió ácido acético hasta que no se pudo observar desprendimiento de gas alguno. Después se evaporó la solución a sequedad, se recogió en diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con agua. La capa orgánica se lavó con
- 20 salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto bruto obtenido (37,8 g) se usó sin purificación.

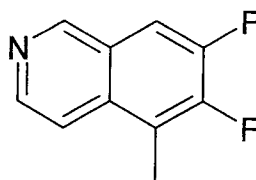
c) N-(3,4-Difluoro-2-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilfenil-sulfonilamina (24)

219



Se disolvió 3,4-difluoro-2-metilbencil-2,2-dimetoxietilamina (23, 37,8 g) en diclorometano (100 mL). Se añadió piridina (42 mL). Se añadió gota a gota, a 0°C, una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (36,8 g, 193 mmol) en diclorometano. La
5 reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se continuó agitando hasta que se completó la conversión. Para tratamiento, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1,5M, dos veces con solución de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. La capa orgánica se
10 secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó a sequedad para dar el producto bruto como un aceite anaranjado (68,3 g). Este material se usó sin purificar.

d) 6,7-difluoro-5-metil-isoquinolina (25)



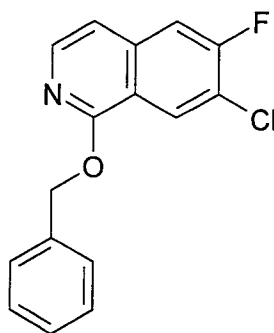
Se suspendió tricloruro de aluminio (111,7 g, 838 mmol) en diclorometano (250
15 mL) a 0 °C. Se añadió una solución de N-(3,4-difluoro-2-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilfenil-sulfonilamina (24, 68,3 g) en diclorometano (250 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, antes de enfriarse hasta 0 °C, y se vertió en hielo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa dos veces más con diclorometano/isopropanol (3:1). La fase orgánica reunida se extrajo dos
20 veces con solución saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio, antes de que la filtración y evaporación dieran 63,5 g de producto semisólido bruto de color pardo oscuro. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/heptano (5%:95% a 35%:65%) proporcionó 11,3 g del compuesto del título 25 en forma de un sólido de color tostado. $T_R = 0,86$ min
25 (Método G). Masa detectada: 180,1 ($M+H^+$).

220

Las siguientes isoquinolinas se sintetizaron a partir de los respectivos benzaldehídos en un modo similar a aquel descrito para 25.

Com-puesto	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
26	3,5-dimetil-4-fluoro-benzaldehído		5,7-dimetil-6-fluoro-isoquinolina	176,1	1,06	G
27	3,4-difluoro-benzaldehído		6,7-difluoro-isoquinolina	166,1	1,07	C
28	3-bromo-4-fluoro-benzaldehído		7-bromo-6-fluoro-isoquinolina	226,0 228,3	0,91	J
29	4-fluoro-3-metoxi-benzaldehído		6-fluoro-7-metoxi-isoquinolina	178,1	0,90	G
30	4-fluoro-3-metil-benzaldehído		6-fluoro-7-metil isoquinolina	161,9	0,90	G

5 1-Benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1)

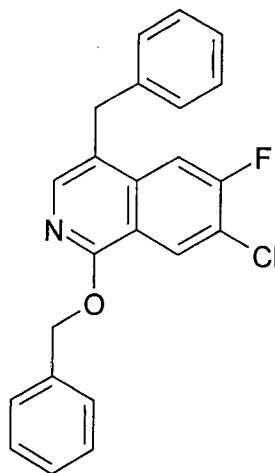


Se disolvió 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2007/012422; 52,2 g) en THF (1 L). Después de añadir carbonato de plata (145,5 g) y bromuro de bencilo (40,6 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron otros 6,2 mL de bromuro de bencilo y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente,

221

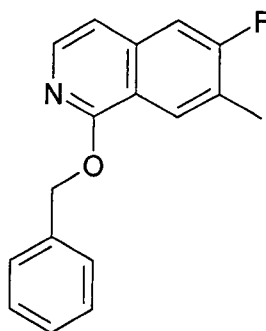
la mezcla de reacción se diluyó por adición de 1 L de acetato de etilo y se filtró sobre celite. Se lavó la torta del filtro completamente, se evaporó la capa orgánica y se sometió a cromatografía en gel de sílice (n-heptanos: éter metil-terc-butílico) para dar 27,8 g del compuesto del título 1. $T_R = 3,73$ min (Método A). Masa detectada: 288,1 (M+H⁺).

1-Benciloxi-4-bencil-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (2)



Como producto secundario de la preparación de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1), se pudieron aislar 8,45 g de 1-benciloxi-4-bencil-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina por cromatografía en gel de sílice. $T_R = 4,04$ min (Método A). Masa detectada: 378,1 (M+H⁺).

1-Benciloxi-7-metil-6-fluoro-isoquinolina (3)

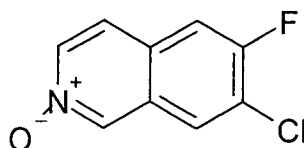


15

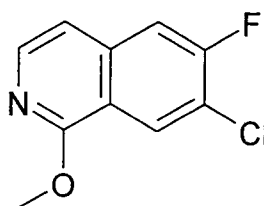
Se preparó 1-benciloxi-7-metil-6-fluoro-isoquinolina (3) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 3, comenzando por 7-metil-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (preparada de acuerdo con el protocolo descrito en el documento WO 2007/012421 o en el documento WO 2007/012422). $T_R = 4,00$ min (Método A). Masa detectada: 268,1 (M+H⁺).

20

222

2-Óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (31)

Se disolvieron 50 g de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (preparada de acuerdo con el documento WO 2007/012422) en diclorometano y se enfrió hasta 5 °C. Se añadieron en porciones 69,6 g de ácido m-cloro-perbenzoico (70%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completó la conversión, la mezcla se diluyó con 1,5 L de diclorometano y se extrajo tres veces con solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar 47,6 g del producto deseado 31. $T_R = 0,98$ min (Método D). Masa detectada: 198,1 ($M+H^+$).

7-Cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (4)

Se disolvieron 10 g de 2-óxido de 7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina (31) en 100 mL de metanol seco. Se añadieron gota a gota 12 mL de cloroformiato de etilo a -10°C. La mezcla se dejó agitar durante 15 minutos y luego se añadieron gota a gota 28 mL de trietilamina, disueltos en 55 mL de metanol, -20 °C durante 1h.

Se añadieron 100 mL de solución de hidróxido sódico 2N y el precipitado formado se aisló por filtración. Precipitó más producto por adición de solución de hidróxido sódico 2N y agua al licor madre. Se secaron los sólidos combinados para dar 7,8 g del producto deseado. $T_R = 3,75$ min (Método A). Masa detectada: 212,0 ($M+H^+$).

Los siguientes compuestos se obtuvieron en un modo similar al descrito para la síntesis de 4, comenzando por las isoquinolinas respectivas.

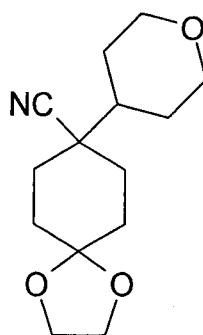
923

Comp. N°	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
32	5-Cloro-6-fluoro-isoquinolina		5-Cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina	212,0	1,78	G
33	27		6,7-difluoro-1-metoxi-isoquinolina	196,1	3,53	A
34	25		6,7-Difluoro-1-metoxi-5-metil-isoquinolina	210,1	3,85	C
35	30		6-fluoro-1-metoxi-7-metil-isoquinolina	192,1	3,44	C
36	26		6-Fluoro-1-metoxi-5,7-dimetil-isoquinolina	206,1	3,74	C
37	29		6-Fluoro-1,7-dimetoxi-isoquinolina	208,1	3,1	C

Ejemplos 1 y 2: 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

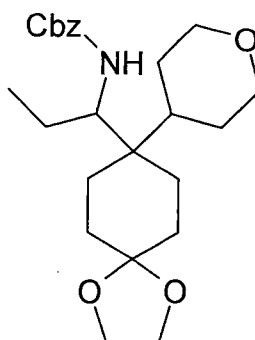
5 a) 8-(Tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (5)

224



A una solución 2M de diisopropilamida de litio en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (18 mL, 35,9 mmol, 1,5 eq.), a -78 °C, se le añadió gota a gota una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (disponible en el mercado o mediante el procedimiento de la bibliografía descrito, por ejemplo, en Becker et al. Synthesis 1992, 11, 1080-1082; 4,0 g, 23,9 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL). Después de agitar durante 30 min a -78 °C, se añadió cuidadosamente 4-yodotetrahidro-2H-piran (5,1 g, 23,9 mmol, 1 eq.). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante una noche, antes de inactivarse por adición lenta de etanol (10 mL) y agua (20 mL) posteriormente. La suspensión resultante se filtró a través de celite y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía rápida (SiO₂, 0% → 30% metanol en diclorometano) para dar 2,80 g de 8-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (5). $T_R = 1,03$ min (Método B). Masa detectada: 252,3 (M+H⁺).

b) Éster bencílico de ácido {1-[8-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-propil}-carbámico (6)



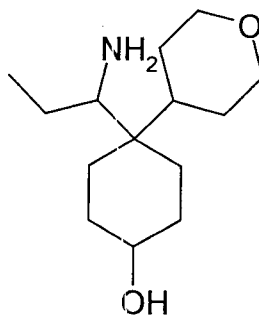
A 8-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (5, 1,4 g, 5,57 mmol) se le añadió una solución 2M de cloruro de etilmagnesio en THF (5,6 mL, 11,1 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 72h. La

225

suspensión resultante se enfrió hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con metanol (8 mL). Después de agitar durante 10 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió borohidruro de sodio (376 mg, 9,95 mmol, 2 eq.) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con solución acuosa de hidróxido sódico 1N (20 mL) y se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar 1,46 g de la amina bruta.

El producto bruto se disolvió en diclorometano (15 mL), se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató posteriormente con trietilamina (0,79 mL, 5,67 mmol, 1,1 eq.) y cloroformiato de bencilo (0,87 mL, 5,15 mmol, 1 eq.). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por adición de agua (20 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía rápida (SiO_2 , 0% $\rightarrow$ 100% acetato de etilo en heptano) para dar 717 mg del compuesto del título. $T_R = 1,48\text{ min}$ (Método B). Masa detectada: 418,4 ($M+H^+$).

c) 4-(1-Aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexanol (7)



Se disolvió éster bencílico de ácido {1-[8-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-propil}-carbámico (6, 717 mg, 1,72 mmol) en acetona (5 mL) y se añadió ácido clorhídrico 6N (2,5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió luego cuidadosamente en 100 ml de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano, se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar 577 mg de la cetona bruta.

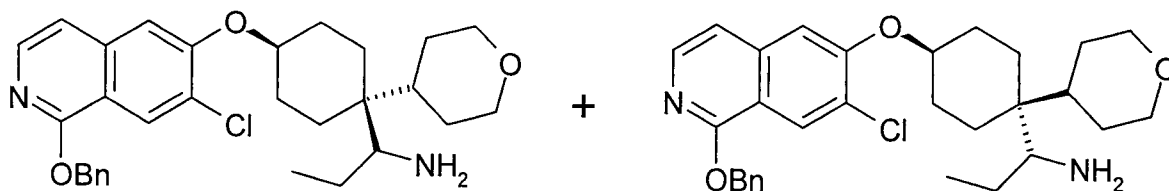
Se disolvió el producto bruto en tetrahidrofurano (10 mL), se enfrió hasta $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió borohidruro de sodio (64,3 mg, 1,7 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de inactivarse con agua (15 mL). La solución se acidificó hasta pH 2 por adición de ácido

726

clorhídrico 2N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar 517 mg del alcohol deseado.

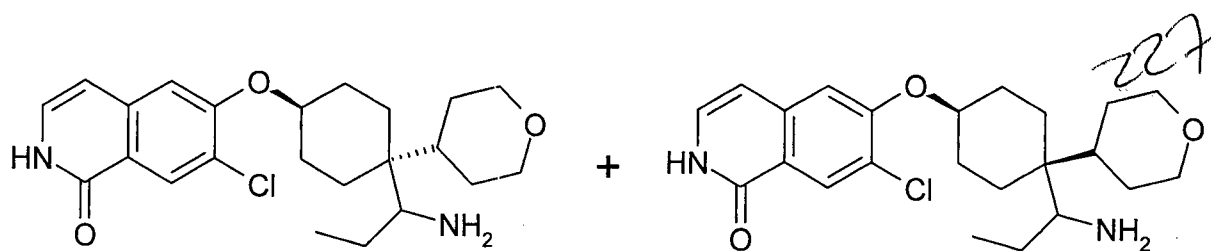
Se disolvió alcohol protegido con N en metanol (2 mL) y se añadieron 14,6 mg de paladio sobre carbono (10%). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que la conversión se completó. Se separó el catalizador por filtración, y se evaporó la mezcla de reacción a sequedad para dar 370 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros. $T_R = 0,36$ min, 0,60 min (Método B). Masa detectada: 242,3 ($M+H^+$).

d) 1-[4-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexil]-propilamina (8 y 9)



A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 167 mg, 4,17 mmol, 3 eq.) en dimetil acetamida (8 mL) se le añadió una solución de 4-(1-aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexanol (7, 369 mg, 1,53 mmol, 1,1 eq.) en dimetil acetamida (8 mL). Después de agitar durante 60 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1, 400 mg, 1,39 mmol) en 8 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó primero a temperatura ambiente y después a 50°C hasta que la reacción se completó. La reacción se interrumpió mediante la adición de 30 ml de agua y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1). Las capas orgánicas reunidas se evaporaron, y el producto bruto se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 , 0% $\rightarrow$ 30% metanol en diclorometano) para dar 83 mg (isómero de elución anterior 1, 8) y 48 mg (isómero de elución posterior 2, 9) de los diastereómeros en forma de racematos respectivamente. No se asignó la estereoquímica relativa. Además, pudieron aislarse 166 mg del producto como una mezcla diastereomérica. $T_R = 0,92$ min (8), 0,93 min (9) (Método B). Masa detectada: 419,4 ($M+H^+$).

e) 6-[4-(1-Aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplos 1 y 2)



Se trató una solución de 1-[4-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexil]-propilamina (8, 83 mg, 0,16 mmol) en 2-propanol (1 mL) con ácido clorhídrico acuoso 2N (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la conversión completa. Se evaporó y liofilizó la mezcla de reacción a partir de agua dos veces para dar 68 mg del compuesto del título (Ejemplo 1) como su hidrocloreuro. $T_R = 2,40$ min (Método A). Masa detectada: 419,4 ($M+H^+$).

Pudieron sintetizarse 45 mg del segundo diastereómero (Ejemplo 2) a partir de 48 mg de 9, siguiendo el mismo procedimiento. $T_R = 2,40$ min (Método A). Masa detectada: 419,4 ($M+H^+$). No se asignó la estereoquímica relativa.

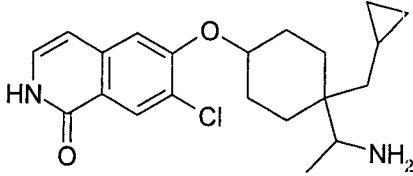
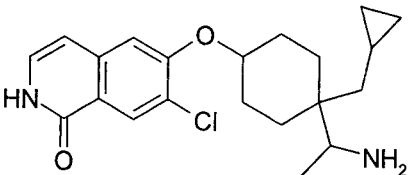
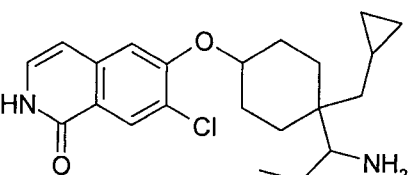
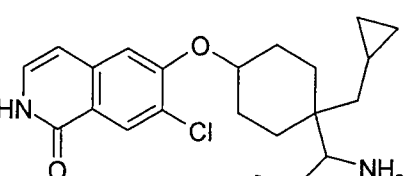
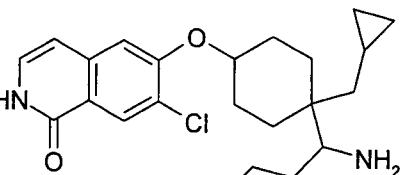
Los siguientes productos se sintetizaron como hidrocloreuros racémicos en un modo similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 1, comenzando por los respectivos aminoalcoholes (preparados siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 7) y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1). Si los diastereómeros no pudieron separarse en una etapa anterior de la síntesis, los productos desprotegidos se purificaron por HPLC preparativa y se liofilizaron posteriormente a partir de HCl 1N y agua.

Ej. N°	Producto	Isó-mero	Nombre químico	[$M+H^+$]	T_R / [min]	Método
3		1	6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	349,2	2,39	C
4		2	6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	349,2	2,47	C

228

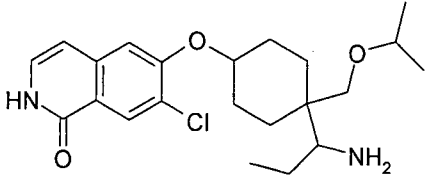
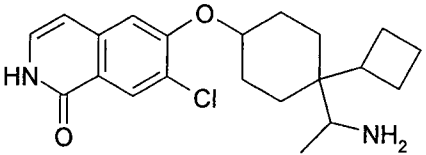
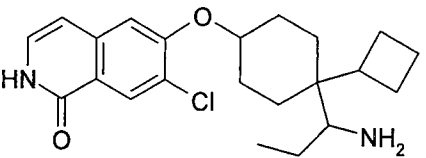
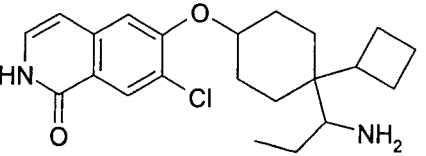
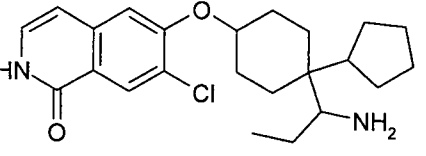
Ej. N°	Producto	Isó-mero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
5		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	377,1	2,58	A
6		1	6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,2	2,60	A
7		2	6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,3, 372,3 [M-NH ₃ +H ⁺]	3,04	D
8		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	377,2	2,50	A
9		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	377,2	2,64	A

229

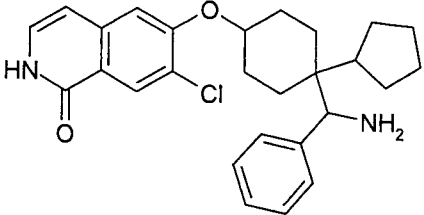
Ej. N°	Producto	Isó-mero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
10		1	6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	375,2	2,55	C
11		2	6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	375,2	2,64	C
12		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,2	2,58	A
13		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,2	2,61	A
14		1	6-[4-(1-Amino-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	403,3	2,68	A

230

Ej. N°	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
15		2	6-[4-(1-Amino-butyl)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	403,3	2,64	A
16		1	6-[4-(Amino-ciclopropilmetil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	401,2	2,62	A
17		2	6-[4-(Amino-ciclopropilmetil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	401,2	2,66	C
18		1+2	6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	403,2	2,50, 2,55	A
19		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropoxime til-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	407,2	2,56	A

Ej. N°	Producto	Isó-mero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
20		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropoxi]til-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	407,2	2,70	A
21		1	6-[4-(1-Amino-etil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	375,2	2,46	A
22		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,2	2,57	A
23		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,2	2,88	A
24		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	403,2	2,88	A

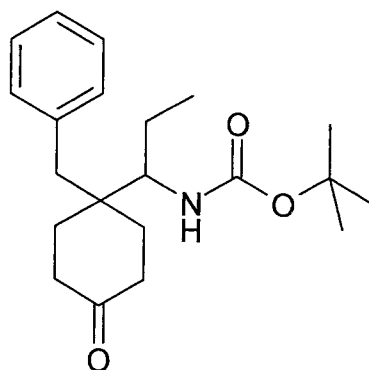
232

Ej. N°	Producto	Isó-mero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
25		1	6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	451,2, 434,2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2,87	A

Preparación de 4-(1-Amino-propil)-4-bencil-ciclohexanol (13 y 14)

a) Éster terc-butílico de ácido [1-(1-bencil-4-oxo-ciclohexil)-propil]-carbámico

5 (10)



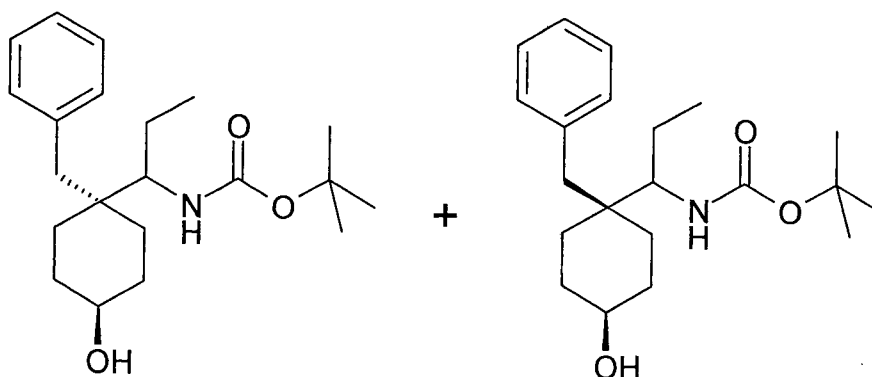
Se disolvió 1 g de 8-bencil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, preparado a partir de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo y bromuro de bencilo en un modo similar al descrito para 5, en 6 mL de una solución 1M de cloruro de etilmagnesio en éter dietílico. La mezcla se calentó a reflujo durante dos días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó por adición de 100 mL de éter metil-terc-butílico y 2 mL de solución saturada de sulfato sódico. La mezcla se filtró sobre celite y se lavó el precipitado con éter metil-terc-butílico. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en 30 mL de etanol.

233

Se añadieron 189 mg de borohidruro de sodio y la mezcla se dejó agitar hasta conversión completa. La mezcla se evaporó y se recogió en 100 mL de acetato de etilo. Se extrajo la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido. Cuando se completó la descetalización, se ajustó la capa acuosa hasta pH alcalino por adición de solución de hidróxido sódico 2M y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa combinada de diclorometano se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico.

Se añadieron 2,05 g de dicarbonato de di-terc-butilo y 1,2 g de trietilamina y se dejó agitar la mezcla durante dos días. La mezcla se lavó con hidróxido sódico 1N, ácido clorhídrico 1N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El aceite restante se cromatografió para dar 286 mg del producto deseado. $T_R = 3,57$ min (Método A). Masa detectada: 290,2 (M-terc.butilo+H⁺).

b) Éster terc-butílico de ácido [1-(1-bencil-4-hidroxi-ciclohexil)-propil]-carbámico (11 y 12)



15

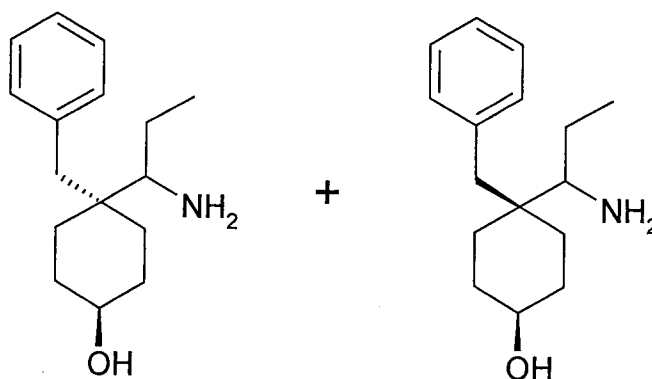
Se disolvieron 280 mg de 10 en 10 mL de etanol y se añadieron 34 mg de borohidruro de sodio a -20°C. Se permitió calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2N y una vez con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 86 mg del isómero 1 (11) y 105 mg del isómero 2 (12). No se asignó la estereoquímica relativa. $T_R = 1,61$ min (11), 1,57 min (12) (Método B). Masa detectada: 274,2 (M+H⁺).

20

25

c) 4-(1-Amino-propil)-4-bencil-ciclohexanol (13 y 14)

234

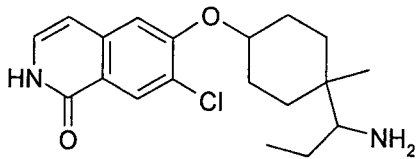
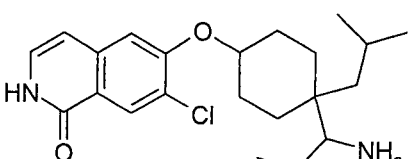
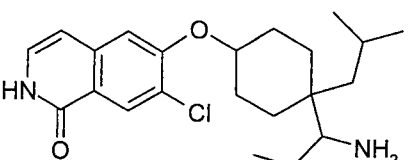
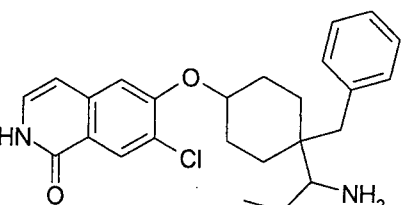
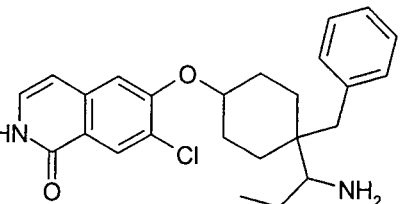


Se disolvieron 86 mg de 11 en 2 mL de isopropanol y se añadió 1 mL de ácido clorhídrico 6M en isopropanol. La mezcla se dejó agitar durante una noche, después se añadió agua y se eliminó el isopropanol a vacío. La mezcla se liofilizó a partir de agua tres veces para dar 66 mg de 13 en forma del hidrocloreto. No se asignó la estereoquímica relativa. $T_R = 2,34$ min (Método A). Masa detectada: 248,2 ($M+H^+$).

Por consiguiente, se preparó el otro isómero (14), comenzando por 12. $T_R = 2,34$ min (Método A). Masa detectada: 248,2 ($M+H^+$).

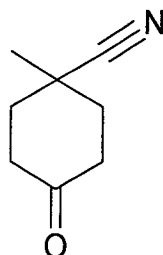
Los siguientes productos se sintetizaron como hidrocloreto en un modo similar al descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (Etapas d y e), comenzando por los respectivos aminoalcoholes (preparados siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 13 y 14) y una 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina adecuadamente protegida. Si los diastereómeros no pudieron separarse en una etapa anterior de la síntesis, los productos desprotegidos se purificaron por HPLC preparativa y se liofilizaron posteriormente a partir de HCl 1N y agua.

Ej. N°	Producto	Isómero	Nombre químico	$[M+H^+]$	T_R / [min]	Método
26		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	349,2	2,76	D

Ej. N°	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
27		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	349,3	2,77	D
28		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	391,3	2,73	C
29		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-isobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	391,2	2,67	A
30		1	6-[4-(1-Amino-propil)-4-bencil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,2	3,20	D
31		2	6-[4-(1-Amino-propil)-4-bencil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,1	2,76	A

Preparación alternativa del Ejemplo 26: 6-[4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

236

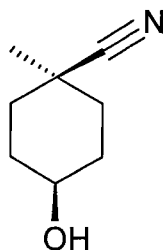
a) 1-Metil-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (15)

Se disolvieron 5 g de 8-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, preparado a partir de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo y yoduro de metilo en un modo similar al descrito para 5, en 100 mL de acetona. Se añadieron 25 ml de HCl 1N y la mezcla se dejó agitar hasta conversión completa. Se añadió más HCl conc. durante el curso de la reacción. La mezcla se neutralizó por adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo.

La capa orgánica reunida se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El material bruto se purificó por filtración en gel de sílice para producir 3,75 g del producto deseado.

Alternativamente, el compuesto podría obtenerse calentando 14,2 g de 8-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo en 190 mL de ácido acético al 80% a reflujo hasta conversión completa. La mezcla se enfrió y vertió en 1,2 L de solución saturada de bicarbonato sódico fría. Se añadieron 600 ml de salmuera y la mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se recogió en agua y acetonitrilo, y se liofilizó para dar 6,75 g del producto deseado, que pudo usarse directamente en otras conversiones.

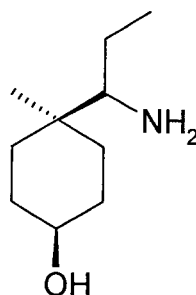
$T_R = 0,63$ min (Método B). Masa detectada: 138,2 ($M+H^+$).

b) cis-4-Hidroxi-1-metil-ciclohexanocarbonitrilo (16)

237

Se disolvió 1 g de 15 en 50 mL de etanol y se añadieron en porciones 303 mg de borohidruro de sodio a -65°C . La mezcla se dejó agitar hasta conversión completa, se añadieron 150 mL de agua y se ajustó el pH hasta 2 por adición de ácido clorhídrico 2N. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice para dar 840 mg de 16 en forma de un isómero sencillo. $T_R = 0,70$ min (Método B). Masa detectada: 140,1 ($M+H^+$).

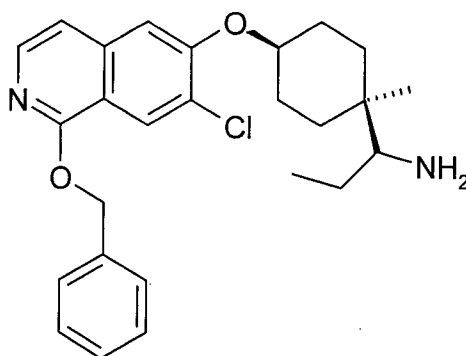
10 c) **cis-4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexanol (17)**



Se disolvieron 400 mg de 16 en 6 mL de una solución 3M de cloruro de etilmagnesio en éter dietílico y se calentó a reflujo durante 4h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó por adición de 200 mL de THF y se filtró sobre celite. La torta del filtro se lavó con THF. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en 50 mL de etanol. Se añadieron 217 mg de borohidruro de sodio y la mezcla se dejó agitar hasta conversión completa. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en 50 mL de HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se extrajo con 30 ml de HCl 1N. La capa acuosa se ajustó hasta pH alcalino por adición de solución de hidróxido sódico 5M y se extrajo dos veces con éter metil-terc-butílico. Las capas etéreas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar 225 mg de 17. $T_R = 0,47$ min (Método B). Masa detectada: 172,2 ($M+H^+$).

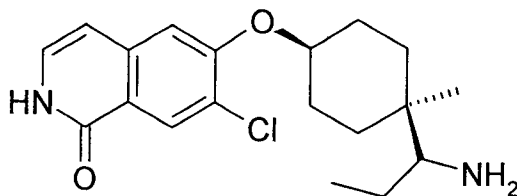
25 d) **cis-1-[4-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-metil-ciclohexil]-propilamina (18)**

238



Se codestilaron 224 mg de 17 dos veces con tolueno, disueltos en 13 mL de dimetilacetamida seca, y se añadieron 132 mg de hidruro de sodio al 95%. La mezcla se dejó agitar durante diez minutos. Se añadieron 414 mg de 1-benzoyloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1) y se agitó la mezcla en argón durante 3h a 50°C. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua cuidadosamente (aprox. 20 mL). La mezcla se extrajo varias veces con una mezcla 3:1 de diclorometano e isopropanol. La capa orgánica reunida se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se añadió agua al resto y se liofilizó la mezcla. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol) para proporcionar 395 mg del producto del título. $T_R = 1,40$ min (Método B). Masa detectada: 439,2 ($M+H^+$).

15 e) cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 26)



Se disolvieron 400 mg de 18 en 10 mL de isopropanol/HCl 1N (1:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la conversión completa. Se evaporó y liofilizó la mezcla de reacción a partir de agua dos veces para dar 300 mg del compuesto del título del Ejemplo 26 como su hidrocloreto. $T_R = 2,37$ min (Método A). Masa detectada: 349,2 ($M+H^+$).

El producto obtenido se asignó por espectroscopía de RMN como producto cis. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que los compuestos 16 a 18 también existen en su forma cis.

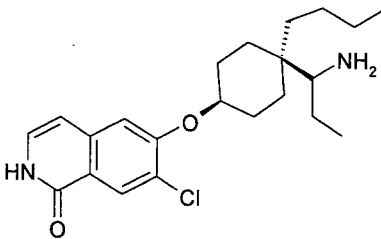
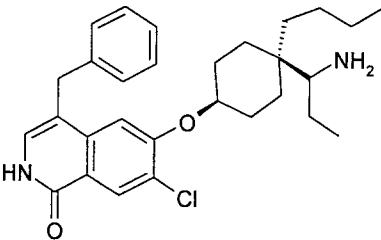
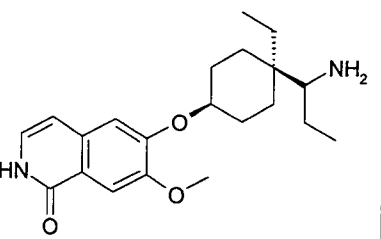
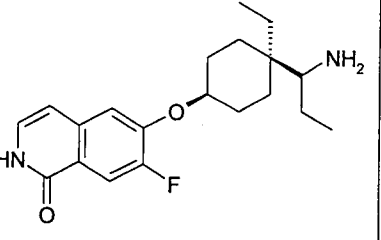
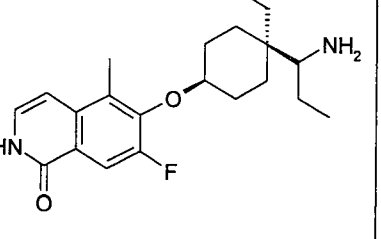
239

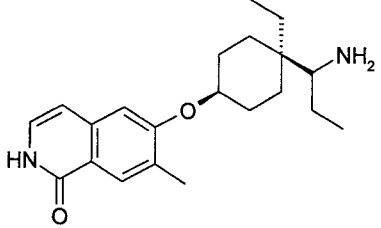
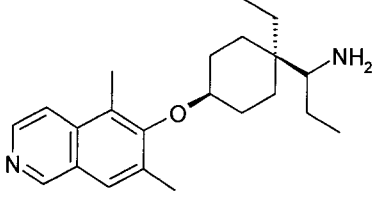
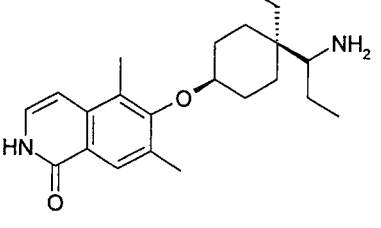
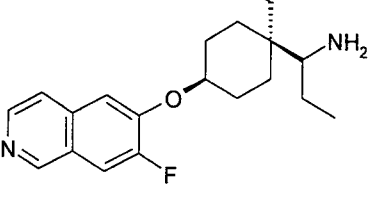
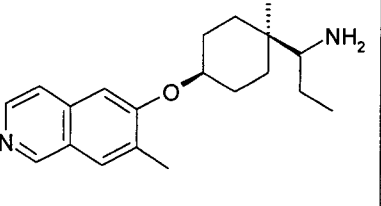
- Los siguientes productos se sintetizaron como hidroclozuros racémicos en un modo similar al descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 26, comenzando por los respectivos aminoalcoholes (preparados siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 17) y 6-fluoro-isoquinolina adecuadamente protegida. En el caso del
- 5 Ejemplo 38, la liberación del producto final se logró calentando el derivado de isoquinolina protegido, obtenido como se ha descrito anteriormente, en una mezcla de isopropanol / ácido clorhídrico 1N durante 1 hora a 100°C en un horno de microondas, el tratamiento se realizó en un modo análogo al descrito en el procedimiento anterior (p. ej., para el Ejemplo 26, etapa e).

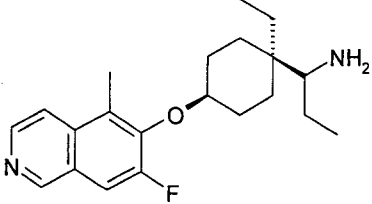
10

Ej. N°	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
34		1	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	2,42	A
35		1	cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	391,1	1,12	B
36		3	cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	357,2	1,08	B
37		3	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	329,2	0,98	B

240

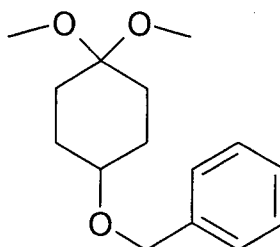
Ej. N°	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
38		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-butyl-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	391,2	1,10	B
39		2	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-butyl-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	481,3	1,25	B
49		37	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona	359,2	1,25	G
50		33	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona	347,2	1,25	G
51		34	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona	361,2	1,29	G

Ej. N°	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
52		35	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	343,2	1,29	G
53		26	cis-1-[4-(5,7-Dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propilamina	341,2	1,21	G
54		36	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona	357,3	1,29	G
55		27	cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	331,2	1,17	G
56		3	cis-1-[1-Etil-4-(7-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	327,2	1,19	G

Ej. N°	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
57		25	cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	345,2	1,13	G

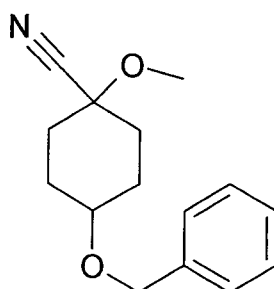
Ejemplo 58: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

5 a) (4,4-Dimetoxi-ciclohexiloximetil)-benceno (38)



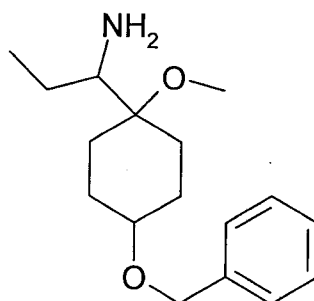
Se añadieron 5,29 mL de ortoformiato de trimetilo y 32 mg de ácido p-toluenosulfónico a una solución de 4-benciloxi ciclohexanona en 20 mL de metanol seco, y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron 20 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y 20 mL de diclorometano, se extrajo la capa acuosa varias veces con diclorometano y se secaron y evaporaron las capas orgánicas combinadas a sequedad para proveer 1,50 g del producto deseado, que se usó sin purificación adicional.

15 b) 4-Benciloxi-1-metoxi-ciclohexanocarbonitrilo (39)



- Se disolvió 1,5 g de (4,4-Dimetoxi-ciclohexiloximetil)-benceno (38) en 20 mL de diclorometano seco y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 3,05 mL de cianuro de trimetilsililo gota a gota y, después de agitar durante 2 minutos, se añadió gota a gota
- 5 1,31 mL de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, luego se añadieron gota a gota 20 ml de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo varias veces con diclorometano. La capa orgánica reunida se secó y evaporó a sequedad para dar
- 10 1,3 g del compuesto deseado como una mezcla cis-trans. $T_R = 4.68$ min (Método D). Masa detectada: 246,1 ($M+H^+$).

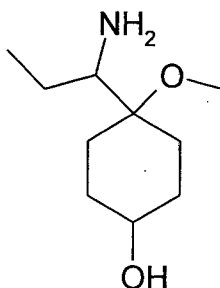
c) 1-(4-Benciloxi-1-metoxi-ciclohexil)-propilamina (40)



- 15 Bajo argón, se disolvieron 1,2 g de 39 en 60 mL de tolueno absoluto. Después, se añadieron gota a gota 2,9 mL de bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C y se añadieron 2 mL de etanol seco. La mezcla se filtró sobre celite y la torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano. Se
- 20 eliminaron los volátiles a vacío, se disolvió el residuo en 20 mL de etanol seco, se añadieron 331 mg de borohidruro de sodio y se agitó la mezcla durante 2h a 0°C. Se evaporó la mezcla, se añadieron 20 mL de éter metil-terc-butílico y 20 mL de agua y se añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso 1N hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar

1g del producto deseado en forma de una mezcla cis/trans. $T_R = 0,96/0,99$ min (Método M). Masa detectada: 278,3 ($M+H^+$).

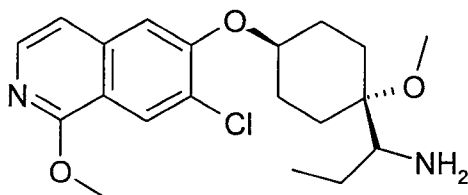
d) 4-(1-Amino-propil)-4-metoxi-ciclohexanol (41)



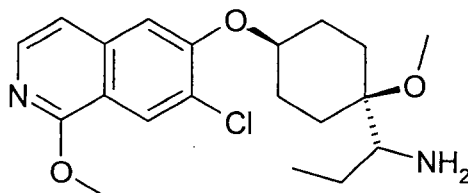
5

Se condensaron 35 mL de amoniaco en un matraz Schlenk, se enfrió en un baño de hielo seco e isopropanol. Se disolvieron 170 mg de sodio y se añadió 1,1 g de 40, disuelto en 3 mL de tetrahidrofurano seco. Después de la conversión completa, la reacción se inactivó por adición de metanol y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes y el material bruto se recogió en metanol y ácido clorhídrico diluido, y se evaporó varias veces para dar 1,19 g de producto bruto como una mezcla cis/trans, que se usó directamente en la etapa siguiente, $T_R = 0,10$ min (Método P). Masa detectada: 188,1 ($M+H^+$).

15 e) 1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-metoxi-ciclohexil]-propilamina (42 y 43)



42



43

Se disolvieron 650 mg de 41 en 40 mL de dimetil acetamida seca. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadieron 369 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron 536 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (4) y se calentó la mezcla a 50°C . Se siguió agitando a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó, se añadieron pequeñas cantidades adicionales de isoquinolina, si era necesario. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron 50 mL de agua y 50 mL de diclorometano:isopropanol (3:1). Se lavó la capa orgánica dos veces con agua, se

20

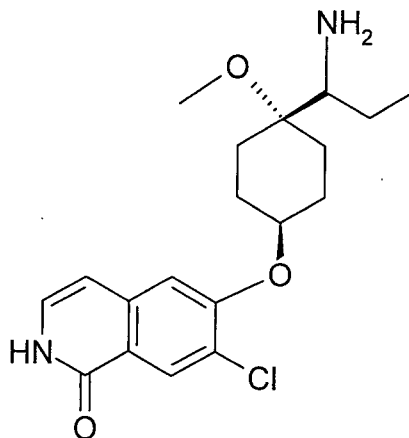
25

245

secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto obtenido se purificó por cromatografía rápida para proporcionar 100 mg de 42, 330 mg de 43 y 130 mg de una mezcla de los dos. 42: $T_R = 1,03$ min (Método M). Masa detectada: 379,2 ($M+H^+$). 43: $T_R = 1,04$ min (Método M). Masa detectada: 379,2 ($M+H^+$).

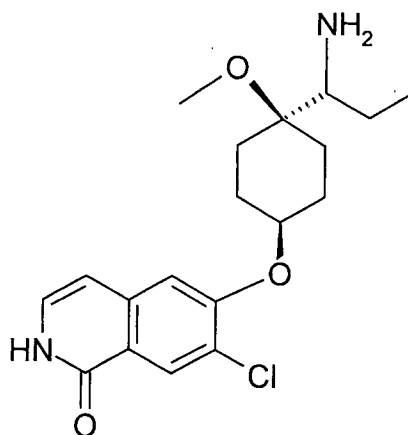
5

f) **cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona**
(Ejemplo 58)



10 Se disolvió una solución de 100 mg de 42 en 8 mL de 2-propanol / ácido clorhídrico acuoso 1N (1:1) y se calentó en el horno de microondas durante 10 min a 120 °C. Se evaporó y liofilizó la mezcla de reacción a partir de agua dos veces para dar 100 mg del compuesto del título (Ejemplo 58) como su hidrocloreto. $T_R = 1,24$ min (Método G). Masa detectada: 365,2 ($M+H^+$).

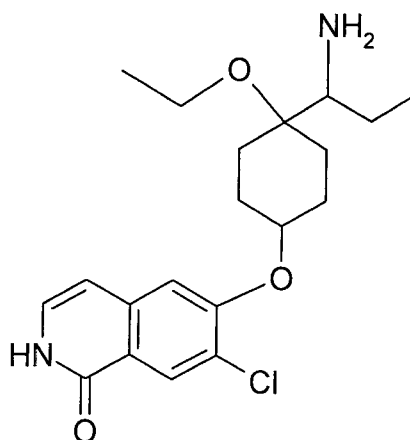
15 **Ejemplo 59: trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona**



246

Se obtuvo trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 59) a partir de 43 por una reacción similar a la descrita para el Ejemplo 58. $T_R = 1,22$ min (Método G). Masa detectada: 365,2 ($M+H^+$).

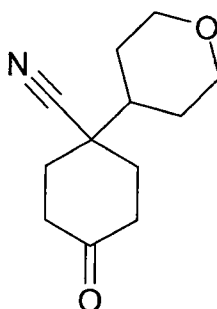
5 **Ejemplo 60: 6-[4-(1-Amino-propil)-4-etoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona**



Se obtuvo 6-[4-(1-amino-propil)-4-etoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 60) siguiendo una secuencia de reacción similar a la descrita para la síntesis del Ejemplo 58, comenzando por 4-benciloxi ciclohexanona y usando ortoformiato de trietilo en lugar de ortoformiato de trimetilo en la etapa a. En este caso, los isómeros no pudieron separarse en la etapa protegida, se obtuvo el producto como una mezcla cis/trans. $T_R = 1,27$ min (Método G). Masa detectada: 379,2 ($M+H^+$).

15 **Preparación alternativa del Ejemplo 1: cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona**

a) 4-Oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexanocarbonitrilo (44)

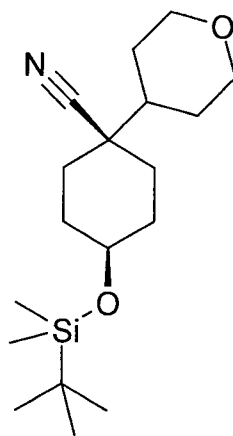


20 Se calentó una solución de 10,3 g (40,8 mmol) de 8-(tetrahidropiran-4-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (5) en una mezcla de 90 mL de ácido acético y

242

18 mL de agua a 100 °C durante 24h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 1,2 L de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico fría. La mezcla se diluyó con 600 mL de salmuera y se extrajo seis veces con éter metil-terc-butílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se liofilizó a partir de acetonitrilo y agua, se recogió en agua y se liofilizó nuevamente para dar 5,95 g de la cetona, que se usó directamente en la siguiente etapa. $T_R = 0,82$ min (Método O). Masa detectada: 208,1 ($M+H^+$).

- 10 b) **cis-4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(tetrahydro-piran-4-il)-ciclohexano-carbonitrilo (45)**



Se disolvieron 5,95 g (28,7 mmol) de la cetona 44 en 85 mL de etanol absoluto, se enfrió hasta -70 °C y se añadieron en porciones 1,20 g (31,6 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con 150 mL de agua, se ajustó el pH hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 2N, y se extrajo tres veces la mezcla con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 4,5 g del alcohol que se usó directamente en la etapa siguiente.

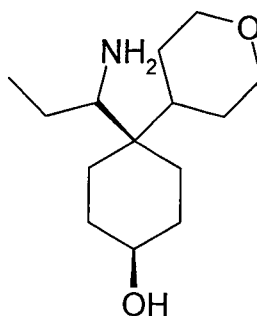
Se disolvieron 3,00 g (14,3 mmol) del alcohol en 15 mL de diclorometano absoluto, se enfrió hasta 0 °C y se trató con 4,17 mL (3,84 g, 35,8 mmol) de 2,6-lutidina y 3,95 mL (4,55 g, 17,2 mmol) de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con 50 mL de diclorometano, se lavó dos veces con 50 mL de agua, dos veces con ácido clorhídrico 0,1N (50 mL cada vez), dos veces con

248

solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una vez con 50 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 2,12 g del producto deseado. $T_R = 1,21$ min (Método P). Masa detectada: 324,4 ($M+H^+$).

5

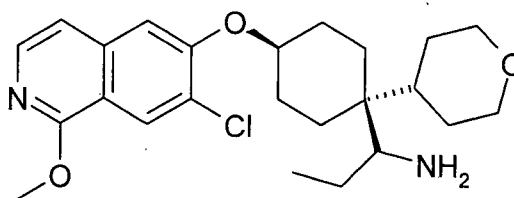
c) cis-4-(1-Aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexanol (46)



En argón, se disolvieron 400 mg (1,24 mmol) de 4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexano-carbonitrilo (45) en 0,5 mL de tolueno absoluto. Después, se añadieron gota a gota 618 μ L (1,85 mmol) de bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C. Después de 16h, se añadieron otros 200 μ L de bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico) y se siguió agitando hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 3 ml de metanol seco. Después de un periodo de 10 minutos, se añadieron 93,1 mg (2,46 mmol) de borohidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó por adición de 50 mL de solución 1M de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo dos veces con éter dietílico (60 mL cada vez).

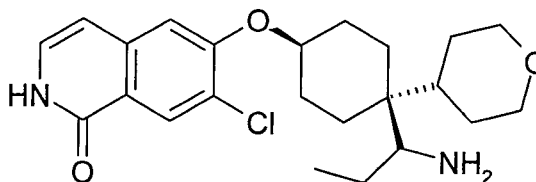
Las fases orgánicas reunidas se trataron con 120 mL de ácido clorhídrico 2N. Se agito vigorosamente el sistema bifásico a temperatura ambiente durante 18h. Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con 60 mL de ácido clorhídrico acuoso 2N. La capa acuosa reunida se lavó con 50 mL de acetato de etilo, se ajustó hasta pH 12 por adición de solución 5N de hidróxido sódico y se extrajo dos veces con una mezcla 3:1 de diclorometano y 2-propanol (80 mL cada vez). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron para dar 115 mg del producto deseado, que se usó directamente en la etapa siguiente. $T_R = 0,65$ min (Método O). Masa detectada: 242,2 ($M+H^+$).

d) **cis-1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexil]-propilamina (47)**



A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 369 mg, 9,22 mmol, 3 eq.) en dimetilacetamida (8 mL) se le añadió una solución de cis-4-(1-aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexanol (46, 619 mg, 3,38 mmol, 1,1 eq.) en dimetilacetamida (8 mL). Después de agitar durante 60 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de 1-metoxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (4, 650 mg, 3,07 mmol) en 8 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La reacción se concentró a vacío y se inactivó por adición de agua (50 mL). Se extrajo la mezcla de reacción tres veces con 50 mL de una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1). Se evaporaron las capas orgánicas combinadas y se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía rápida (SiO₂, 0% → 30% metanol en diclorometano) para proveer 701 mg de 47 en forma de racemato. T_R = 0,74 min (Método P). Masa detectada: 433,3 (M+H⁺).

e) **cis-6-[4-(1-Aminopropil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 1)**

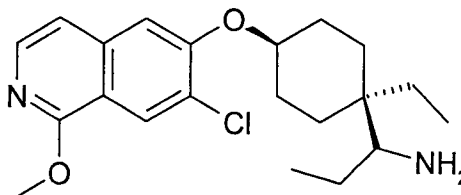


Se trató una solución de 1-[cis-4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexil]-propilamina (47, 701 mg, 1,62 mmol) en 2-propanol (2 mL) con ácido clorhídrico acuoso 1N (2 mL) y se calentó en el microondas, primero durante 20 min a 100 °C, después durante 5 min a 120 °C hasta que se observó la conversión completa. Se evaporó y liofilizó la mezcla de reacción a partir de agua dos veces para dar 653 mg del compuesto del título (Ejemplo 1) como su hidrocloreuro. T_R = 2,34 min (Método C). Masa detectada: 419,2 (M+H⁺).

250

Preparación alternativa del Ejemplo 34: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) cis-1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propilamina (48)



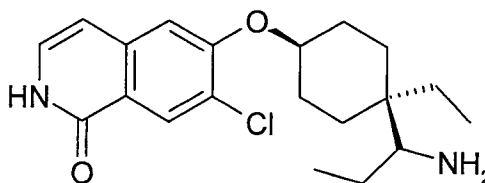
5

Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 1 (Etapa d), se sintetizó 1,47 g de (48) comenzando por 1,16 g (5,50 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina, 927 mg (5,0 mmol) de cis-4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexanol (preparado a partir de 8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo y bromuro de etilmagnesio, usando un protocolo similar al descrito para la síntesis de (46) y 450 mg (15,0 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). $T_R = 0,76$ min (Método P). Masa detectada: 377,4 ($M+H^+$).

10

b) cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 34)

15



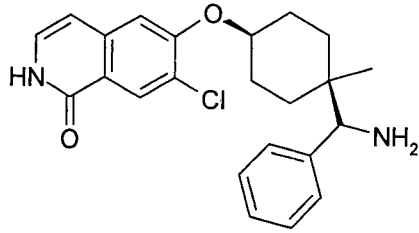
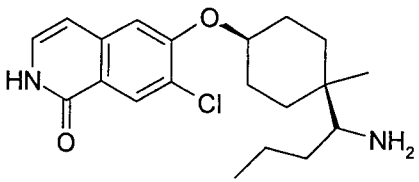
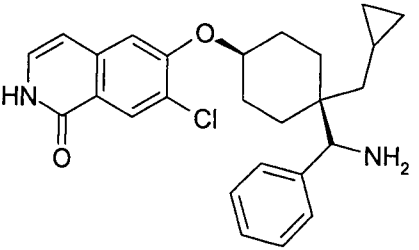
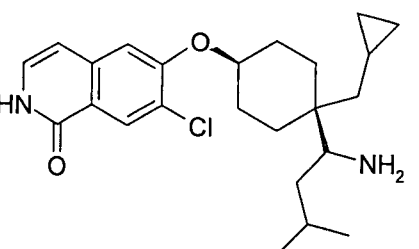
Se sintetizaron 1,25 g de cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 34) como hidrocloreto en un modo similar al descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 1 (Etapa e), comenzando por 1,47 g de cis-1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propilamina (48). $T_R = 2,43$ min (Método C). Masa detectada: 363,2 ($M+H^+$).

20

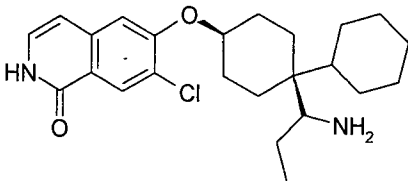
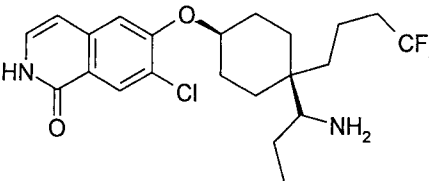
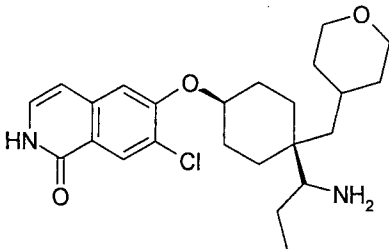
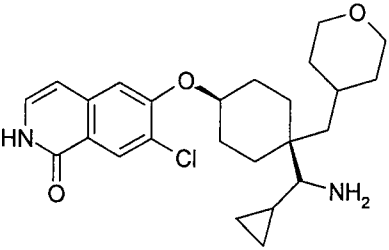
Los siguientes productos se sintetizaron como hidrocloreto en un modo similar al descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 1 (Etapas d y e), comenzando por los respectivos aminoalcoholes (preparados siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 46) y una 6-fluoro-isoquinolina adecuadamente protegida.

25

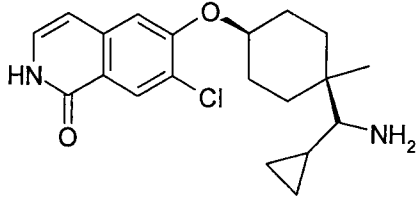
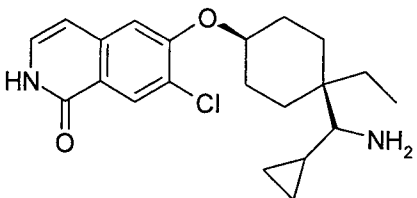
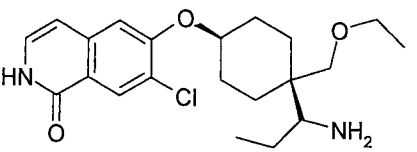
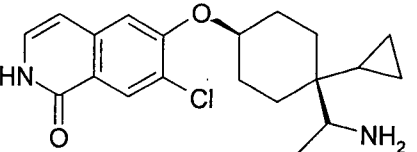
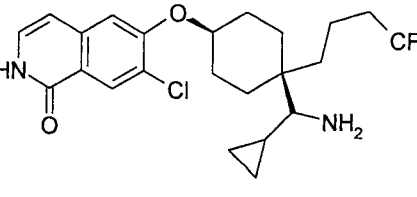
251

Ej. N°	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
61		1	cis-6-[4-(Aminofenil-metil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	397,2	2,42	A
62		1	cis-6-[4-(1-Aminobutil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	1,76	N
63		1	cis-6-[4-(Aminofenil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	437,2	2,14	H
64		1	cis-6-[4-(1-Amino-3-metil-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	417,2	1,92	J

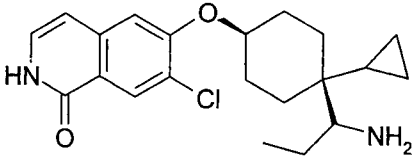
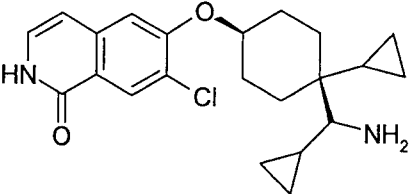
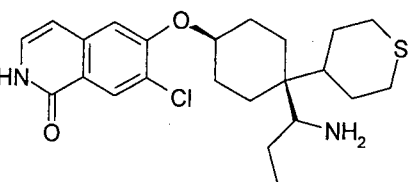
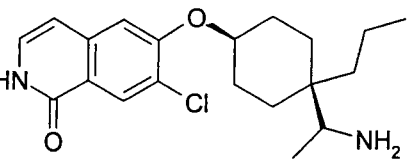
252

Ej. N°	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
65		4	cis-6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-ciclohexil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	417,2	1,99	K
66		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4,4,4-trifluoro-butyl)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	445,1	1,91	K
67		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	433,2	1,74	K
68		4	cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	445,2	1,76	K

283

Ej. N°	Producto	Bloque de cons- trucción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Mé- todo
69		4	cis-6-[4-(Amino- ciclopropil- metil)-4- metil- ciclohexiloxi]-7-cloro- 2H- isoquinolin- 1-ona	361,2	1,73	K
70		4	cis-6-[4-(Amino- ciclopropil- metil)-4-etil- ciclohexiloxi]-7-cloro- 2H- isoquinolin- 1-ona	375,2	1,74	K
71		4	cis-6-[4-(1-Amino- propil)-4- etoximetil- ciclohexiloxi]-7-cloro- 2H- isoquinolin- 1-ona	393,1	1,78	N
72		4	cis-6-[4-(1-Amino-etil)- 4- ciclopropil- ciclohexiloxi]-7-cloro- 2H- isoquinolin- 1-ona	361,2	1,65	N
73		4	cis-6-[4-(Amino- ciclopropil- metil)-4- (4,4,4- trifluoro- butil)-	457,2	1,89	N

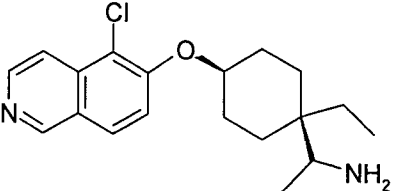
254

Ej. N°	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
			ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona			
74		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	375,2	1,73	N
75		4	cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	387,2	1,76	N
76		4	cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	434,2	1,24	L
77		4	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,3	2,48	C

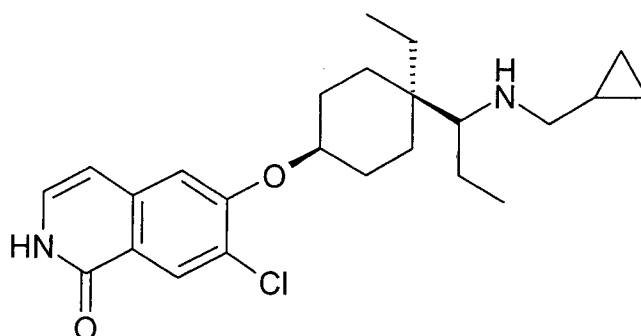
255

Ej. N°	Producto	Bloque de construcción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
78		33	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona	333,3	1,19	J
79		34	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona	347,3	1,24	G
80		25	cis-1-[1-Etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-etilamina	331,3	0,80	m
81		2	cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	439,2	1,42	G
82		28	cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina	377,1	1,11	G
83		30	cis-1-[4-(7-Metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina	313,2	1,10	G

256

Ej. N°	Producto	Bloque de cons- trucción	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Mé- todo
			ciclohexil]- etilamina			
84		5-Cloro- 6-fluoro- isoquino- lina	cis-1-[4-(5- Cloro- isoquinolin- 6-iloxi)-1- etil- ciclohexil]- etilamina	333,2	1,12	G

Ejemplo 85: cis-7-Cloro-6-{4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-etil-ciclohexilo}-2H-isoquinolin-1-ona

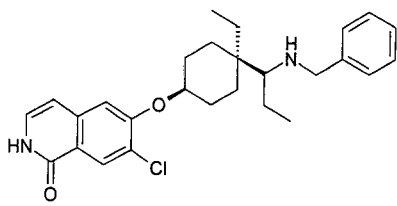
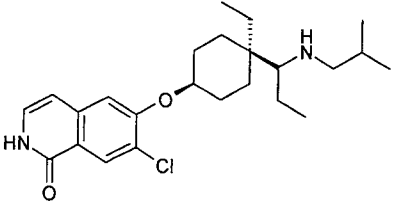
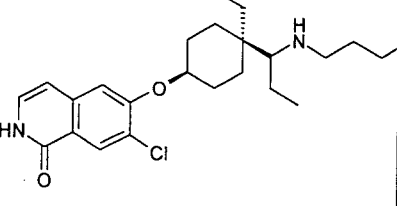


5

Se disolvieron 100 mg del Ejemplo 34 en 1,5 mL de metanol, 69 μ L de trietilamina, 143 μ L de ácido acético, 100 mg de tamices moleculares en polvo y 56 μ L de ciclopropano carboxaldehído, y la mezcla se dejó agitar durante 1h. Se añadieron 47 mg de cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agitó a 40°C hasta completar la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con 10 mL de metanol, se filtró y se evaporó la solución a sequedad. El residuo se disolvió en 50 ml de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó el material bruto por HPLC de fase inversa (agua:acetonitrilo) para dar 95 mg del producto deseado en forma de sal de ácido trifluoroacético. $T_R = 1,39$ min (Método G). Masa detectada: 417,2 ($M+H^+$).

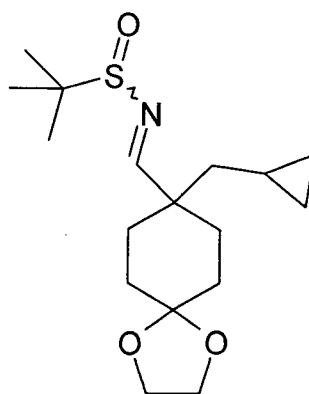
Los siguientes ejemplos se obtuvieron en un modo similar al descrito para el Ejemplo 85, usando el Ejemplo 34 y los respectivos aldehídos como materiales de partida:

258

Ej. N°	Producto	Aldehído	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
86		Benz-aldehído	cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	453,2	1,44	G
87		Iso-butil-aldehído	cis-7-Cloro-6-[4-etil-4-(1-isobutilamino-propil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	419,2	1,41	G
88		butanal	cis-6-[4-(1-Butilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	419,2	1,40	G

Síntesis de 4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexanol (21)

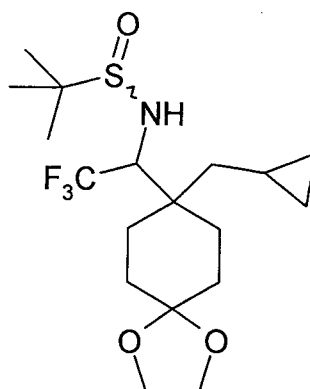
- 5 a) 1-(8-Ciclopropilmetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfinico (19)



258

A una solución de 8-ciclopropilmetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, preparada a partir de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo y bromuro de ciclopropilmetilo en un modo similar al descrito para 5, (3,00 g, 13,6 mmol) en tetrahydrofurano (40 mL) a -78°C se le añadió una solución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (20,3 mL, 20,3 mmol, 1,5 eq.) y la reacción se dejó calentar hasta 0°C durante un periodo de 3h. La mezcla se volvió a enfriar hasta -78°C , se neutralizó por adición gota a gota de una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre éter metil-terc-butílico y agua, la fase acuosa se extrajo dos veces con éter metil-terc-butílico y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 8-ciclopropilmetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbaldehído. El aldehído bruto se disolvió en tetrahydrofurano (40 mL) y se añadieron 2-metil-2-propanosulfonamida (1,81 g, 14,9 mmol, 1,1 eq.) y etóxido de titanio(IV) (4,27 mL, 20,3 mmol, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 5h a reflujo y 16h a temperatura ambiente, antes de tratarse con agua (10 mL) y filtrarse con celite. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 , 0% $\rightarrow$ 100% acetato de etilo en heptano) para proveer 1,90 g del compuesto del título (19). $T_R = 1,58$ min (Método B). Masa detectada: 328,3 ($M+H^+$).

b) [1-(8-Ciclopropilmetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2,2,2-trifluoro-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (20)



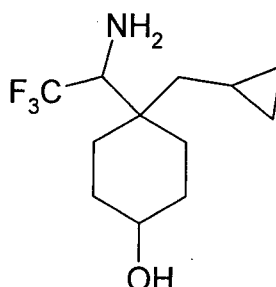
25

Se enfrió una solución de 1-(8-ciclopropilmetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (19, 1,00 g, 3,05 mmol) en tetrahydrofurano hasta -40°C y se trató en secuencias con fluoruro de tetrametilamonio

259

(313 mg, 3,36 mmol, 1,1 eq.) y (trifluorometil)trimetilsilano (587 μ L, 3,97 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó durante 2h a 0 °C antes de inactivarse por adición de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 960 mg del compuesto del título. T_R = 1,63 min (Método B). Masa detectada: 398,3 ($M+H^+$).

c) 4-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexanol (21)



Se calentó una solución de [1-(8-ciclopropilmetil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2,2,2-trifluoro-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (20, 1,00 g, 2,52 mmol) en ácido acético al 80% (10 mL) en un horno de microondas durante 10 min a 130 °C. Después, se vertió lentamente la mezcla de reacción en solución saturada fría de bicarbonato sódico (150 mL), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar la cetona bruta, que se recogió en etanol (20 mL), se enfrió hasta 0 °C y se trató con borohidruro de sodio (190 mg, 5,03 mmol, 2,0 eq.). Después de completar la reacción, se vertió la mezcla en agua (20 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano. Se concentraron las capas orgánicas a vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de 2-propanol (15 mL) y ácido clorhídrico 6N (5 mL). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadieron otros 5 mL de ácido clorhídrico 6N y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se liofilizó dos veces a partir de agua para dar el compuesto del título (21) como una mezcla racémica de diastereoisómeros en forma de su hidrocloreuro. T_R = 0,73 min, 0,82 min (Método B). Masa detectada: 252,3 ($M+H^+$).

Los siguientes productos se sintetizaron como hidrocloreuros siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 (Etapas d y e), comenzando por los respectivos aminoalcoholes (preparados usando el procedimiento descrito para la síntesis de 21) y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1). Los aminoalcoholes para

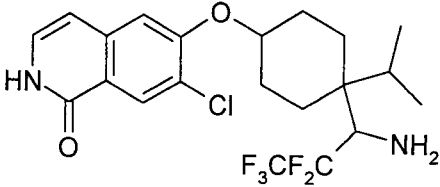
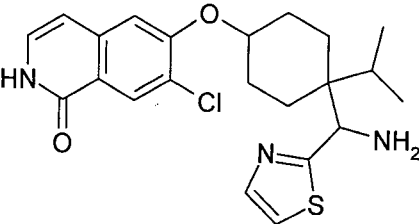
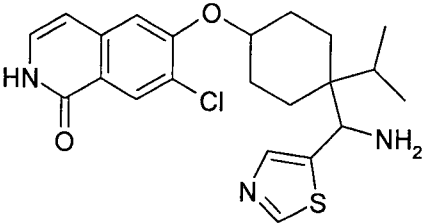
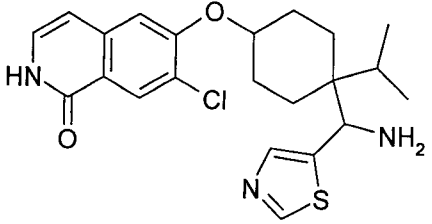
260

los Ejemplos 46 y 47 se prepararon comenzando por 2-(trimetilsilil)thiazol, usando el procedimiento descrito para la síntesis de 21. Los regioisómeros formados en la etapa de alquilación (análogamente a la preparación de 20) se separaron por cromatografía rápida. No se ha asignado la estereoquímica de los productos obtenidos.

5

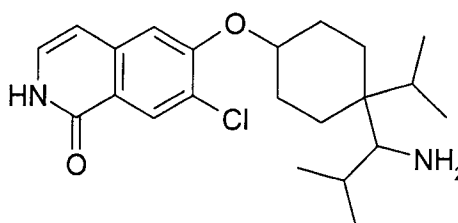
Ej.N°	Producto	Isó- mero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
40		1	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	429,1	2,55	A
41		2	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	429,3	3,63	D
42		1	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-4-isopropilciclohexil-oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	417,1	2,49	A
43		2	6-[4-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-4-isopropilciclohexil-oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	417,1	2,58	A
44		1	6-[4-(1-Amino-2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-4-isopropilciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	467,1	3,24	A

261

Ej. N°	Producto	Isó- mero	Nombre químico	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
			7-cloro-2H- isoquinolin-1- ona			
45		2	6-[4-(1-Amino- 2,2,3,3,3- pentafluoro- propil)-4- isopropil- ciclohexiloxi]- 7-cloro-2H- isoquinolin-1- ona	467,1	3,27	A
46		1+2	6-[4-(Amino- tiazol-2-il- metil)-4- isopropil- ciclohexil-oxi]- 7-cloro-2H- isoquinolin-1- ona	432,1	1,05, 1,13	F
47		1	6-[4-(Amino- tiazol-5-il- metil)-4- isopropil- ciclohexil-oxi]- 7-cloro-2H- isoquinolin-1- ona	432,3	0,64	F
48		2	6-[4-(Amino- tiazol-5-il- metil)-4- isopropil- ciclohexil-oxi]- 7-cloro-2H- isoquinolin-1- ona	432,3	0,67	F

Ejemplo 89: 6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

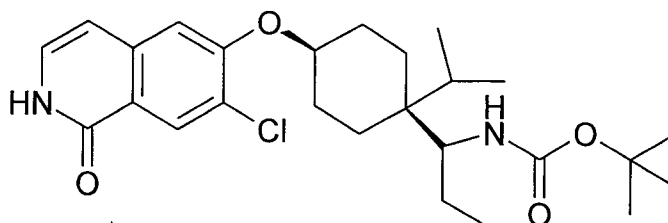
262



Se sintetizaron 11 mg del Ejemplo 89 como hidrocloreuro, siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 (Etapas d y e) comenzando por 137 mg (642 μmol) del respectivo aminoalcohol (preparado a partir de 1-(8-isopropil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico, usando un protocolo similar a la preparación de 21, pero usando isopropil-litio como nucleófilo) y 168 mg (584 μmol) de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1). $T_R = 1,84$ min (Método J). Masa detectada: 391,2 ($M+H^+$).

10 **Ejemplo 90: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona**

a) Éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-isopropil-ciclohexil]-propil}-carbámico (49)



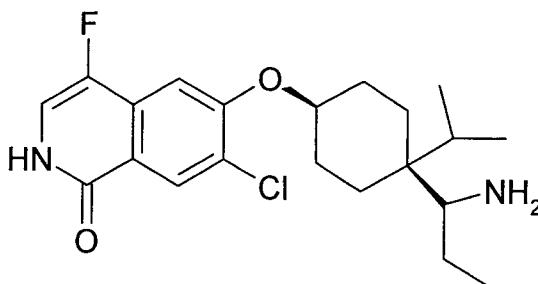
15

A una solución de 1,71 g (4,14 mmol) del Ejemplo 8 en 200 mL de diclorometano absoluto se le añadieron trietilamina (0,86 mL, 6,21 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,35 g, 6,21 mmol). Después de agitar durante una noche, se diluyó la reacción con 100 mL de diclorometano y se lavó con solución acuosa 1N de hidróxido sódico, dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1N, dos veces con agua y una vez con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol) para proveer 1,00 g del producto deseado. $T_R = 0,89$ min (Método Q). Masa detectada: 421,2 ($[M\text{-terc-butil}]+H^+$).

25

b) **cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 90)**

263

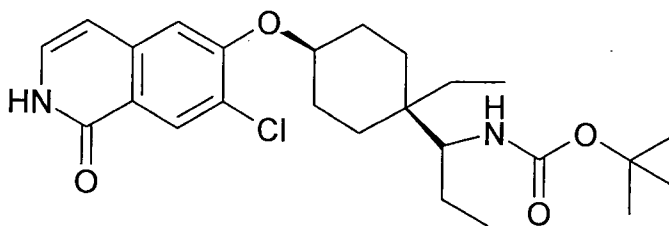


Se disolvieron 250 mg de 49 en 3,6 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:1). Se añadieron 204 mg de N-Fluoro-N'-clorometil-trietilendiamina-bis(tetrafluoroborato) y se dejó agitar la mezcla durante cinco días. La mezcla se diluyó con diclorometano, se extrajo varias veces con agua, luego con ácido clorhídrico 2N y salmuera. Se evaporó la capa orgánica a sequedad, se disolvió el residuo en 10 mL de una mezcla de isopropanol y ácido clorhídrico 1 N, y se calentó durante 45 minutos en un horno de microondas a 110°C.

La mezcla se diluyó con agua, se extrajo dos veces con éter metil-terc-butílico y se liofilizó. Se recogió el material bruto en agua y se liofilizó dos veces para dar 177 mg del producto deseado como el hidrocloreto. $T_R = 2,59$ min (Método C). Masa detectada: 395,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 91: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona

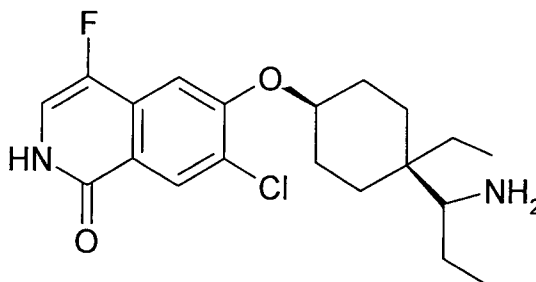
a) Éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-isopropil-ciclohexil]-propil}-carbámico (50)



A una solución de 1,8 g del Ejemplo 34 en 20 mL de diclorometano absoluto se le añadieron trietilamina (0,75 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,18 g). Después de agitar durante una noche, se diluyó la reacción con 100 mL de diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa 1N de hidróxido sódico, ácido clorhídrico acuoso 1N y agua, y una vez con salmuera. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 2,05 g del producto deseado. $T_R = 1,86$ min (Método G). Masa detectada: 407,2 ($[M\text{-terc-butil}]+H^+$).

264

b) **cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona** (Ejemplo 91)

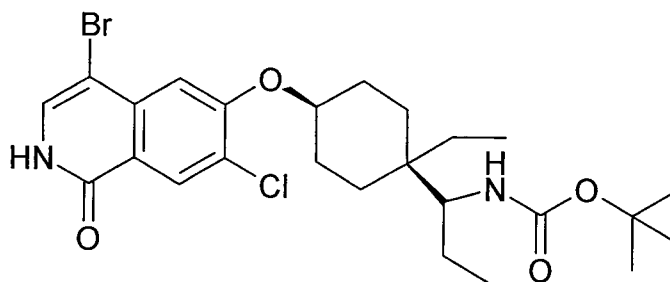


Se disolvieron 200 mg de 50 en 3 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:1). Se añadieron 168 mg de N-fluoro-N'-clorometil-trietilendiamina-bis(tetrafluoroborato) y se dejó agitar la mezcla durante seis días. La mezcla se diluyó con diclorometano, se extrajo varias veces con agua, luego con ácido clorhídrico 2N y salmuera. Se evaporó la capa orgánica a sequedad, se disolvió el residuo en 10 mL de una mezcla de isopropanol y ácido clorhídrico 1 N, y se calentó durante 30 minutos en un horno de microondas a 100°C.

La mezcla se diluyó con agua, se extrajo dos veces con éter metil-terc-butílico y se liofilizó. Se recogió el material bruto en agua y se liofilizó dos veces para dar 106 mg del producto deseado como el hidrocloreto. $T_R = 1,31$ min (Método G). Masa detectada: 381,2 (M+H⁺).

Ejemplo 92: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) **Éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(4-bromo-7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propil}-carbámico (51)**

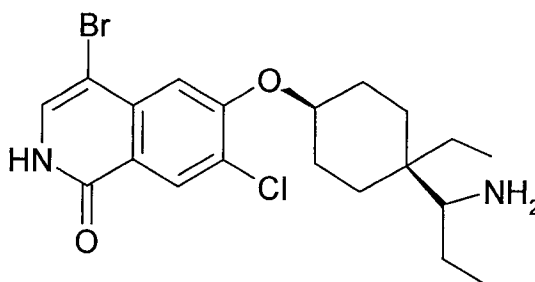


Se disolvieron 1,5 g de 50 en 25 mL de cloroformo y se añadieron gota a gota 3,8 mL de una solución 1M de bromo en cloroformo a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Cuando se completó la conversión, la mezcla se inactivó por adición de solución de ditiosulfato de sodio al 20%, se extrajo con HCl 1N y salmuera

265

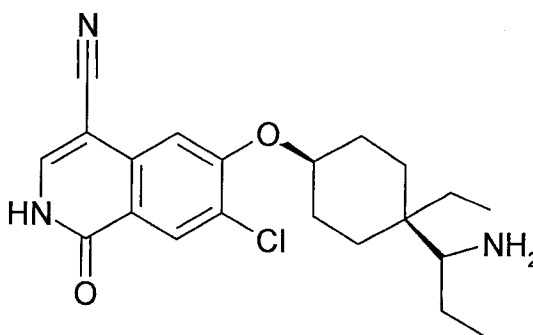
se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $T_R = 2,02$ min (Método G). Masa detectada: 485,1 487,1 ($[M\text{-terc-butil}] + H^+$).

- 5 b) **cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 92)**



- 10 Se disolvieron 70 mg de 51 en 6 mL de una mezcla de isopropanol y ácido clorhídrico 1 N y se calentó durante 33 minutos en un horno de microondas a 120°C. La mezcla se diluyó con agua y se liofilizó. Se recogió el material bruto en agua y se liofilizó dos veces para dar 177 mg del producto deseado como el hidrocloreto. $T_R = 1,36$ min (Método G). Masa detectada: 441,2 /443,1 ($M+H^+$).

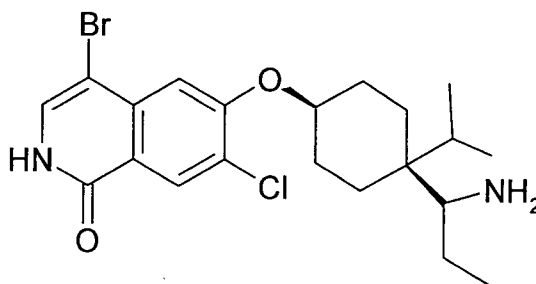
- 15 **Ejemplo 93: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-4-carbonitrilo**



- 20 Se disolvieron 150 mg de 51 en 9 mL de dimetil formamida desgaseada y 43 mg de cianuro de zinc, y se añadieron 32 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en argón. La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas durante 90 minutos a 150°C. Se filtró la mezcla, se evaporó el disolvente y se purificó el producto bruto por HPLC. Se recogió el producto purificado en 2 mL de isopropanol y 2 mL de ácido clorhídrico 1N y se calentó en un horno de microondas a 100°C durante 1 hora. Se añadió agua, se extrajo la solución dos veces con éter metil-terc-butílico y se

lío-filizó la capa acuosa. Se recogió el residuo en agua y se lío-filizó nuevamente para dar 115,7 mg del producto deseado como su hidroclo-ruro. $T_R = 2,55$ min (Método F). Masa detectada: 388,2 ($M+H^+$).

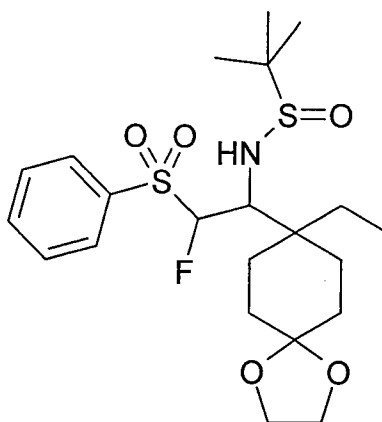
5 **Ejemplo 94: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona**



10 Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 92, se sintetizó cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, comenzando por éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-isopropil-ciclohexil]-propil}-carbámico (49) y bromo. $T_R = 1,14$ min (Método O). Masa detectada: 455.1/457.2 ($M+H^+$).

15 **Ejemplos 95 y 96: cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 95) y trans-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 96)**

a) **[2-Bencenosulfonil-1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fluoro-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (52)**



20

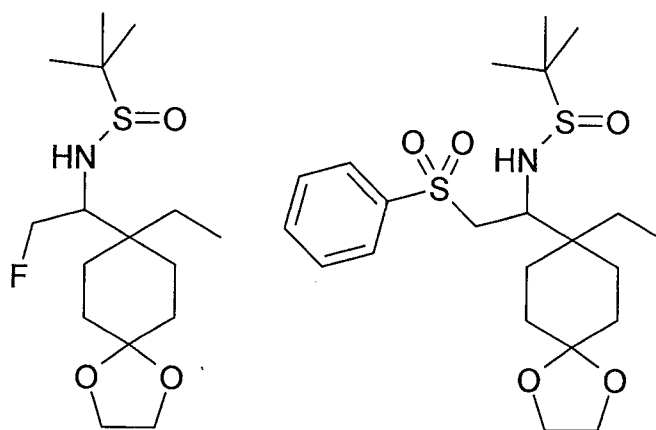
A una solución de 1,70 g (5,64 mmol) de 1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (preparada a partir de 8-etil-1,4-

267

dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, usando el protocolo descrito para la síntesis de 19) y 982 mg (5,64 mmol) de fluorometil-fenil sulfona en 60 mL de tetrahidrofurano absoluto, se le añadieron, a -78°C , 5,92 mL (5,92 mmol) de una solución 1M de litiumbis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 1h a -78°C antes de inactivarse por adición de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 2,65 g del compuesto del título bruto. $T_R = 0,91$ min (Método P). Masa detectada: 476.4 ($M+H^+$)

10

b) [1-(8-Etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fluoro-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (53) y [2-bencenosulfonil-1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (54)



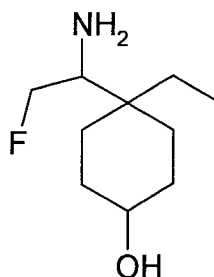
15

Se disolvió 1,0 g (2,10 mmol) de [2-bencenosulfonil-1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fluoro-etil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (52) en 30 mL de metanol seco y se añadieron 895 mg (6,31 mmol) de fosfato sódico dibásico. La suspensión se enfrió hasta -20°C y se trató con 1,41 g de amalgama de sodio y mercurio (5% mercurio). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 16 horas y se añadieron otros 470 mg de amalgama de sodio. Después de agitar durante 7h a temperatura ambiente, se decantó la solución de los sólidos, se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre 50 mL de salmuera y 100 mL de éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO_2 , 0% $\rightarrow$ 100% acetato de etilo en heptano) proporcionó 296 mg de 53 [$R_t = 0,81$ min (Método P). Masa detectada: 336,4 ($M+H^+$)] y 96 mg de 54 [$R_t = 0,82$ min (Método P). Masa detectada: 458,3 ($M+H^+$)].

20

25

c) 4-(1-Amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexanol (55)



Se sintetizaron 99 mg de 55 como una mezcla de estereoisómeros como su hidrocloreuro a partir de 236 mg (704 μmol) de 53, usando el protocolo descrito para la síntesis del compuesto 21. $T_R = 0,09$ 0.14 min (Método P). Masa detectada: 190,3 ($M+H^+$).

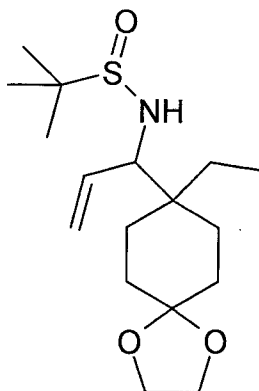
Los siguientes productos se sintetizaron como sus respectivos hidrocloreuros en un modo similar al descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 1 (Etapas d y e) comenzando por los respectivos aminoalcoholes, preparados como se describió anteriormente y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (4).

Ej. N°	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	T_R / [min]	Método
95		cis-6-[4-(1-Amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	367,1	1,64	N
96		trans-6-[4-(1-Amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	367,1	1,66	N

Ejemplo 98: 6-[4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

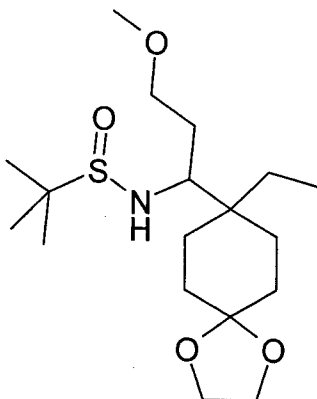
a) [1-(8-Etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-alil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (57)

269



- Bajo argón, se disolvieron 2,00 g (6,64 mmol) de 1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (preparado a partir de 8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, usando el protocolo descrito para la síntesis de 19) en 5 mL de tetrahidrofurano absoluto. Después, se añadieron gota a gota 7,30 mL (7,30 mmol) de bromuro de vinilmagnesio (1M en tetrahidrofurano) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 17h a temperatura ambiente. Se añadieron otros 16,6 mL (16,6 mmol) de bromuro de vinilmagnesio (1M en tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadieron 15 mL de solución saturada acuosa de sulfato de sodio. Se filtró la suspensión sobre celite, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 0% → 100% acetato de etilo en heptano) para proveer 1,30 g del compuesto del título 57 como una mezcla de diastereoisómeros. T_R = 2,19 min (Método N). Masa detectada: 330,2 (M+H⁺).

b) [1-(8-Etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-metoxi-propil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (58)



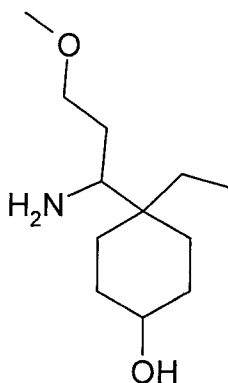
270

Se añadieron 10,9 mL (5,46 mmol) de una solución 0,5M de 9-BBN en tetrahidrofurano a una solución de 600 mg (1,82 mmol) de [1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-alil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (57) en 5 mL THF a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, antes de enfriarse a 0°C. Se añadieron luego 13,5 mL de hidróxido sódico acuoso 3M y se añadieron lentamente 13,5 mL de peróxido de hidrógeno acuoso al 30%, y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla dos veces con 50 mL de acetato de etilo, se lavó con agua (30 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío.

Se disolvió el alcohol bruto en 9 mL de tetrahidrofurano y se añadió lentamente a una suspensión de 145 mg (3,23 mmol) de hidruro de sodio (60%) en 9 mL de tetrahidrofurano a 0 °C. La suspensión se agitó durante 30 min, luego se añadieron 339 µL (5,45 mmol) de yodometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 20h y dos veces con 339 µL (5,45 mmol) adicionales de yodometano.

Después se añadieron 30 mL de metanol y se añadieron 15 mL de solución acuosa de hidróxido sódico (33%). Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad para dar 655 mg del compuesto del título 58 con una pureza suficiente para posterior conversión. $T_R = 0,85$ min (Método P). Masa detectada: 362,3 (M+H⁺).

c) 4-(1-Amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexanol (59)

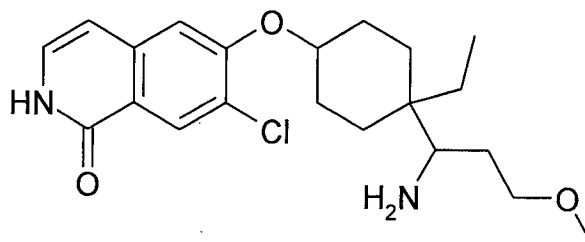


Se prepararon 60 mg de 4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexanol (59) como una mezcla de diastereoisómeros como hidrocloreto, usando un procedimiento similar a aquel descrito para la síntesis de 21, comenzando con 315 mg de [1-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-metoxi-propil]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (58).

271

$T_R = 0,20, 0,39$ min (Método P). Masa detectada: 216,2 ($M+H^+$).

d) 6-[4-(1-Amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 98)



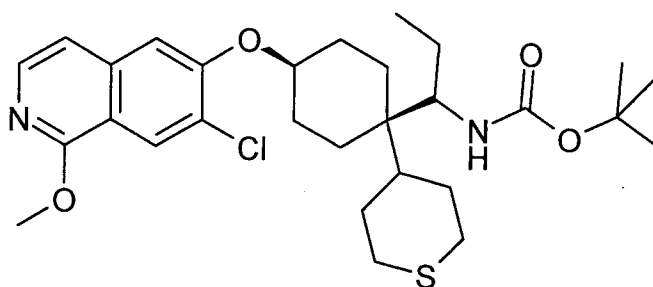
5

Se sintetizó el Ejemplo 98 usando la secuencia de reacción descrita para la síntesis alternativa del Ejemplo 1 (Etapas d y e). Se utilizaron 60 mg de 4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexanol (59) y 53,9 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (4) para dar 43 mg del Ejemplo 98 como hidrocloreto. No se asignó estereoquímica. $T_R = 1,78$ min (Método N). Masa detectada: 393,3 ($M+H^+$).

10

Ejemplo 99: cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

15 a) Éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-ciclohexil]-propil}-carbámico (60)



A una solución de 61 mg (136 μ mol) de cis-1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-ciclohexil]-propilamina [preparada a partir de cis-4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-ciclohexanol y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (4) en un modo similar a aquel descrito para la síntesis alternativa del Ejemplo 1] en 2 mL de diclorometano se le añadieron 28,2 μ L (20,6 mg, 204 μ mol) de trietilamina y 44,4 mg (204 μ mol) de dicarbonato de di-terc-butilo, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción, se recogió en éter dietílico, se filtró sobre celite y se concentró el filtrado a vacío para dar

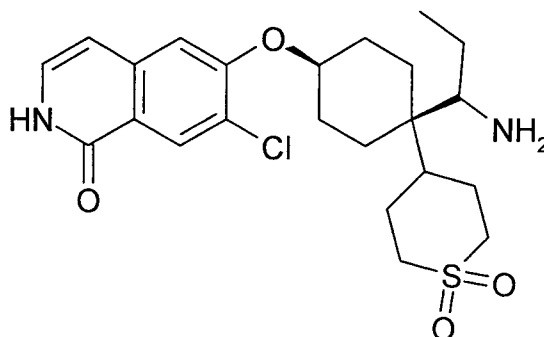
20

25

272

76 mg del compuesto del título con una pureza suficiente para posterior conversión. T_R = 1,06 min (Método Q). Masa detectada: 549,2 ($M+H^+$).

5 **b) cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 99)**

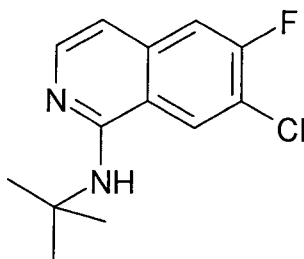


Se trató una solución de 76 mg (138 μ mol) de éster terc-butílico de ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-ciclohexil]-propil}-carbámico (60) en 3 mL de diclorometano absoluto a 0 °C con una solución de 102 mg (415 μ mol) de ácido m-cloroperbenzoico en 1 mL de diclorometano, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2h. Se añadieron luego 25 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa 0,1M de tiosulfato sódico, solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Después de la purificación por cromatografía rápida (SiO_2 , 0% $\rightarrow$ 30% metanol en diclorometano) para proveer 36 mg de éster terc-butílico de ácido {1-[cis-4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-ciclohexil]-propil}-carbámico, el producto se disolvió en 2 mL de una mezcla 1:1 de 2-propanol y ácido clorhídrico 1N y se calentó en el microondas durante 30 min a 100 °C. Se evaporó y liofilizó la mezcla de reacción a partir de agua dos veces para dar 21 mg del compuesto del título (Ejemplo 99) como su hidrocloreuro. T_R = 1,17 min (Método G). Masa detectada: 467,2 ($M+H^+$).

25 **Ejemplo 100: cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina**

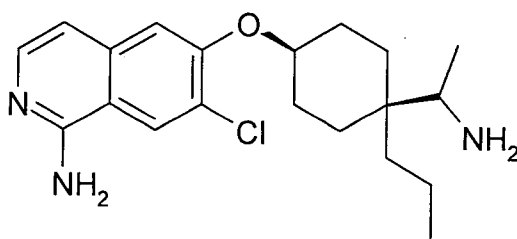
a) (7-Cloro-6-fluoro-isoquinolin-1-il)-amina de terc-butilo (61)

273



- Se trató una solución de 5,0 g (25,3 mmol) de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (9) en 120 mL de benzonitrilo con 15,9 mL (11,1 g, 152 mmol) de terc-butilamina y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron luego lentamente 17,3 g (53,1 mmol) de anhídrido p-toluenosulfónico en porciones con control de temperatura (<10 °C). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h, antes de enfriarse hasta 0 °C y se añadieron otros 8,0 mL (76,1 mmol) de terc-butilamina y 8,26 g (25,3 mmol) de anhídrido p-toluenosulfónico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró y se repartió entre 120 ml de agua y 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se separaron y la fase orgánica se lavó ocho veces con hidróxido de sodio acuoso 3N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. Se purificó el producto bruto dos veces por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar 277 mg del producto puro deseado (61) y 714 mg del producto levemente contaminado con ácido p-toluenosulfónico.
- $T_R = 2,35$ min (Método C). Masa detectada: 253,1 ($M+H^+$).

b) cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina (Ejemplo 100)

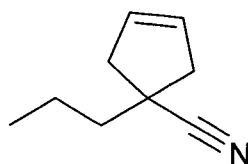


- Se obtuvieron 28 mg del Ejemplo 100 siguiendo una secuencia de reacción similar a la utilizada para la síntesis del Ejemplo 1 (Etapas d y e), comenzando por 73,4 mg (396 μ mol) de 4-(1-amino-etil)-4-propil-ciclohexanol y 100 mg (0,40 mmol) de (7-cloro-6-fluoro-isoquinolin-1-il)-amina de terc-butilo (61). $T_R = 2,26$ min (Método C). Masa detectada: 362,3 ($M+H^+$).

284

Ejemplos 101 y 102: 6-[3-(1-Amino-propil)-3-propil-ciclopentoxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 1-ciano-1-propilciclopent-3-eno (62)

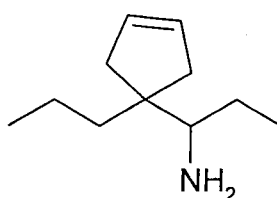


5

Se añadió gota a gota LDA (276 mL, 553 mmol 2M en THF), a -78 °C bajo argón, a una solución agitada de valeronitrilo (20 g, 25,3 mL, 241 mmol) en THF (250 mL) y después se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó luego hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 20 minutos. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió gota a gota cis-1,4-diclorobuteno (30,1 g, 25,3 mL) durante 10 minutos y se agitó la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó luego durante una noche. La reacción se inactivó por adición moderada a 150 mL de agua enfriada con hielo y luego se extrajo con éter metil-terc-butílico. La evaporación proporcionó 47,5 g de un aceite anaranjado. La destilación a vacío a 0,2-16 mbar, 55-105 °C, proporcionó 2,3 g de un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

15

b) 1-(1-aminopropil)-1-propilciclopent-3-eno (63)



20

Se disolvió 1-ciano-1-propilciclopent-3-eno (62, 2,3 g, 16,9 mmol) en tolueno (15 mL) y se añadió bromuro de etilmagnesio (11,2 mL, 33,7 mmol, 3M en éter). Después de agitar durante 30 minutos a 90 °C, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió gota a gota a metanol enfriado con hielo (66 mL), seguido de borohidruro de sodio (638 mg, 17 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión blanca se trató con solución de hidróxido sódico (acuosa, 1M), se filtró a través de celite y después se extrajo con diclorometano/isopropanol (3:1). El filtrado se lavó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 3,8 g de

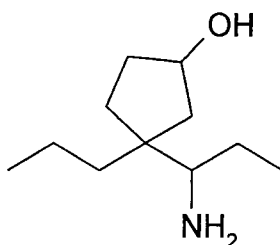
25

275

un aceite amarillo. Esto se recogió en diclorometano y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico (2M). La capa acuosa se tornó básica con solución de hidróxido de sodio (6 M) y se extrajo con diclorometano. La evaporación proporcionó 1,38 g del producto deseado en forma de un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

5

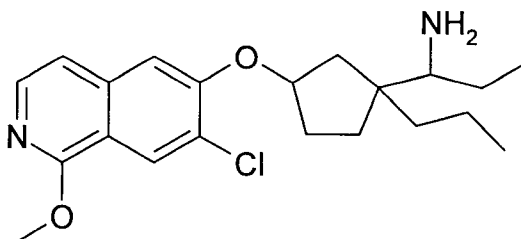
c) 1-(1-aminopropil)-1-propilciclopentan-3-ol (64)



Se disolvió 1-(1-aminopropil)-1-propilciclopent-3-eno (63, 1,4 g, 8,25 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C en argón. Se añadió gota a gota borano (9,1 mL, 9,07 mmol, 1M en THF) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente antes de agitar durante una noche. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió agua (4 mL), seguida de peróxido de hidrógeno (5,8 mL, solución al 30% en agua) y solución de hidróxido sódico (9,1 mL, solución acuosa 1M). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 1,54 g del producto deseado como una mezcla de isómeros. $T_R = 0,81, 0,84, 0,88$ min (Método M). Masa detectada: 186,2 ($M+H^+$).

15

d) 1-[3-(7-Cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-propil-propilaminas (65 y 66)

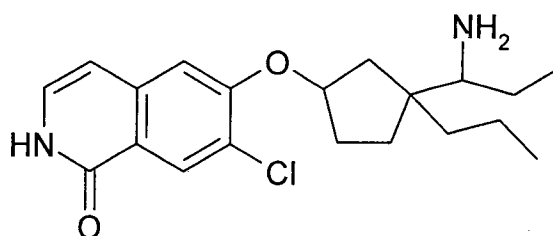


20

Se prepararon 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-propil-propilaminas (65 y 66) como una mezcla de isómeros a partir de 1-(1-aminopropil)-1-propilciclopentan-3-ol (64) y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (4) como se describe para la síntesis alternativa del Ejemplo 1, etapa d. $T_R = 1,51$ min (Método G). Masa detectada: 377,2 ($M+H^+$) y $T_R = 1,56$ min (Método G). Masa detectada: 377,2 ($M+H^+$).

25

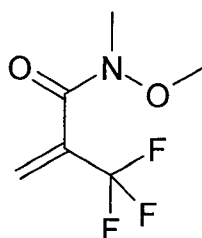
e) **6-[3-(1-Amino-propil)-3-propil-ciclopentoxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona**
(Ejemplos 101 y 102)



Se prepararon 6-[3-(1-amino-propil)-3-propil-ciclopentoxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-onas Ejemplo 101 y Ejemplo 102 a partir de las 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-propil-propilaminas 65 y 66 como se describe para la síntesis alternativa del Ejemplo 1, etapa e. $T_R = 1,33$ min (Método G). Masa detectada: 363,2 ($M+H^+$) y $T_R = 0,94$ min (Método M). Masa detectada: 363,3 ($M+H^+$). Ambos ejemplos se obtuvieron como una mezcla de isómeros, no se asignó estereoquímica relativa.

Ejemplo 103: 6-[4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 1)

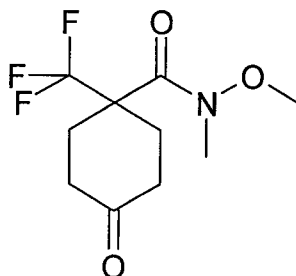
a) **N-Metoxi-N-metil-2-trifluorometil-acrilamida (67)**



Se suspendieron 16,6 g (167 mmol) de hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina en 900 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron gota a gota 29,1 ml (167 mmol) de N,N-diisopropiletilamina a $0^\circ C$. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de 20,0g (143 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)propenoico en 500 ml de CH_2Cl_2 a $-40^\circ C$. Después, se añadieron 34,5g (167 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y la mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 16 h. La suspensión resultante luego se filtró y el filtrado se evaporó cuidadosamente (el producto deseado es volátil!). Después, se añadieron 100 ml de n-pentano y la suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se evaporó cuidadosamente. La cromatografía sobre gel de sílice, usando

acetato de etilo/n-pentano 1:4 proporcionó 22,8 g del producto deseado. $T_R = 0,56$ min (Método P).

b) Metoxi-metil-amida de ácido 4-oxo-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (68)

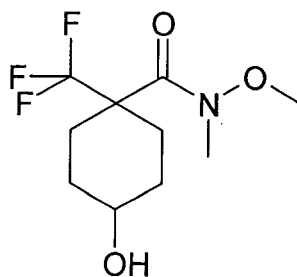


5

Se mezclaron 21,8 g (119 mmol) de N-Metoxi-N-metil-2-trifluorometil-acrilamida (67) y 36,1 ml (29,6 mmol) de 2-(trimetilsiloxi)-1,3-butadieno y se dividieron en 3 porciones. Cada porción se trató a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 2h. Los productos de reacción combinados se diluyeron entonces usando 150 ml de THF, se añadieron 100 ml de una solución acuosa al 5% de HCl y se agitó durante 1h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se extrajo tres veces, usando 200 ml de acetato de etilo cada vez, se secó usando $MgSO_4$ y se evaporó para dar 18,0 g, que se utilizaron sin purificación adicional. $T_R = 0,72$ min (Método P).

10

c) Metoxi-metil-amida de ácido 4-hidroxi-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (69)



15

Se disolvieron 18,0 g (71,1 mmol) de metoxi-metil-amida de ácido 4-oxo-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (68) en 350 ml de etanol anhidro y se añadieron 2,96 g (78,2 mmol) de $NaBH_4$ en porciones a -70°C. La mezcla se agitó luego durante 1h a temperatura ambiente, seguida de adición de 500 ml de agua. Inicialmente, el pH se ajustó hasta pH=4-5 usando una solución acuosa de HCl al 10% para eliminar restos de $NaBH_4$. El pH se ajustó luego hasta pH=8, usando solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se evaporó el etanol. La solución residual se extrajo tres veces usando porciones de 300 ml de acetato de etilo cada vez. Después, se lavó la capa orgánica

20

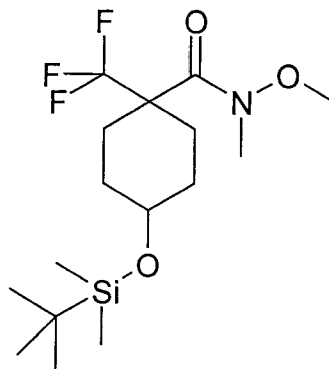
25

228

usando 300 ml de una solución saturada acuosa de NaCl, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, usando acetato de etilo/n-heptano, proporcionó 6,00 g de 69 en forma de un aceite incoloro que contenía solamente un isómero cis/trans de configuración desconocida. $T_R = 0,66$ min (Método P).

5

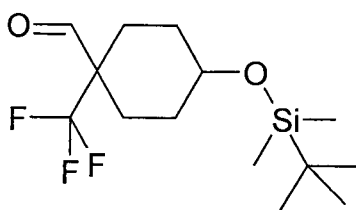
d) Metoxi-metil-amida de ácido 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (70)



Se disolvieron 6,00 g (23,5 mmol) de metoxi-metil-amida de ácido 4-hidroxi-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (69) en 20 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron 6,8 ml de 2,6-lutidina. Después, se añadieron 6,48 ml (28,2 mmol) de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo a 0 °C y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla se diluyó luego usando 30 ml de CH_2Cl_2 y se lavó sucesivamente dos veces, usando 30 ml de agua, dos veces usando 30 ml de una solución acuosa 0,1N de HCl y una vez usando 30 ml de una solución saturada acuosa de NaHCO_3 respectivamente. Se secó luego la capa orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó para proveer 8,40 g. $T_R = 0,99$ min (Método Q).

15

e) 4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-trifluorometil-ciclohexanocarbaldehído (71)



20

Se disolvieron 4,15 g (11,2 mmol) de metoxi-metil-amida de 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (70) en 40 ml de THF anhidro. Después, se añadieron 28,1ml (28,1mmol) de una solución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en CH_2Cl_2 a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadieron 40 ml de una solución acuosa al 10% de tartrato de sodio y potasio

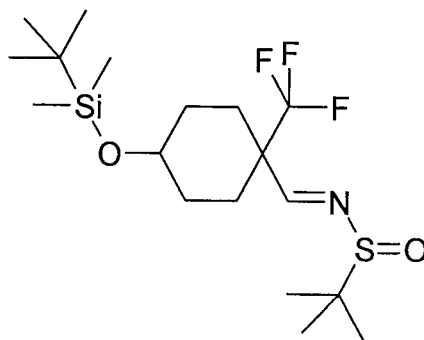
25

279

tetrahidratado y se agitó la mezcla durante 1h a temperatura ambiente. Se extrajo luego la mezcla de reacción dos veces, usando 50 ml cada vez de acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó para dar 3,40g de **71**. $T_R = 0,98$ min (Método Q).

5

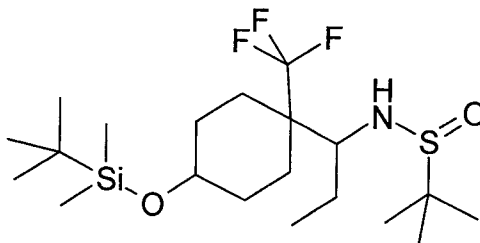
f) 1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-1-trifluorometil-ciclohexil]-metilidenoamida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (72)



Se disolvieron 3,20 g (10,3 mmol) de 4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-1-trifluorometil-ciclohexanocarbaldehído (**71**), usando 25 ml de THF anhidro. Se añadieron 1,31g (10,8mmol) de 2-metil-2-propanosulfinamida y 4,32 ml (20,6 mmol) de etóxido de titanio (IV), y se calentó la mezcla durante 4h a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en 75ml de una solución saturada de NaHCO_3 y se eliminó el precipitado por filtración. El filtrado se extrajo tres veces usando porciones de 50 ml de acetato de etilo cada vez. Se secó la capa orgánica usando MgSO_4 y se evaporó para dar 3,90 g de **72**. $T_R = 1,02$ min (Método Q).

15

g) {1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propil}-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (73)

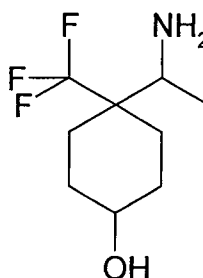


20

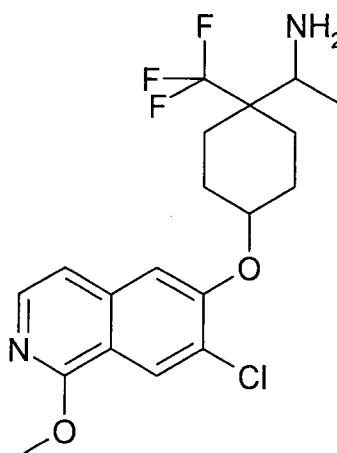
Se diluyeron 13,4 ml (26,8 mmol) de una solución 2M de cloruro de etilmagnesio en éter dietílico, usando 8ml de éter dietílico anhidro, y se enfrió hasta -78°C . A esa temperatura, se añadió gota a gota una solución de 3,7 g (8,95 mmol) de 1-[4-(terc-butyl-dimetil-silanilo)-1-trifluorometil-ciclohexil]-metilidenoamida de ácido 2-

- metil-propano-2-sulfínico (72) en éter dietílico anhidro. Después, se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de una solución saturada acuosa de Na_2SO_4 , se separó la capa orgánica, se secó usando MgSO_4 y se evaporó para dar
- 5 3,22g de 73 como un aceite, que se utilizó sin purificación adicional. $T_R = 1,09$ min (Método Q).

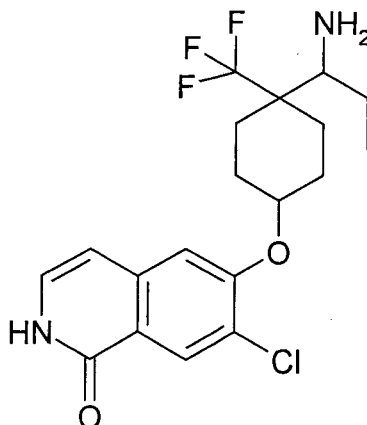
h) 4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexanol (74)



- 10 Se disolvieron 3,22 g (7,26 mmol) de ácido {1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propil}-amida de 2-metil-propano-2-sulfínico (73), usando 200 ml de 2-propanol. Se añadieron 60ml de una solución acuosa al 10% de HCl y la mezcla se agitó durante 5h a temperatura ambiente, y se dejó que reposara a temperatura ambiente durante 16h. Después, se añadieron 300 ml de una solución
- 15 saturada acuosa de K_2HPO_4 y se evaporó el 2-propanol. La mezcla resultante se extrajo dos veces, usando 100 ml cada vez de acetato de etilo. Se secó la capa orgánica usando MgSO_4 y se evaporó para proporcionar 1,50 g de 74 en forma de un aceite, que se utilizó sin purificación adicional. $T_R = 0,82$ min (Método P).
- 20 i) **1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propilamina (75)**



- Se suspendieron 160 mg (4,00 mmol) de NaH usando 3 ml de DMA y se añadió una solución de 300 mg (1,33 mmol) de 4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexanol (74) en 3 ml de DMA. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió luego una solución de 282 mg (1,33 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina en 4 ml de DMA y la mezcla se agitó durante 3h a temperatura ambiente. La mezcla luego se vertió en 100 ml de una solución saturada acuosa de NaHCO_3 y se extrajo tres veces usando 50 ml de acetato de etilo cada vez. Se lavó la capa orgánica dos veces, usando 50 ml de agua, se secó usando MgSO_4 y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, usando acetato de etilo/n-heptano, seguida de cromatografía sobre gel de sílice, usando éter t-butilmetílico/n-heptano 1:1 + ácido acético al 1% proporcionó 162 mg del producto deseado como el acetato. $T_R = 0,77$ min (Método P).
- 15 k) 6-[4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 1) (Ejemplo 103)

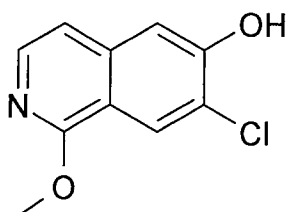


282

Se disolvieron 229 mg (480 mmol) de 1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propilamina (75), usando 2 ml de 2-propanol y 2 ml de una solución acuosa 1N de HCl. La mezcla se trató durante 1 h a 100 °C bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se diluyó usando 50 ml de agua y se liofilizó para proporcionar 195mg del Ejemplo 103 como el hidrocloreuro. $T_R = 0,64$ min (Método P). Masa detectada: 403,10 (M+H⁺).

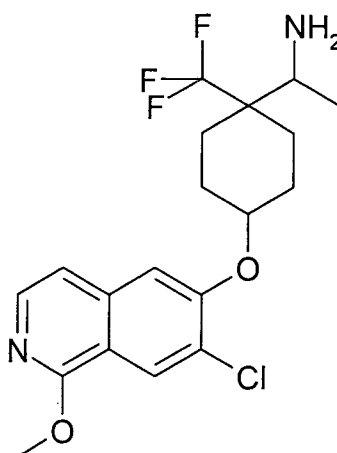
Ejemplo 104: 6-[4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 2)

a) 7-Cloro-6-hidroxi-1-metoxiisoquinolina (81)



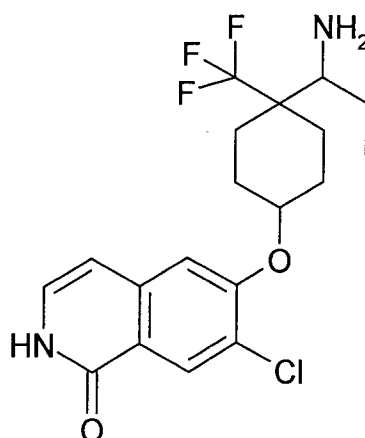
Se añadió una solución de trimetilsilanoato de sodio (149,2 mL, 1M en THF) a una solución de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (4, 10 g, 47,2 mmol) en DMA (200 mL) bajo argón. Después de agitar a 60 °C durante 24 horas, se evaporó la solución a presión reducida y luego se liofilizó para dar el producto bruto (20,4 g). Esto se disolvió en agua y se ajustó el pH hasta pH=6,5. Se recogió por filtración un precipitado de color pardo claro y se purificó por cromatografía de fase inversa (0 a 4 minutos, 15% acetonitrilo/agua, 4 a 24 minutos, 15 a 90% acetonitrilo/agua y luego 100% acetonitrilo) para dar 7g del producto deseado $T_r = 2,60$ min (Método C). Masa detectada: 210,0 (M+H⁺).

b) 1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propilamina (76)



Se disolvieron 790 mg (3,51 mmol) de 4-(1-amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexanol (74) usando 8,0 ml de THF anhidro. Se añadieron 1,20 g (4,56 mmol) de trifenilfosfina, 0,58 ml (3,51mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 735 mg (3,51 mmol) de 7-cloro1-metoxi-isoquinolin-6-ol (81), y se enfrió la mezcla hasta 0°C. A esta temperatura, se añadieron 0,83 ml (5,26 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y se agitó la mezcla durante 16h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con 20ml de CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con 20ml de una solución acuosa 1N de NaOH, con 20ml de una solución saturada acuosa de NH₄Cl, usando 20ml de agua, y con 20ml de una solución saturada acuosa de NaCl, respectivamente. Se trató luego la capa orgánica con 20ml de una solución acuosa 1N de HCl. Precipitó producto bruto que se separó por filtración y se resuspendió en 20 ml de una solución acuosa 1N de NaOH. Esta suspensión se extrajo tres veces usando 20ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó luego usando MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice, usando éter metil-terc-butilico/n-heptano 1:1 +1% ácido acético, proporcionó 160mg del producto deseado como su racemato. T_R = 0,79 min (Método P). Masa detectada: 417,2 (M+H⁺).

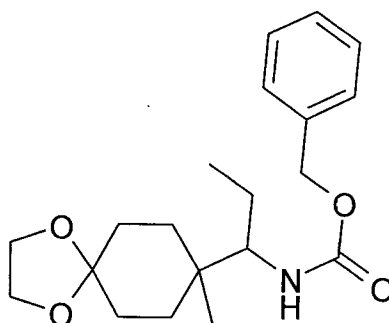
c) 6-[4-(1-Amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 2) (Ejemplo 104)



Se disolvieron 160 mg (336 mmol) de 1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-trifluorometil-ciclohexil]-propilamina (76), usando 2 ml de 2-propanol y 2 ml de una
5 solución acuosa 1N de HCl. La mezcla se trató durante 1 h a 100 °C bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se diluyó usando 50 ml de agua y se liofilizó para proporcionar 154 mg del producto deseado. $T_R = 0,66$ min (Método P). Masa detectada: 403,2 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 111: [4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina**

a) Éster bencílico de ácido [1-(8-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-il)-propil]-carbámico (77)



15

Se disolvieron 7,50 g (41,4 mmol) de 8-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (sintetizado a partir de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo y yoduro de metilo en un modo similar al descrito para 5) en 17 mL de tetrahidrofurano absoluto. Después, se añadieron gota a gota 20,7 mL (62,1 mmol) de cloruro de etilmagnesio
20 (3M en éter dietílico) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 8 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadieron 20 mL de metanol seco. Después de un

periodo de 10 min, se añadieron 2,56 g (67,7 mmol) de borohidruro de sodio en porciones a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó por adición de hidróxido de sodio acuoso 1M (200 ml) y se extrajo dos veces con éter dietílico (150 mL cada vez). Las fases orgánicas combinadas se

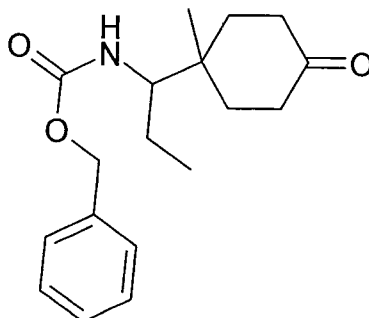
5 secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente.

Se disolvió la amina bruta (8,20 g) en 115 mL de diclorometano seco, se enfrió hasta -78 °C y se añadieron 5,89 mL (4,28 g, 42,3 mmol) de trietilamina y 6,49 mL (6,56 g, 38,4 mmol) de cloroformiato de bencilo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadieron luego 100 ml de

10 agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto 77, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano:acetato de etilo) para dar 5,50 g del producto deseado puro (77). $T_R = 1,03$ min (Método P). Masa detectada: 348,2 (M+H⁺).

15

b) Éster bencilico de ácido [1-(1-metil-4-oxo-ciclohexil)-propil]-carbámico (78)

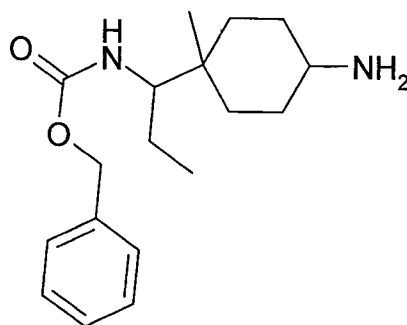


Se disolvieron 5,50 g de éster bencilico de ácido [1-(8-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-propil]-carbámico (77) en 15 mL de una mezcla 2:1 de acetona y ácido clorhídrico acuoso 6N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió luego en 150 ml de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (100 mL cada vez), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se

20 filtraron y se concentraron para dar la cetona 78, que se usó directamente en la etapa siguiente. $T_R = 0,59$ min (Método P). Masa detectada: 304,2 (M+H⁺).

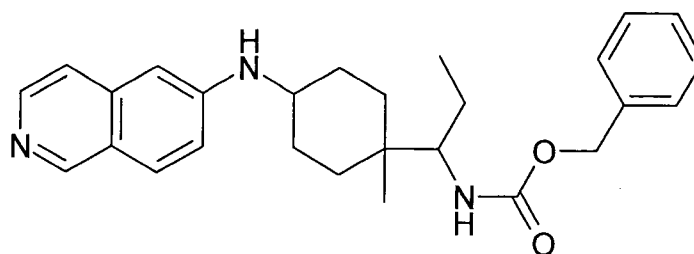
25

c) Éster bencilico de ácido [1-(4-amino-1-metil-ciclohexil)-propil]-carbámico (79)



Se disolvieron 2,10 g (6,92 mmol) de la cetona (78) en 21 mL de metanol absoluto, se añadieron 5,34 g (69,2 mmol) de acetato de amonio y 435 mg (6,92 mmol) de cianoborohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se disolvió en 50 mL de hidróxido sódico acuoso 1N y se extrajo dos veces con 100 mL de diclorometano. La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 1,70 g del compuesto del título 79 en una pureza suficiente para utilizarse directamente en la etapa siguiente. $T_R = 0,75$ min (Método P). Masa detectada: 305,2 (M+H+).

d) Éster bencílico de ácido {1-[4-(isoquinolin-6-ilamino)-1-metil-ciclohexil]-propil}-carbámico (80)



15

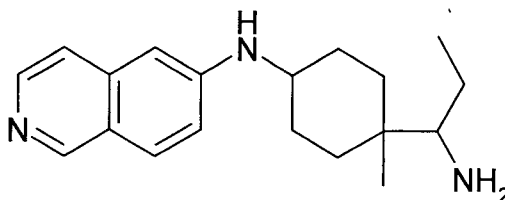
En 2 mL de tolueno absoluto se disolvieron 100 mg (481 μ mol) de 6-bromo-isoquinolina, 176 mg (577 μ mol) de éster bencílico de ácido [1-(4-amino-1-metil-ciclohexil)-propil]-carbámico (79) y 235 mg (721 μ mol) de carbonato de cesio. La solución se desgaseó dos veces, luego se añadieron 3,24 mg (14,4 μ mol) de acetato de paladio y 13,5 mg (21,6 μ mol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C hasta que se observó la conversión completa. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se disolvió en 50 mL de diclorometano y se lavó dos veces con 50 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó

20

287

por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar 66 mg del producto deseado puro. $T_R = 1,32$ min (Método O). Masa detectada: 432,3 ($M+H^+$).

e) [4-(1-Amino-propil)-4-metil-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina (Ejemplo 111)



5

Se disolvieron 66 mg (153 μ mol) de éster bencílico de ácido {1-[4-(isoquinolin-6-ilamino)-1-metil-ciclohexil]-propil}-carbámico (80) en 500 μ L de metanol seco y se añadieron 5 mg de paladio sobre carbono activado (10%). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que la conversión se completó. Se separó el catalizador por filtración y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título, que se purificó por HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para dar 30 mg del Ejemplo 111 puro como su sal de ácido trifluoroacético. $T_R = 1,02$ min (Método I). Masa detectada: 298,2 ($M+H^+$).

Los siguientes racematos se separaron por HPLC, usando una columna quiral.

No se determinó la estereoquímica absoluta, se designó el enantiómero de elución anterior como el enantiómero.

Ejemplo N°	Racemato	Enantiómero	Método	T_R quiral [min]
32	Ejemplo 26	1	E	8,68
33	Ejemplo 26	2	E	9,98
105	Ejemplo 1	1	T	8,33
106	Ejemplo 1	2	T	11,3
107	Ejemplo 34	1	R	6,31
108	Ejemplo 34	2	R	8,30
109	Ejemplo 16	1	S	6,56
110	Ejemplo 16	2	S	10,6

288

Los enantiómeros obtenidos a partir de estos ejemplos por separación del racemato son:

- cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
5 cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
10 cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
cis-6-[4-((R)-amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona.
15 (Los enantiómeros no se han asignado al "Enantiómero 1" o "Enantiómero 2", respectivamente)

Métodos

20 Método A:

- Fase estacionaria: Waters XBridge C18
Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O+TFA al 0,05%
de 5:95 (0 min) a 5:95 (0,3 min) a 95:5 (3,5 min) a 95:5 (4 min)
25 Flujo: 1,3 ml/min

Método B:

- Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2
Gradiente: ACN: H₂O+TFA al 0,05%
30 de 4:96 (0 min) a 95:5 (2,0 min) a 95:5 (2,4 min)
Flujo: 1 ml/min

Método C:

- Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2,1
35 Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O+TFA al 0,05%

289

de 2:98 (0 min) a 2:98 (1 min) a 95:5 (5 min) a 95:5 (6,25

min)

Flujo: 1 ml/min

5 Método D:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

Gradiente: AcN+0,1 % FA:H₂O+0,08 % FA

de 3:97 (0 min) a 60:40 (3,5 min) a 98:2 (4,0 min) a

de 98:2 (5,0 min) a 3:97 (5,2 min) a 3:97 (6,5 min)

10 Flujo: 1,3 ml/min

Método E:

Fase estacionaria: Chiralpak IA 250x4,6 mm

Heptano: EtOH : MeOH 5:1:1+0,1% dietil amina

15 Flujo: 1 ml/min

Método F:Fase estacionaria: Luna 3 μ C18(2) 10 x 2,0 mmGradiente: ACN: H₂O+TFA al 0,05%

20 de 7:93 (0 min) a 95:5 (1,2 min) a 95:5 (1,4 min)

Flujo: 1,1 ml/min

Método G:

Fase estacionaria: Merck Chromolith fast Grad

25 Gradiente: H₂O+0,05 % TFA: ACN+0,035% TFA

98:2(0 min) a 98:2(0,2 min) a 2:98 (2,4 min) a 2:98

(3,2min) a 98:2(3,3min) a 98:2(4 min)

Flujo: 2 ml/min

30 Método H:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

Gradiente: H₂O+0,05 % TFA: ACN+0,05% TFA

de 95:5 (0 min) a 5:95 (3,3 min) a 5:95 (3,85 min) a 95:5

(4.3 min)

35 Flujo: 1,7 ml/min

290

Método I:

Fase estacionaria:

Waters XBridge C18

Gradiente:

H₂O+0,05 % TFA: ACN+0,05% TFA

de 95:5 (0 min) a 5:95 (3,3 min) a 5:95 (3,85 min) a 95:5 (4 min)

5

Flujo:

1,7 ml/min

Método J:

Fase estacionaria:

Waters XBridge C18

10

Gradiente:

H₂O+0,05 % TFA: ACN+0,05% TFA

95:5(0 min) a 5:95(2,6 min) a 5:95(3,0 min) a 95:5(3,1 min) a 95:5(4,0 min)

Flujo:

1,7 ml/min

15

Método K:

Fase estacionaria:

Waters XBridge C18

Gradiente:

H₂O+0,05 % TFA: ACN+0,05% TFA

95:5(0 min) a 95:5(0,2 min) a 5:95(2,4 min) a 5:95(3,2 min) a 95:5(3,3 min) a 95:5(4,0 min)

20

Flujo:

1,7 ml/min

Método L:

Fase estacionaria:

Merck Chromolith fast Grad

Gradiente:

H₂O+0,05 % TFA: ACN+0,05% TFA

25

98:2(0 min) a 98:2(0,2 min) a 2:98 (2,4 min) a 2:98 (3,2min) a 98:2(3,3min) a 98:2(4 min)

Flujo:

2,4 ml/min

Método M:

30

Fase estacionaria:

Waters Aquity SDS

Gradiente:

H₂O+0,1 % FA: AcN+0,08 % FA

95:5(0 min) a 5:95(1,1 min) a 5:95(1,7 min) a 95:5 (1,8min) a 95:5(2,0min)

Flujo:

0,9 ml/min

35

291

Método N:

Fase estacionaria:

Waters XBridge C18

Gradiente:

H₂O+0,05 % TFA: ACN+0,05% TFA

5

95:5(0 min) a 95:5(0,2 min) a 5:95(2,4 min) a 5:95(3,5 min) a 95:5(3,6 min) a 95:5(4,5 min)

Flujo:

1,7 ml/min

Método O:

Fase estacionaria:

Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

10

Gradiente:

ACN: H₂O+TFA al 0,05%

de 4:96 (0 min) a 95:5 (2,0 min) a 95:5 (2,4 min) a 4:96 (2.45 min)

Flujo:

1 ml/min

15

Método P:

Fase estacionaria:

Luna 3 μ C18(2) 10 x 2,0 mm

Gradiente:

ACN: H₂O+TFA al 0,05%

de 7:93 (0 min) a 95:5 (1,2 min) a 95:5 (1,4 min) a 7:93 (1.45 min)

20

Flujo:

1,1 ml/min

Método Q:

Fase estacionaria:

Luna 3 μ C18(2) 10 x 2,0 mm

Gradiente:

ACN: H₂O+TFA al 0,05%

25

de 20:80 (0 min) a 95:5 (0,8 min) a 95:5 (1,4 min) a 20:80 (1.45 min)

Flujo:

1,1 ml/min

Método R:

30

Fase estacionaria:

Chiralpak AD-H/83, 250 x 4,6mm.

Eluyente:

MeOH:EtOH (1:1) + 0,1% dietilamina.

Flujo:

1 ml/min

Detección:

249 nM

35

Método S:

Fase estacionaria: Chiralpak AD-H/55, 250 x 4,6mm.
 Eluyente: MeOH:EtOH (1:1) + 0,1% dietilamina.
 Flujo: 1 ml/min
 Detección: 249 nM

5

Método T:

Fase estacionaria: IA 250 x 4,6 mm
 Eluyente: Heptano:EtOH:MeOH (1:1:1)+
 0,1% dietilamina

10 Flujo: 1 ml/min
 Detección: 249 nM

Método U:

Fase estacionaria: Merck Chromolith fast Grad
 15 Gradiente: Water+0,05%TFA:ACN+0,05%TFA
 de 98:2 (0 min) a 98:2 (0,2 min) a 2:98 (2,4 min)
 Flujo 1,3 ml/min

1) Determinación de la inhibición de la cinasa Rho

20 Para medir la inhibición de la cinasa Rho, se determinaron los valores de CI_{50} de acuerdo con el siguiente protocolo:

Se adquirió ROCK II recombinante humana activa (restos 11-552 de ROCK-II con una señal N-terminal His6) en Millipore GmbH, Schwalbach, Alemania. El sustrato peptídico, fluoresceína-AKRRRLSSLRA-COOH, se obtuvo en JPT Peptide Technologies, Berlín, Alemania. La adenosina-5'-trifosfato (ATP), albúmina de suero bovino (BSA), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (Hepes), Brij-35 y ditiotretol (DTT) y Pluronic F-68 se adquirieron en Sigma-Aldrich, Munich, Alemania. El Tris(hidroximetil)-aminometano (Tris), cloruro de magnesio, NaOH, HCl 1 M y EDTA se obtuvieron en Merck Biosciences, Darmstadt, Alemania. El inhibidor de proteasa completo procedía de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.

Los compuestos de ensayo se diluyeron a las concentraciones apropiadas en el tampón 1 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% (p/v) Pluronic F-68 al 0,01 y DMSO al 3%). La enzima ROCK II se diluyó a una concentración de 100 ng/ ml en el tampón 2 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM,

35

293

- DTT 2 mM y BSA al 0,02% (p/v)). El sustrato peptídico y el ATP se diluyeron a concentraciones de 3 μ M y 120 μ M, respectivamente, en el tampón 2. Se mezclaron dos μ l de la solución del compuesto con 2 μ l de la enzima diluida en una placa de microtitulación de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Alemania) y la reacción de la cinasa se inició mediante la adición de 2 μ l de la solución que contenía sustrato peptídico y ATP. Después de 60 min de incubación a 32°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 μ l de una solución que contenía Hepes 100 mM-NaOH, pH 7,4, Brij-35 al 0,015% (v/v), EDTA 45 mM y reactivo 1 recubriendo virutas al 0,227% (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). Después se detectó la fosforilación del sustrato peptídico en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como se describe por Pommereau et al. (J. Biomol. Screening 2004 9(5), 409-416). Las condiciones de separación fueron las siguientes: Presión -1,3 psi, voltaje corriente arriba -1562 V, voltaje corriente abajo -500 V, tiempo de captación de muestra 200 ms. En cada placa se procesaron en paralelo controles positivos (tampón 1 en lugar de compuesto) y negativos (tampón 1 en lugar de compuesto y tampón 2 en lugar de ROCK II).

Los siguientes productos/compuestos se ensayaron en dicho ensayo usando la forma respectiva (sal o base libre) obtenida como en los ejemplos descritos anteriormente y se midieron las siguientes actividades

Ejemplo N°	pCI50
1	+++++++
2	+++++
3	+++++++
4	+++++
5	+++++++
6	+++++++
7	+++++
8	+++++++
9	+++++
10	+++++++
11	+++++
12	+++++++

294

Ejemplo Nº	pCI50
13	++++++
14	+++++++
15	++++++
16	+++++++
17	++++++
18	+++++++
19	++++++
20	+++++
21	++++++
22	++++++
23	+++++
24	++++++
25	++++++
26	+++++++
27	++++++
28	+++++
29	++++++
30	++++++
31	++++++
32	+++++++
33	+++++++
34	+++++++
35	++++++
37	++++++
38	+++++++
39	+++++
40	+++++
41	+++++
46	+++++
47	++++++
50	+++++++
51	+++++

295

Ejemplo N°	pCI50
52	+++++
53	+++++
54	+++++
56	+++++
57	+++++
58	++++++
59	++++++
60	++++++
61	++++++
62	++++++
63	+++++
64	++++++
65	++++++
66	++++++
67	++++++
68	++++++
69	++++++
70	++++++
71	++++++
72	++++++
73	++++++
74	++++++
75	++++++
76	++++++
77	++++++
78	++++++
79	+++++
80	+++++
81	+++++
82	+++++
84	+++++
85	+++++

296

Ejemplo N°	pCl ₅₀
86	+++++
87	+++++
88	+++++
89	+++++
90	+++++
95	+++++
96	+++++
97	+++++
98	+++++
99	+++++
100	+++++
103	+++++
104	+++++
105	+++++
106	+++++
107	+++++
108	+++++

La actividad dada se indica como el logaritmo negativo en base diez de la Cl₅₀ (pCl₅₀) como sigue:

- 5 +: pCl₅₀ ≤ 3,0
- ++: 3,0 ≤ pCl₅₀ < 4,0
- +++: 4,0 ≤ pCl₅₀ < 5,0
- ++++: 5,0 ≤ pCl₅₀ < 6,0
- +++++: 6,0 ≤ pCl₅₀ < 7,0
- ++++++: 7,0 ≤ pCl₅₀ < 8,0
- 10 +++++++: 8,0 ≤ pCl₅₀

2) Determinación de la inhibición de proteína cinasa A y proteína cinasa G

Para medir la inhibición de la PKA y PKG-1-beta, se determinaron los valores de Cl₅₀ de acuerdo con el siguiente protocolo:

297

Se adquirió PKG1-beta humana recombinante activa (longitud total, con una señal N-terminal His) de Millipore GmbH, Schwalbach, Alemania. Se obtuvo PKA humana recombinante activa (residuos 1-351, con señal N-terminal His) de Invitrogen, Karlsruhe, Alemania. El sustrato peptídico, fluoresceína-AKRRRLSSLRA-COOH, se obtuvo en JPT Peptide Technologies, Berlín, Alemania. La adenosina-5'-trifosfato (ATP), albúmina de suero bovino (BSA), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (Hepes), Brij-35, ditioneitol (DTT) y Pluronic F-68 se adquirieron en Sigma-Aldrich, Munich, Alemania. El Tris(hidroximetil)-aminometano (Tris), cloruro de magnesio, NaOH, HCl 1 M y EDTA se obtuvieron en Merck Biosciences, Darmstadt, Alemania. El inhibidor de proteasa completo procedía de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.

Los compuestos de ensayo se diluyeron a las concentraciones apropiadas en el tampón 1 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% (p/v) Pluronic F-68 al 0,01 y DMSO al 3%). Se diluyeron PKG1-beta y PKA hasta concentraciones de 150 ng/ml y 30 ng/ml, respectivamente, en tampón 2. El sustrato peptídico y el ATP se diluyeron a concentraciones de 3 μ M y 120 μ M, respectivamente, en el tampón 2. Se mezclaron 2 μ l de la solución del compuesto con 2 μ l de la enzima diluida en una placa de microtitulación de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Alemania) y la reacción de la cinasa se inició mediante la adición de 2 μ l de la solución que contenía sustrato peptídico y ATP. Después de 60 min de incubación a 32°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 μ l de una solución que contenía Hepes 100 mM-NaOH, pH 7,4, Brij-35 al 0,015% (v/v), EDTA 45 mM y reactivo 1 recubriendo virutas al 0,227% (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). Después se detectó la fosforilación del sustrato peptídico en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como se describe por Pommereau et al. (J. Biomol. Screening 9(5), 409-416, 2004). Las condiciones de separación fueron las siguientes: Presión -1,3 psi, voltaje corriente arriba -1562 V, voltaje corriente abajo -500 V, tiempo de captación de muestra 200 ms. En cada placa se procesaron en paralelo controles positivos (tampón 1 en lugar de compuesto) y negativos (tampón 1 en lugar de compuesto y tampón 2 en lugar de solución de cinasa).

Los siguientes productos/compuestos se ensayaron en dicho ensayo usando la forma respectiva (sal o base libre) obtenida como en los ejemplos descritos anteriormente y se midieron las siguientes actividades.

298

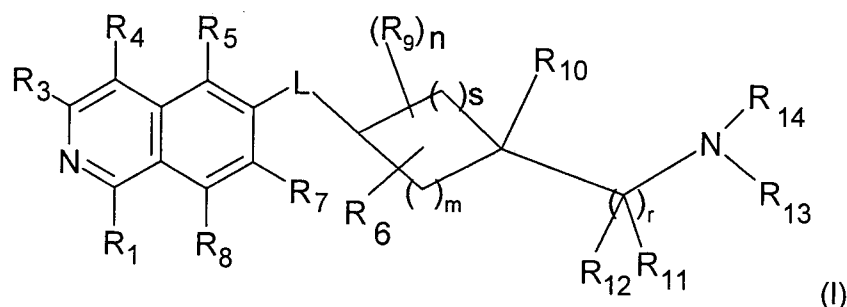
Ejemplo N°	Selectividad contra PKA	Selectividad contra PKG
1	>1000 veces	>300 veces
2	>10 veces	>1 vez
3	>1000 veces	>1000 veces
4	>300 veces	>100 veces
5	>1000 veces	>1000 veces
6	>1000 veces	>1000 veces
7	>300 veces	>100 veces
8	>100 veces	>100 veces
9	>10 veces	>10 veces
10	>1000 veces	>300 veces
11	>100 veces	>300 veces
12	>1000 veces	>300 veces
13	>10 veces	>10 veces
14	>1000 veces	>100 veces
15	>10 veces	>10 veces
16	>300 veces	>300 veces
17	>10 veces	>10 veces
18	>300 veces	>300 veces
19	>1000 veces	>300 veces
21	>300 veces	>100 veces
22	>300 veces	>100 veces
23	>10 veces	>10 veces
25	>300 veces	>100 veces
27	>1000 veces	>1000 veces
28	>10 veces	>10 veces
30	>300 veces	>10 veces
31	>10 veces	>100 veces
32	>1000 veces	>300 veces
33	>1000 veces	>1000 veces
34	>1000 veces	>300 veces
35	>300 veces	>10 veces
37	>300 veces	>100 veces
38	>1000 veces	>300 veces

Ejemplo N°	Selectividad contra PKA	Selectividad contra PKG
47	>300 veces	>300 veces
50	>300 veces	>10 veces
52	>100 veces	>10 veces
54	>10 veces	>10 veces
58	>300 veces	>300 veces
59	>100 veces	>100 veces
61	>100 veces	>300 veces
62	>1000 veces	>100 veces
64	>1000 veces	>300 veces
65	>300 veces	>100 veces
68	>1000 veces	>300 veces
69	>1000 veces	>300 veces
70	>1000 veces	>1000 veces
72	>300 veces	>100 veces
73	>1000 veces	>300 veces
74	>1000 veces	>1000 veces
75	>1000 veces	>1000 veces
76	>1000 veces	>1000 veces
77	>1000 veces	>300 veces
78	>300 veces	>100 veces
90	>300 veces	>100 veces
95	>1000 veces	>300 veces
96	>300 veces	>100 veces
99	>1000 veces	>300 veces
103	>1000 veces	>1000 veces
106	>1000 veces	>1000 veces
107	>1000 veces	>1000 veces
108	>1000 veces	>10 veces
109	>300 veces	>100 veces
110	>1000 veces	>1000 veces

300

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

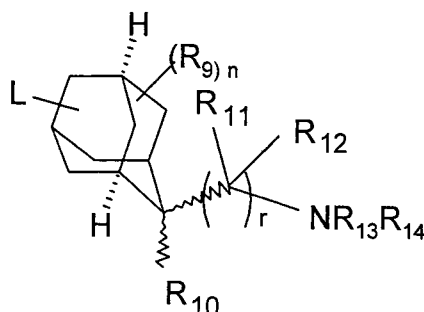


- 5 donde
- R_1 es H, OH o NH_2 ;
- R_3 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), OH, NH_2 o NHR' ;
- R_4 es H, halógeno, hidroxí, CN, alquilo (C_1-C_6), R' o alquilen (C_1-C_6)- R' ;
- R_5 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6) o R' ;
- 10 R_7 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), R' o SO_2-NH_2 ;
- R_8 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_6);
- R_9 es
- R' ,
- OH,
- 15 halógeno,
- alquilo (C_1-C_6);
- O-alquilo (C_1-C_6),
- alquilen (C_1-C_6)- R' ,
- alquénilo (C_2-C_6),
- 20 alquínilo (C_2-C_6),
- alquilen (C_1-C_6)-O- R' ,
- alquilen (C_1-C_6)-CH[R'] $_2$,
- alquilen (C_1-C_6)-C(O)- R' ,
- alquilen (C_1-C_6)-C(O) NH_2 ,
- 25 alquilen (C_1-C_6)-C(O) $NH-R'$,
- alquilen (C_1-C_6)-C(O) NH -alquilo (C_1-C_6),
- alquilen (C_1-C_6)-C(O) N [alquilo (C_1-C_6)] $_2$,

301

- alquilen (C_1-C_6)- $C(O)N[R']_2$;
 alquilen (C_1-C_6)- $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6),
 $COOH$,
 $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6),
 5 $C(O)OR'$,
 $C(O)$ -alquilo (C_1-C_6),
 $C(O)R'$,
 $C(O)NH_2$,
 $C(O)-NH$ -alqueno (C_2-C_6),
 10 $C(O)-NH$ -alquino (C_2-C_6),
 $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6),
 $C(O)NHR'$,
 $C(O)-NH$ -alqueno (C_1-C_6)- R' ,
 $C(O)N[alquil (C_1-C_6)]R'$,
 15 $C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]_2$,
 $C(O)$ -alquilen (C_1-C_6)- R' , o
 $C(O)O$ -alqueno (C_1-C_6)- R' ;
 R_6 está ausente;
 o es alqueno (C_1-C_4) unido al anillo cicloalquilo, en el que el alqueno (C_1-C_4) forma
 20 un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo cicloalquilo para formar
 un sistema de anillo bicíclico,
 donde en el sistema de anillo bicíclico opcionalmente uno o dos átomos de carbono se
 reemplazan por un grupo independientemente seleccionado entre O, N- R_{15} , S, SO o
 SO_2 ;
 25 o, si m y s son 2, m es 3 y s es 1, o m es 4 y s es 0,
 R_6 es $CH_2-CH-(CH_2)_2$ que está unido con un CH_2 al anillo cicloalquilo y los otros dos
 CH_2 están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo cicloalquilo;
 y, si m es 3 y s es 3,
 R_6 son dos grupos metileno unidos a átomos de carbono diferentes del anillo
 30 cicloalquilo, donde los grupos metileno o el grupo $CH_2-CH-(CH_2)_2$ están unidos a
 átomos de carbono del anillo cicloalquilo de modo tal que forman un sistema de
 adamantano de la fórmula

352



donde L puede estar unido a cualquier átomo de carbono secundario o terciario y donde el sistema de anillo bicíclico o el sistema de adamantano no está sustituido o está opcionalmente sustituido por R_9 .

- 5 R_{10} es
 alquilo (C_1-C_6);
 heteroalquilo (C_1-C_8),
 cicloalquilo (C_3-C_8),
 heterocicloalquilo (C_3-C_8),
- 10 alquilen (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_8),
 alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}),
 alquilen (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_{10}),
 alquilen (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),
 $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6),
- 15 $C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]_2$
 $C(O)NH-R'$,
 $C(O)N-(alquil (C_1-C_6))-R'$, o
 $C(O)NH$ -alquilen (C_1-C_6)- R' ;
- R_{11} es
- 20 H,
 alquilo (C_1-C_6);
 alquilen (C_1-C_6)- R'
 R' ,
 o R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo
- 25 cicloalquilo (C_3-C_8) o un anillo heterocicloalquilo (C_3-C_8);
- R_{12} es

303

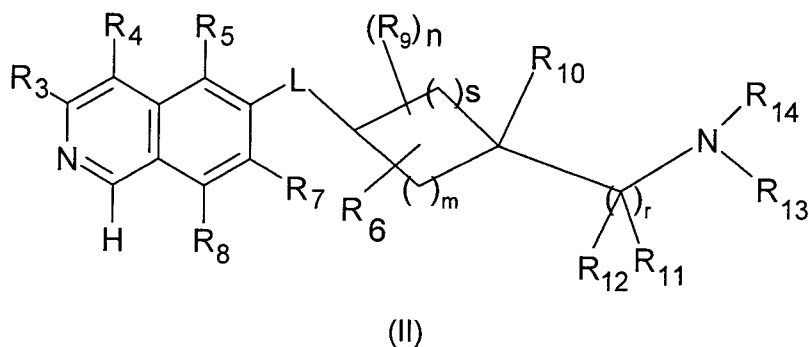
- alquilo (C₁-C₆);
cicloalquilo (C₃-C₈),
heteroarilo (C₅-C₁₀),
heterocicloalquilo (C₃-C₈), o
- 5 arilo (C₆-C₁₀);
o R₁₂ es H, siempre que r = 2 y el otro R₁₂ no sea H;
o R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo (C₃-C₈) o un anillo heterocicloalquilo (C₃-C₈);
R₁₃ y R₁₄ son independientemente uno del otro
- 10 H,
R',
alquilo (C₁-C₆);
alquilen (C₁-C₆)-R',
alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
- 15 alquilen (C₁-C₆)-O-R',
alquilen (C₁-C₆)-CH[R']₂,
alquilen (C₁-C₆)-C(O)-R',
alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,
alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
- 20 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
- 25 C(O)OR',
C(O)-alquilo (C₁-C₆),
C(O)R',
C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
C(O)NHR',
- 30 C(O)N[alquil (C₁-C₆)]R',
C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,

- C(O)-alquilen (C_1-C_6)-R',
C(O)O-alquilen (C_1-C_6)-R', o
R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (C_3-C_8);
- 5 R₁₅ es H o alquilo (C_1-C_6);
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
m es 1, 2, 3 ó 4;
s es 0, 1, 2 ó 3;
r es 1 ó 2;
- 10 L es O(CH₂)_p, S(CH₂)_p, S(O)(CH₂)_p, SO₂(CH₂)_p, NH(CH₂)_p, N-alquil (C_1-C_6)-(CH₂)_p, N-cicloalquil (C_3-C_6)-(CH₂)_p; o N[alquilen (C_1-C_3)-R']-(CH₂)_p;
p es 0, 1, 2, 3 ó 4;
R' es
cicloalquilo (C_3-C_8),
- 15 heteroarilo (C_5-C_{10}),
heterocicloalquilo (C_3-C_8),
arilo (C_6-C_{10});
- donde en los residuos R₃ a R₁₅, el alquilo o alquilen no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces por OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂,
20 NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;
- donde en los residuos R₃ a R₁₅, cicloalquilo o heterocicloalquilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces por alquilo (C_1-C_6), halógeno, OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;
- 25 donde en los residuos R₃ a R₁₅, alquilo o alquilen no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces por halógeno;
- donde en los residuos R₃ a R₁₅, arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos una o más veces por un grupo independientemente seleccionado entre halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo
30 (C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)O-alquilo (C_1-C_6), C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo (C_1-C_6), C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]₂, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6), alquilen

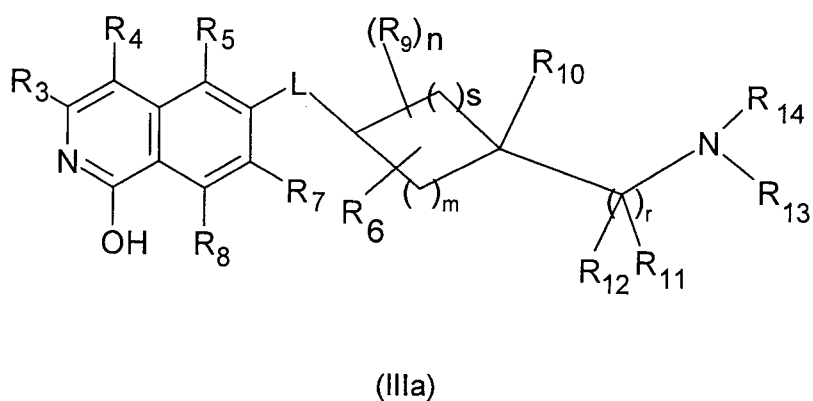
305

- (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-C(O)-alquilo (C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SF₅,
- 5 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-arilo (C₆-C₁₀), NH-SO₂-heteroarilo (C₅-C₁₀), NH-SO₂-heterocicloalquilo (C₃-C₈), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-alquil (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), O-arilo (C₆-C₁₀),
- 10 O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈), O-alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),
- 15 donde dicho arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₃-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar sustituido una a tres veces por un grupo independientemente seleccionado entre halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, C(O)OH, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)NH₂, alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀) o O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀);
- 20 o donde arilo (C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C₁-C₄)-O, por lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno, un anillo de 5-8 miembros; y
- 25 donde los sustituyentes arilo de los grupos arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), cicloalquilo o heterocicloalquilo (C₃-C₈) pueden no estar más sustituidos por un grupo que contiene arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

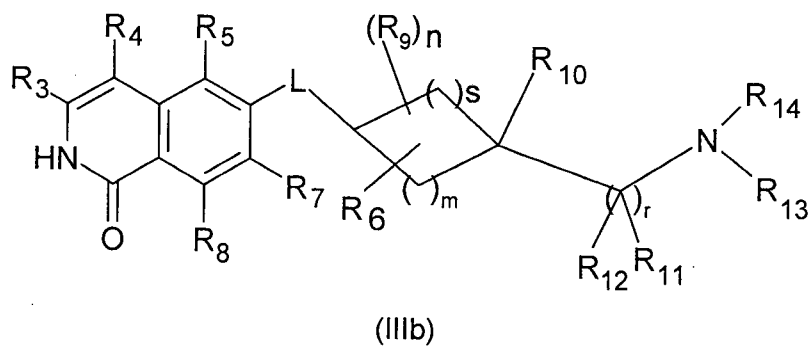
2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es H y se caracteriza por la fórmula (II)
- 30



3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el
5 que R_1 es OH y se caracteriza por la fórmula (IIIa)



o por la fórmula (IIIb)



10

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es NH_2 .
- 15 5. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_3 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o NHR' , donde alquilo (C_1-C_6) y R' no están sustituidos o están sustituidos.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_3 es H.

307

7. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_4 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquenil (C_1-C_2)-fenilo, en el que alquilo (C_1-C_6) o fenilo no están sustituidos o están sustituidos.
- 5 8. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es H.
9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) o
- 10 heteroarilo (C_5-C_{10}), donde alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_{10}) no están sustituidos o están sustituidos.
10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_5 es H.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R_7 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6) o R' , donde alquilo (C_1-C_6) o R' no están sustituidos o están sustituidos.
- 20 12. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R_7 es hidrógeno, metilo o cloro.
13. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R_8 es H.
- 25 14. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R_9 es
- R' ,
- OH,
- 30 halógeno,
- alquilo (C_1-C_6);
- alquilen (C_1-C_6)- R' ,
- alquenilo (C_2-C_6),

308

alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
COOH,
CONH₂,

- 5 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
C(O)NHR',
C(O)-NH-alquino (C₁-C₆),
C(O)-NH-alquilen (C₁-C₆)-R', o
C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂;
10 donde alquilo (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆) o R' no están sustituidos o están sustituidos.

15. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R₉ es OH, halógeno, alquilo (C₁-C₆), C(O)OH, C(O)NH₂ o O-CH₃, en el que alquilo (C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido.

15

16. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R₉ es alquilo no sustituido o sustituido.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a
20 16, en el que R₁₀ es
alquilo (C₁-C₆);
heteroalquilo (C₁-C₈),
cicloalquilo (C₃-C₈),
heterocicloalquilo (C₃-C₈),
25 alquilen (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈),
alquilen (C₁-C₆)-fenilo,
alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₆), o
alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₅-C₆),
donde alquilo (C₁-C₆), heteroalquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo
30 (C₃-C₈), alquino (C₁-C₆), fenilo o heteroarilo (C₅-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

309

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que R_{10} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, isopropiloximetileno, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o bencilo.
- 5
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R_{11} es H, alquilo (C_1-C_6);
- 10 cicloalquilo (C_3-C_8), o heteroarilo (C_5-C_6), o donde alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) o heteroarilo (C_5-C_6) no están sustituidos o están sustituidos.
- 15
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que R_{11} es H o metilo.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que R_{12} es alquilo (C_1-C_6), donde opcionalmente uno o más hidrógenos están sustituidos por
- 20 fluoro; cicloalquilo (C_3-C_8), heteroarilo (C_5-C_6), o arilo (C_6-C_{10}),
- 25 donde cicloalquilo (C_3-C_8), heteroarilo (C_5-C_6) o arilo (C_6-C_{10}) no están sustituidos o están sustituidos.
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que R_{12} es
- 30 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, tiazolilo o fenilo.

30

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que R_{11} y R_{12} forman un anillo cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o no sustituido.

- 5 24. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 23, en el que R_{13} y R_{14} son independientemente entre sí
- H,
- alquilo (C_1-C_6);
- cicloalquilo (C_3-C_8),
- 10 alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),
- alquilen (C_1-C_4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),
- alquilen (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),
- alquilen (C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10}),
- alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),
- 15 C(O)NH-alquilo (C_1-C_6), o
- R_{13} y R_{14} , junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_8);
- donde alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquilen (C_1-C_4), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o arilo (C_6-C_{10}) no están sustituidos o están sustituidos.
- 20
- 25 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que
- R_{13} es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) o alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8);
- y
- 25 R_{14} es
- H,
- alquilo (C_1-C_6);
- cicloalquilo (C_3-C_8),
- alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),
- 30 alquilen (C_1-C_4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),
- alquilen (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),

34

alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),

alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), o

C(O)-alquilo (C₁-C₆),

donde alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₄), heteroarilo (C₅-C₁₀),

5 heterocicloalquilo (C₃-C₈) o arilo (C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que

R₁₃ es H o alquilo (C₁-C₆); y

10 R₁₄ es

H,

alquilo (C₁-C₆);

cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),

15 alquilen (C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₀),

alquilen (C₁-C₄)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), o

alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆).

donde alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₄), heteroarilo (C₅-C₁₀),

20 heterocicloalquilo (C₃-C₈) o arilo (C₆-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que

R₁₃ es H, alquilo (C₁-C₆); y

25 R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈),

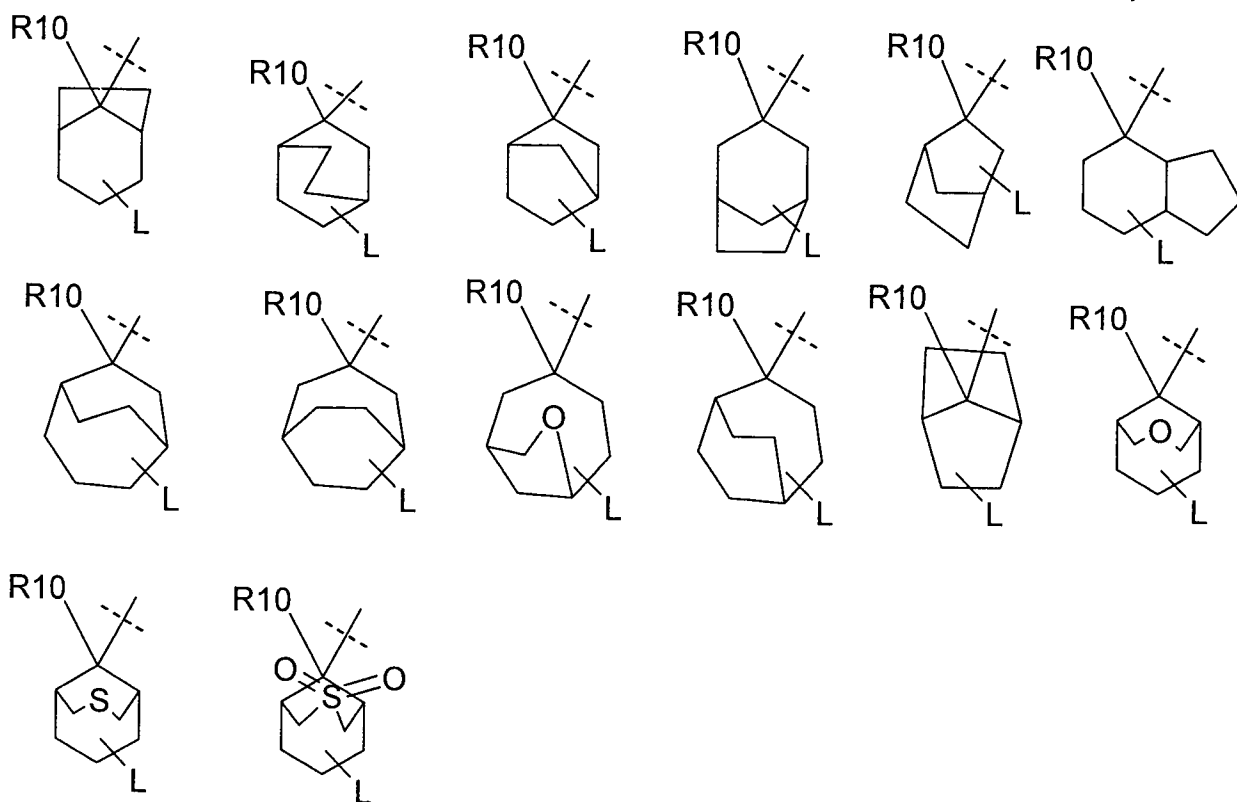
donde alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈) no están sustituidos o están sustituidos.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el que R₁₃ y R₁₄ son H.

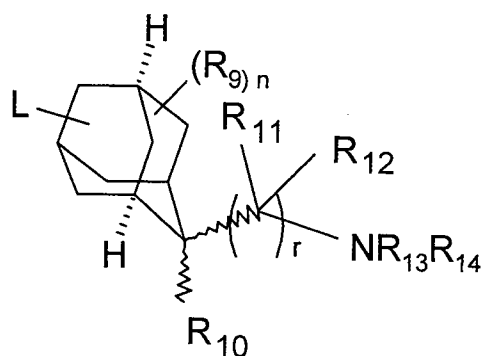
30

29. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 28, en el que R₆ está ausente, o el biciclo o el adamantano formado con R₆ se selecciona entre

312



o



5 que no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos por R_9 .

30. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 29, en el que R_6 está ausente.

10 31. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 30, en el que m es 2 y s es 2.

32. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 30, en el que m es 3 y s es 1.

33. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 32, en el que n es 0, 1 ó 2.
34. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 33, en el que n es 0.
35. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 34, en el que r es 1.
36. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 35, en el que L es $S(CH_2)_p$, $S(O)(CH_2)_p$ o $SO_2(CH_2)_p$.
37. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 35, en el que L es $NH(CH_2)_p$ o N-alquil (C_1-C_6)-(CH₂)_p.
38. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 35, en el que L es $O(CH_2)_p$.
39. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 38, en el que p es 0.
40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- 6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahydro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-propil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

- 6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, 314
- 6-[4-(1-amino-propil)-4-isopropoximetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-etil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 5 6-[4-(1-amino-propil)-4-ciclobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-propil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(amino-fenil-metil)-4-ciclopentil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-propil)-4-isobutil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 10 6-[4-(1-amino-propil)-4-bencil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona
- 6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-butil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-butil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
- 15 6-[4-(1-amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 20 6-[4-(1-amino-2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(amino-tiazol-2-il-metil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, o
- 6-[4-(amino-tiazol-5-il-metil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente
- 25 aceptables.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidropiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 30 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- cis-6-[4-(1-amino-butil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- cis-6-[4-(1-amino-butil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
- cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
- 35 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y

315

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-butil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-

10 isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

15 cis-6-[4-((S)-amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y

cis-6-[4-((R)-amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,

25 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-metoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

30 6-[4-(1-amino-propil)-4-etoxi-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(amino-fenil-metil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-butil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(amino-fenil-metil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

- cis-6-[4-(1-amino-3-metil-butil)-4-ciclopropilmetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-ciclohexil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4,4,4-trifluoro-butil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
5 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
10 cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-metil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etoximetil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-(4,4,4-trifluoro-butil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
15 cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-ciclopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
20 cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
25 cis-7-cloro-6-[4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-etil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-bencilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-7-cloro-6-[4-etil-4-(1-isobutilamino-propil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-butilamino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
30 6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-4-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-4-carbonitrilo,
35

318

- cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-isopropil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
5 6-[4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-etil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[3-(1-amino-propil)-3-propil-ciclopentoxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
6-[4-(1-amino-propil)-4-trifluorometil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
10 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- 15 cis-1-[4-(5,7-dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-etil-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-etil-4-(7-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-etil-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-etilamina,
20 cis-1-[4-(7-bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
cis-1-[4-(7-metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
cis-1-[4-(5-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-etil-ciclohexil]-etilamina,
cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-propil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina, y
[4-(1-amino-propil)-4-metil-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina,
25 y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables.

45. Un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44 para usar como medicamento.

30

46. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44 para producir un medicamento.

318

47. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44 para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, sida, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis o desarrollo y progresión de cánceres.

48. Uso de un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44, para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasma cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, restenosis de los vasos sanguíneos o desarrollo y progresión de cáncer.

49. Uso de un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44, para planteamientos curativos asociados con el tratamiento de células madre o células madre pluripotentes inducidas, mejora del reconocimiento para el tratamiento o la prevención de corazón fibroide, depresión, epilepsia, necrosis papilar renal, disfunción túbulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de los vasos o trastorno de lípidos.

50. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacológicamente aceptable, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 44, excipientes farmacéuticamente tolerados y vehículos y, en caso apropiado, aditivos adicionales y/u otros ingredientes activos.

- 10 útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la cinasa Rho y/o la fosforilación mediada por la cinasa Rho de la fosfatasa de miosina de cadena ligera , y a composiciones que contienen dichos compuestos.

000323

320

**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) **OLIVIER PLETTENBURG, KATRIN LORENZ, MATTHIAS LOEHN, JOHN WESTON, HEINZ-WERNER KLEEMANN**(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad (31) N° Prioridad (32) Fecha (33) País

08290605.8**24/06/2008****EP****61/153.145****17/02/2009****US**

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **30/12/2009**Fecha de presentación de la solicitud: **19/06/2009**N° publicación: **WO 2009/156099 A1**N° de solicitud **PCT/EP2009/004420**(34) Título: **ISOQUINOLINAS E ISOQUINOLINONAS 6-SUSTITUIDAS**

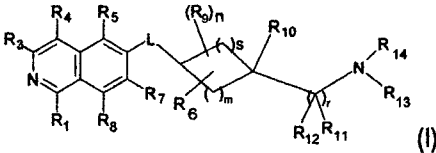
321

 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:	(51) int. Cl.:
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS
(30) Prioridad 31) N° Prioridad (32) Fecha (33) País	(72) Inventor(es) OLIVIER PLETTENBURG KATRIN LORENZ MATTHIAS LOEHN Y OTROS
08290605.8 61/153.145	(74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA
24/06/2008 17/02/2009	
EP US	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 30/12/2009
Fecha de presentación de la solicitud: 19/06/2009	N° publicación: WO 2009/156099 A1
N° de solicitud PCT/EP2009/004420	
(54) Titulo: ISOQUINOLINAS E ISOQUINOLINONAS 6-SUSTITUIDAS	

Reivindicación(es):

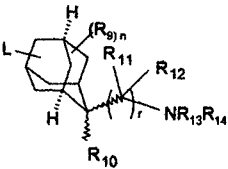
1. Un compuesto de la fórmula (I)



donde

- R₁ es H, OH o NH₂;
- R₃ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), OH, NH₂ o NHR';
- R₄ es H, halógeno, hidroxi, CN, alquilo (C₁-C₆), R' o alquilen (C₁-C₆)-R';
- R₅ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆) o R';
- R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), R' o SO₂-NH₂;
- R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);
- R₉ es
 - R',
 - OH,
 - halógeno,
 - alquilo (C₁-C₆);
 - O-alquilo (C₁-C₆),
 - alquilen (C₁-C₆)-R',
 - alquilenilo (C₂-C₆),
 - alquiniilo (C₂-C₆),
 - alquilen (C₁-C₆)-O-R',
 - alquilen (C₁-C₆)-CH[R']₂,
 - alquilen (C₁-C₆)-C(O)-R',
 - alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,
 - alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 - alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 - alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 - alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂;
 - alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 - COOH,
 - C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 - C(O)OR',
 - C(O)-alquilo (C₁-C₆),
 - C(O)R',

- C(O)NH₂,
- C(O)-NH-alquilenilo (C₂-C₆),
- C(O)-NH-alquiniilo (C₂-C₆),
- C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
- C(O)NHR',
- C(O)-NH-alquilenilo (C₁-C₆)-R',
- C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]R',
- C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
- C(O)-alquilen (C₁-C₆)-R', o
- C(O)O-alquilenilo (C₁-C₆)-R';
- R₆ está ausente;
- o es alquilenilo (C₁-C₄) unido al anillo cicloalquilo, en el que el alquilenilo (C₁-C₄) forma un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico,
- donde en el sistema de anillo bicíclico opcionalmente uno o dos átomos de carbono se reemplazan por un grupo independientemente seleccionado entre O, N-R₁₅, S, SO o SO₂;
- o, si m y s son 2, m es 3 y s es 1, o m es 4 y s es 0,
- R₆ es CH₂-CH-(CH₂)₂ que está unido con un CH₂ al anillo cicloalquilo y los otros dos CH₂ están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo cicloalquilo;
- y, si m es 3 y s es 3,
- R₆ son dos grupos metileno unidos a átomos de carbono diferentes del anillo cicloalquilo, donde los grupos metileno o el grupo CH₂-CH-(CH₂)₂ están unidos a átomos de carbono del anillo cicloalquilo de modo tal que forman un sistema de adamantano de la fórmula



donde L puede estar unido a cualquier átomo de carbono secundario o terciario y donde el sistema de anillo bicíclico o el sistema de adamantano no está sustituido o está opcionalmente sustituido por R₉.



Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	10 160326
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/004420
	Fecha inicio fase nacional	24/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

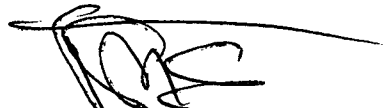
10 2227

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.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

10 FEB. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11