PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD INDUSTRIAL

OF QF

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

10-160331

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-160331-00000-0000
Fecha: 2010-12-21 15:27:56 Dep: 2020 DIR.NUEVAS CR
Tra: 111 PATENTE I Y II Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 417

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: **ISOQUINOLINAS E ISOQUINOLINONAS SUSTITUIDAS EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE LA RHO-QUINASA**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 217/24, A61K 31/472, A61P 9/00, A61P 27/00, A61P 25/00, A61P 37/00**

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

24-01-2011

52

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-160331- -00000-0000

Fecha: 2010-12-21 15:27:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

radicación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

OKO

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] 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. [X] 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/EP2009/004421** Fecha **19/06/2009**

Publicación Internacional No. **WO 2009/156100 A1** Fecha **30/12/2009**

(6) **Título (54)** **ISOQUINOLINAS E ISOQUINOLINONAS SUSTITUIDAS EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE LA RHO-QUINASA**

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 217/24, A61K 31/472, A61P 9/00, A61P 27/00, A61P 25/00, A61P 37/00

(8) **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	24/06/2008	08290606,6
US	17/02/2009	61/153,149

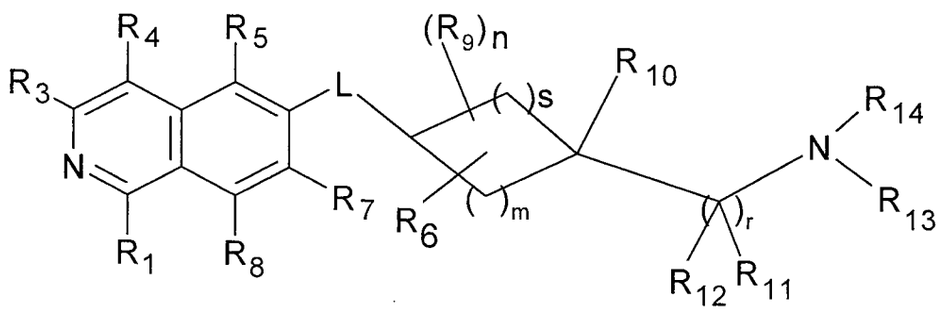
(9) **Comprobantes de pago Nos.** **10-101,426, 10,94,715 y 10-107,698** **Fecha** **Noviembre 29, Noviembre 8 y Diciembre 17 de 2010**

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

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] 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.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] 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.
- [X] 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.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA:

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

DIC. 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P20273

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

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **OLIVER PLETTENBURG**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

2. **KATRIN LORENZ**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

3. **JOHN WESTON**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

4. **MATTHIAS LOEHN**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

5. **HEINZ-WERNER KLEEMANN**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

6. **OLIVIER DUCLOS**
Sanofi-Aventis
Département Brevets
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCIA

7. **FRÉDÉRIC JEANNOT**
Sanofi-Aventis
Département Brevets
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176099-7

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,426
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-160331- -00000-0000
Fecha: 2010-12-21 15:27:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

xxxx C O N S I G N A C I O N xxxx

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062734387	387632453	29/11/2010	9,308,000.00

xxxx C O N C E P T O xxxx

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

CAJERO(A)

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-160331- -00000-0000
Fecha: 2010-12-21 15:27:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 94,715
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387632416	08/11/2010	13,764,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
37	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	962,000.00
		TOTAL : $	962,000.00

SON: NOVECIENTOS SESENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

000006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 107,698
FECHA : DICIEMBRE 17 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-160331- -00000-0000

Fecha: 2010-12-21 15:27:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387640245	17/12/2010	7,382,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	130,000.00
		TOTAL : $	130,000.00

SON: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

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 14day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

Como Notario Veintiséis 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

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

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

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

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas 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

Me H. POMMERY, Notaire Associé à PARIS
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
COUR D'APPEL

Como Notario Veintiséis del Círculo 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

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Maître POMBERY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS
6. le 20/12/06
7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de* PARIS
8. sous n° 17419O
9. Sceau : Mme TEPLIER
10. Signature :

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

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Jaime MERINO is (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 _____ 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 of 2007.

CERTIFICACIÓN

000008

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a)_____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. ***République française***
Le présent acte public
2. **a été signé par** Maître 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 :**

COUR D'APPEL DE PARIS

L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que le Royaume français [illegible]

Como Notario Veintiséis 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.

Como Notario Veintiséis 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
Español
L. 1706 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

b22036

Edgar Peixoto

SU FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 NOV 28 A 11:35

Bam

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Cuarto Notaría Veintiséis del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con el original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia
25 NOV 2001
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/156100 A1

000010

(51) International Patent Classification:
C07D 217/24 (2006.01) *A61P 27/00* (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/004421

(22) International Filing Date:
19 June 2009 (19.06.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08290606.6 24 June 2008 (24.06.2008) EP
61/153,149 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, Oliver** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **LORENZ, Katrin** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **WESTON, John** [GB/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **LOEHN, Matthias** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KLEEMANN, Heinz-Werner** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **DUCLOS, Olivier** [FR/FR]; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **JEANNOT, Frédéric** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevet, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agent: **LÖSCHNER, Thomas**; Sanofi-aventis Deutschland Gmbh, Patentabteilung, 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.

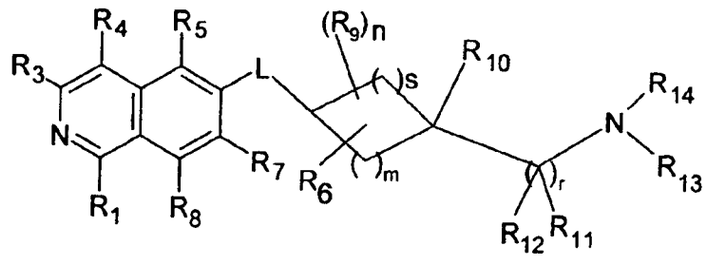
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, 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))*

WO 2009/156100 A1

(54) Title: SUBSTITUTED ISOQUINOLINES AND ISOQUINOLINONES AS RHO KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted isoquinoline and isoquinolinones 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.

SUBSTITUTED ISOQUINOLINES AND ISOQUINOLINONES AS RHO KINASE INHIBITORS

The present invention relates to substituted isoquinoline and isoquinolinones, 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. Pharmac. 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 intraoccular 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, artherosclerosis, 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 (Chitaley 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 (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. 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), and bone resorption (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. 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-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 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, such a compound is also useful for curative approaches associated with stem cell or induced pluripotent stem cell treatment, improvement of recognition or for treatment or prevention of depression, epilepsy, fibroid heart, 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 Heliobacter 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 $X-[(C_1-C_6)\text{alkylene})]_{0-1}-Y$ wherein X may be oxygen and Y may be an aryl or a heterocyclic group.

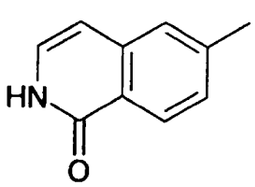
Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) disclose 6-benzyloxy-isoquinoline for the treatment of infections caused by Heliobacter pylori.

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 $(CHR_1)_m$-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 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 $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ wherein p may be zero, and R^{43} is e.g. a $(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl residue optionally substituted by $NR^{51}R^{52}$, wherein $R^{51}$and R^{52} may be hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl etc.; or R^{43} is a group R^{81} defined as a 4-6 membered unsaturated or saturated monocyclic heterocylic 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.

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 $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ wherein p may be zero, and R^{43} is e.g. a $(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl residue optionally substituted by $NR^{51}R^{52}$, wherein $R^{51}$and R^{52} may be hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl etc.; or R^{43} is a group R^{81} defined as a 4-6 membered unsaturated or saturated monocyclic heterocylic 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.

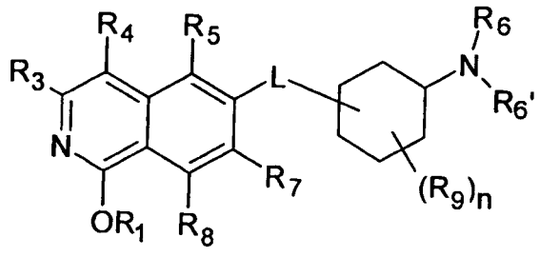
WO2003/053330 (Ube) generically describes isoquinolone derivatives of the formula



{aromatic ring} - C(R)(R)(NH_2)

as Rho-kinase inhibitors.

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



as Rho-Kinase inhibitors.

WO2008/077556 (Sanofi-Aventis) describes further 6-substituted isoquinoline and isoquinolone derivatives as Rho-Kinase inhibitors.

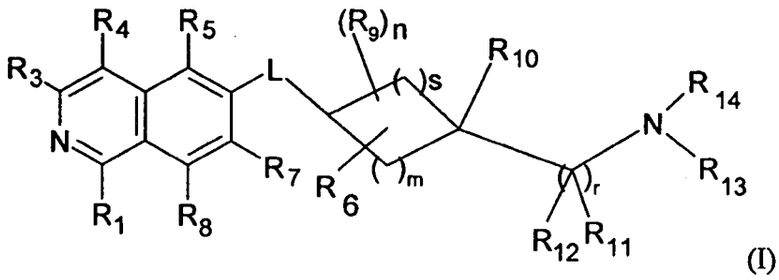
WO 2008/020081 (Organon) describes 6-substituted isoquinoline-1-one or isoquinoline 1-amine derivatives as Rho-kinase inhibitors.

Iwakubo et. al. (Bioorganic & Med. Chemistry Vol. 15, No. 1, 15. Nov. 2006, p. 350 - 364) describe a 5-substituted isoquinoline and indazol derived derivatives as Rho-kinase inhibitors.

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 inhibitor, Y-27632 only displays a 20-fold selectivity against Protein Kinase G.

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.

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



(I)

wherein

R_1 is H, OH or NH_2;

R_3 is H, halogen, CN, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, OH, NH_2, or NHR';

R_4 is H, halogen, hydroxy, CN, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, R', or $(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R';

R_5 is H, halogen, CN, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, or R';

R_7 is H, halogen, CN, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, R', or $SO_2\text{-}NH_2$;

R_8 is H, halogen or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

R_9 is

R',

OH,

halogen,

$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R',

$(C_2\text{-}C_6)$alkenyl,

$(C_2\text{-}C_6)$alkynyl,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-O-R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-CH[R']$_2$,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)-R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH_2,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH-R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]$_2$,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)N[R']$_2$;

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

COOH,

C(O)O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)OR'

C(O)$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)R',

C(O)NH_2,

C(O)-NH-$(C_2\text{-}C_6)$alkenyl,

C(O)-NH-$(C_2\text{-}C_6)$alkynyl,

C(O)NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)NHR',

C(O)-NH$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R',

C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]R'

C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]$_2$,

C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R', or

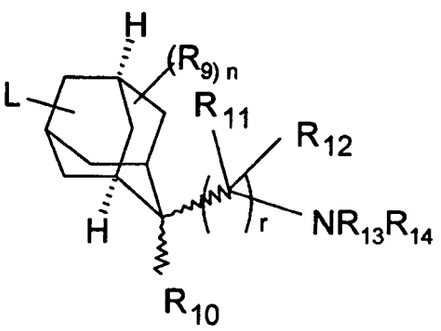
C(O)O$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R';

R_6 is absent;

or is one $(C_1\text{-}C_4)$alkylene bound to the cycloalkyl ring, in which the $(C_1\text{-}C_4)$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 atomes are replaced by a group independently selected from O, N-R_{15}, S, SO or SO_2;

or, if m and s are 2, m is 3 and s is 1, or m is 4 and s is 0,
R_6 is CH_2-CH-$(CH_2)_2$ which is bound with one CH_2 to the cycloalkyl ring and the two other CH_2 are bound to different carbon atoms of the cycloalkyl ring;
and, if m is 3 and s is 3,
R_6 are two methylene groups bound to different carbon atoms of the cycloalkyl ring, wherein the methylene groups or the CH_2-CH-$(CH_2)_2$ group are bound to carbon atoms of the cycloaalkyl 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 R_9.

R_{10} is
H,
(C_6-C_{10})aryl,
O-(C_6-C_{10})aryl,
O-(C_1-C_6)alkylene-(C_6-C_{10})aryl, or
(C_5-C_{10})heteroaryl, wherein (C_6-C_{10})aryl or (C_5-C_{10})heteroaryl are unsubstituted or substituted.

R_{11} is
H,

$(C_1$-$C_6)$alkyl,
$(C_1$-$C_6)$alkylene-R',
$(C_3$-$C_8)$cycloalkyl,
$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl,
$(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl,
$(C_6$-$C_{10})$aryl;
or R_{11} and R_{12} together with carbon atom to which they are attached form a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl or a $(C_3$-$C_8)$-heterocycloalkyl ring;

R_{12} is
$(C_1$-$C_6)$alkyl,
$(C_3$-$C_8)$cycloalkyl,
$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl,
$(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, or
$(C_6$-$C_{10})$aryl;
or R_{12} is H, provided that r = 2 and the other R_{12} is not H;

or R_{11} and R_{12} together with carbon atom to which they are attached form a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl or a $(C_3$-$C_8)$-heterocycloalkyl ring;

R_{13} and R_{14} are independently of each other
H,
R',
$(C_1$-$C_6)$alkyl,
$(C_1$-$C_6)$alkylene-R',
$(C_1$-$C_6)$alkylene-O-$(C_1$-$C_6)$alkyl,
$(C_1$-$C_6)$alkylene-O-R',
$(C_1$-$C_6)$alkylene-CH[R']$_2$,
$(C_1$-$C_6)$alkylene-C(O)-R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH_2,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH-R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]$_2$,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)N[R']$_2$,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)OR',

C(O)$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)R',

C(O)NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)NHR',

C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]R'

C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]$_2$,

C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R',

C(O)O$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R', or

R_{13} and R_{14}, together with the N-atom to which they are attached, form a $(C_3\text{-}C_8)$ heterocycloalkyl;

R_{15} is H or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

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

m is 1, 2, 3 or 4;

s is 0, 1, 2, or 3;

r is 1 or 2;

L is $O(CH_2)p$, $S(CH_2)p$, $S(O)(CH_2)p$, $SO_2(CH_2)p$, $NH(CH_2)p$, $N(C_1\text{-}C_6)alkyl\text{-}(CH_2)p$, $N(C_3\text{-}C_6)cycloalkyl\text{-}(CH_2)p$; or $N[(C_1\text{-}C_3)alkylene\text{-}R']\text{-}(CH_2)p$;

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

R' is
$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl,
$(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl,
$(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl,
$(C_6\text{-}C_{10})$aryl;

wherein in residues R_3 to R_{15} alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally substituted one or more times by 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 $C(O)N(CH_3)_2$;

wherein in residues R_3 to R_{15} cycloalkyl or heterocycloalkyl is unsubstituted or optionally substituted one or more times by $(C_1\text{-}C_6)$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 $C(O)N(CH_3)_2$;

wherein in residues R_3 to R_{15} alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally substituted one or more times by halogen;

wherein in residues R_3 to R_{15} $(C_6\text{-}C_{10})$aryl and $(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl are unsubstituted or optionally substituted one or more times by a group independently selected from halogen, OH, NO_2, N_3, CN, $C(O)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $C(O)\text{-}(C_6\text{-}C_{10})$aryl, COOH, $COO(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $CONH_2$, $CONH(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $CON[(C_1\text{-}C_6)alkyl]_2$, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)alkylene\text{-}NH(C_1\text{-}C_6)alkyl$, $(C_1\text{-}C_6)alkylene\text{-}N[(C_1\text{-}C_6)alkyl]_2$, $(C_2\text{-}C_6)$alkenyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyl, $O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $O\text{-}C(O)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl, PO_3H_2, SO_3H,

SO_2-NH_2, $SO_2NH(C_1$-$C_6)$alkyl, $SO_2N[(C_1$-$C_6)$alkyl$]_2$, S-$(C_1$-$C_6)$alkyl; SO-$(C_1$-$C_6)$alkyl, SO_2-$(C_1$-$C_6)$alkyl, SO_2-N=CH-$N[(C_1$-$C_6)$alkyl$]_2$, SF_5, $C(NH)(NH_2)$, NH_2, NH-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $N[(C_1$-$C_6)$alkyl$]_2$, NH-C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, NH-C(O)O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, NH-SO_2-$(C_1$-$C_6)$alkyl, NH-SO_2-$(C_6$-$C_{10})$aryl, NH-SO_2-$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, NH-SO_2-$(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, $N(C_1$-$C_6)$alkyl-C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $N(C_1$-$C_6)$alkyl-C(O)O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $N(C_1$-$C_6)$alkyl-C(O)-NH-$(C_1$-$C_6)$alkyl], $(C_6$-$C_{10})$aryl, $(C_1$-$C_6)$alkylene-$(C_6$-$C_{10})$aryl, O-$(C_6$-$C_{10})$aryl, O-$(C_1$-$C_6)$alkylene-$(C_6$-$C_{10})$aryl, $(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, $(C_1$-$C_6)$alkylene-$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $(C_1$-$C_6)$alkylene-$(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, O-$(C_1$-$C_6)$alkylene-$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, O-$(C_1$-$C_6)$alkylene-$(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, wherein said $(C_6$-$C_{10})$aryl, $(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl or $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl may be substituted one to three times by a group independently selected from halogen, OH, NO_2, CN, O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkyl, NH_2, $NH(C_1$-$C_6)$alkyl, $N[(C_1$-$C_6)$alkyl$]_2$, SO_2CH_3, COOH, C(O)O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $CONH_2$, $(C_1$-$C_6)$alkylene-O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkylene-O-$(C_6$-$C_{10})$aryl, or O-$(C_1$-$C_6)$alkylene-$(C_6$-$C_{10})$aryl; or

wherein $(C_6$-$C_{10})$aryl is vicinally substituted by a O-$(C_1$-$C_4)$alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to; and

wherein aryl substituents of $(C_6$-$C_{10})$aryl, $(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl or $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl groups may not be further substituted by an aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, or $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl containing group;

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

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 (C_1-C_2)alkyl, (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_6)alkyl and the corresposponding 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(C_1-C_6)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 -O-$(CF_2)_2$-O-.

The term $(C_2$-$C_6)$-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.

$(C_2$-$C_6)$-alkynyl groups are hydrocarbon residue 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-butynyl. The triple bonds may be both internal and terminal.

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

The term $(C_1$-$C_8)$heteroalkyl or the corresponding $(C_1$-$C_8)$heteroalkylene substituents are understood as $(C_1$-$C_8)$alkyl or $(C_1$-$C_8)$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 $(C_1$-$C_8)$heteroalkyl groups include -CH_2-O-CH_3, -CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_3, -CH_2-NH-CH_2-CH_3, -CH_2-N$(CH_2$-$CH_3)_2$ -CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3, -CH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3, -CH_2-O-$CH(CH_3)_2$, -CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3 or O-CH_2-CH_3.

$(C_3$-$C_8)$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 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.

A (C_6-C_{10})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 (C_6-C_{10})aryl group is phenyl.

(C_3-C_8)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 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.

Examples of (C_3-C_8)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, 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 (C_3-C_8)heterocycloalkyl group is morpholinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, oxetanyl or tetrahydropyranyl.

(C_5-C_{10})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, 3 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. (C_5-C_{10})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 (C_5-C_{10})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, imidazolinyl, 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 (C_5-C_{10})heteroaryl residues can occur on free carbon atoms or on nitrogen atoms.

Preferred examples of (C_5-C_{10})heteroaryl residues are benzofuryl, quinolinyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, triazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl and tetrazolyl.

A preferred (C_5-C_{10})heteroaryl is a (C_5-C_6)heteroaryl group. Preferred (C_5-C_6)heteroaryl residues are furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, triazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, and

pyridazinyl. Preferred examples of (C_5-C_6)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 R_3 to R_{15} (C_6-C_{10})aryl and (C_5-C_{10})heteroaryl residues are unsubstituted or, if not specified otherwise, optionally substituted one or more times, preferably one to three times, more preferably once, by a group independently selected from halogen, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-(C_1-C_6)alkyl, C(O)-(C_6-C_{10})aryl, COOH, COO(C_1-C_6)alkyl, $CONH_2$, CONH(C_1-C_6)alkyl, CON[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylene-NH(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylene-N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, O-(C_1-C_6)alkyl, O-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NH(C_1-C_6)alkyl, SO_2N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, S-(C_1-C_6)alkyl, SO-(C_1-C_6)alkyl, SO_2-(C_1-C_6)alkyl, SO_2-N=CH-N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, SF_5, C(NH)(NH_2), NH_2, NH-(C_1-C_6)alkyl, N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, NH-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, NH-C(O)O-(C_1-C_6)alkyl, NH-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, NH-SO_2-(C_6-C_{10})aryl, NH-SO_2-(C_5-C_{10})heteroaryl, NH-SO_2-(C_3-C_8)heterocycloalkyl, N(C_1-C_6)alkyl-C(O)-(C_1-C_6)alkyl, N(C_1-C_6)alkyl-C(O)O-(C_1-C_6)alkyl, N(C_1-C_6)alkyl-C(O)-NH-(C_1-C_6)alkyl], (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_6)alkylene-(C_6-C_{10})aryl, O-(C_6-C_{10})aryl, O-(C_1-C_6)alkylene-(C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_{10})heteroaryl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl, (C_1-C_6)alkylene-(C_5-C_{10})heteroaryl, (C_1-C_6)alkylene-(C_3-C_8)heterocycloalkyl, O-(C_1-C_6)alkylene-(C_5-C_{10})heteroaryl, O-(C_1-C_6)alkylene-(C_3-C_8)heterocycloalkyl, wherein said (C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_{10})heteroaryl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl or (C_3-C_8)cycloalkyl may be substituted one to three times by a group independently selected from halogen, OH, NO_2, CN, O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl, NH_2, NH(C_1-C_6)alkyl, N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, SO_2CH_3, COOH, C(O)O-(C_1-C_6)alkyl, $CONH_2$,

$(C_1$-$C_6)$alkylene-O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkylene-O-$(C_6$-$C_{10})$aryl, or O-$(C_1$-$C_6)$alkylene-$(C_6$-$C_{10})$aryl; or

wherein $(C_6$-$C_{10})$aryl is vicinally substituted by a O-$(C_1$-$C_4)$alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to; and

wherein aryl substituents of $(C_6$-$C_{10})$aryl, $(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl or $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl groups may not be further substituted by an aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, or $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl containing group.

Preferred substituents for $(C_6$-$C_{10})$aryl and $(C_5$-$C_{10})$heteroaryl groups are OH, $(C_1$-$C_4)$alkyl, O-$(C_1$-$C_4)$alkyl, O-phenyl, phenyl, C(O)O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, C(O)OH, C(O)-$(C_1$-$C_4)$alkyl, halogen, NO_2, SO_2NH_2, CN, SO_2-$(C_1$-$C_4)$alkyl, SO_2-N=CH-N$[(C_1$-$C_6)$alkyl$]_2$, NH-SO_2-$(C_1$-$C_4)$alkyl, NH_2, NH-C(O)-$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_1$-$C_4)$alkyl-OH, C(O)N$[(C_1$-$C_4)$alkyl$]_2$, C(O)NH$(C_1$-$C_6)$alkyl, $C(O)NH_2$, N$[(C_1$-$C_4)$alkyl$]_2$, $(C_1$-$C_4)$alkylene-N$[(C_1$-$C_4)$alkyl$]_2$, $(C_1$-$C_4)$alkylene-O-$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_5$-$C_6)$heteroaryl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, $(C_1$-$C_4)$alkylene-$(C_6$-$C_{10})$aryl, wherein the $(C_6$-$C_{10})$aryl may be further substituted one to three times, preferably once, by halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, O-$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkylene-O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_6$-$C_{10})$aryl, O-$(C_1$-$C_6)$alkylene-$(C_6$-$C_{10})$aryl, or may be vicinally substituted by a O-$(C_1$-$C_4)$alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to.

More preferred substituents for $(C_6$-$C_{10})$aryl and $(C_5$-$C_{10})$heteroaryl are OH, halogen, CN, phenyl, O-phenyl, NH-C(O)-$(C_1$-$C_4)$alkyl, C(O)-$(C_1$-$C_4)$alkyl, C(O)-O$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkyl, O-$(C_1$-$C_4)$alkyl, $CONH_2$, SO_2-NH_2, SO_2-$(C_1$-$C_4)$alkyl or SO_2-N=CH-N$[(C_1$-$C_4)$alkyl$]_2$, $(C_1$-$C_4)$alkylene-phenyl, $(C_1$-$C_4)$alkylene-O-$(C_1$-$C_4)$alkyl or $(C_5$-

C_6)heteroaryl, wherein the phenyl is unsubstituted or optionally substituted one to three times, preferably once, by OH, halogen, (C_1-C_4)alkyl or O-(C_1-C_4)alkyl.
Even more preferred substituents for (C_6-C_{10})aryl and (C_5-C_{10})heteroaryl are OH, halogen, CN, phenyl, O-phenyl, NH-C(O)-(C_1-C_4)alkyl especially NH-C(O)-CH_3, C(O)-(C_1-C_4)alkyl especially C(O)-CH_3, C(O)-O(C_1-C_4)alkyl especially C(O)-OCH_3, (C_1-C_4)alkyl especially CH_3 or CF_3, O-(C_1-C_4)alkyl especially O-CH_3, $CONH_2$, SO_2-NH_2, SO_2-(C_1-C_4)alkyl especially SO_2-CH_3 or SO_2-CF_3; or SO_2-N=CH-N[(C_1-C_4)alkyl]$_2$ especially SO_2-N=CH-N[$(CH_3)_2$,
wherein the phenyl is unsubstituted or optionally substituted one to three times, preferably once, by OH, halogen, (C_1-C_4)alkyl or O-(C_1-C_4)alkyl.

More especially preferred substituents for (C_6-C_{10})aryl and (C_5-C_{10})heteroaryl groups are OH, CN, (C_1-C_4)alkyl especially CH_3 or CF_3, O(C_1-C_4)alkyl especially O-CH_3, halogen or phenyl, wherein the phenyl may be further substituted one to three times, preferably once, by OH, halogen, (C_1-C_4)alkyl especially CH_3 or CF_3, or O-(C_1-C_4)alkyl especially O-CH_3.

Most preferred substituents for (C_6-C_{10})aryl and (C_5-C_{10})heteroaryl groups are OH, CN, halogen, (C_1-C_4)alkyl especially CH_3 or CF_3, O(C_1-C_4)alkyl especially O-CH_3, 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.

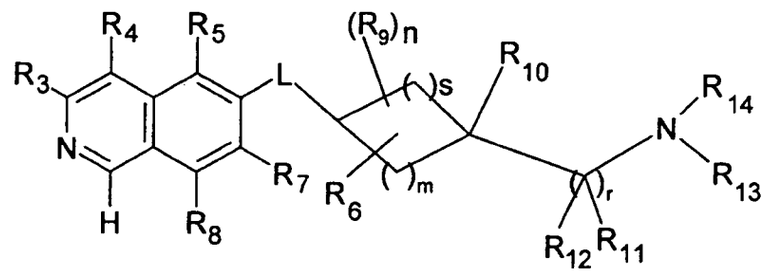
In residues R_3 to R_{15} alkyl or alkylene is unsubstituted or, if not specified otherwise, optionally substituted one or more times by a group selected independently from OH, OCH_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$ or $C(O)N(CH_3)_2$. If substituted, the number 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 $C(O)N(CH_3)_2$. 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 cycloalkyl or heterocycloalkyl in R_3 to R_9 are not substituted. In a further embodiment cycloalkyl or heterocycloalkyl in R_3 to R_{15} are not substituted. In a preferred embodiment a heterocycloalkyl is not substituted. In another embodiment cycloalkyl is not substituted.

The general and preferred substituents of (C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_{10})heteroaryl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl and (C_3-C_8)cycloalkyl groups as defined before may be combined with the general and preferred definitions of 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 and L as described in the following embodiments of a compound of formula (I).

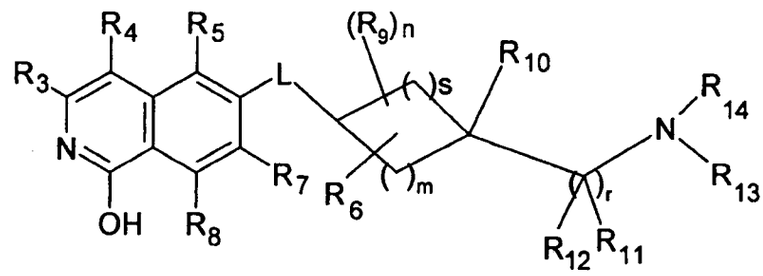
The following embodiments of a compound of formula (I) do further characterize and are part of the present invention.

In one embodiment of a compound of formula (I) R_1 is H and the compound is characterized by the formula (II)



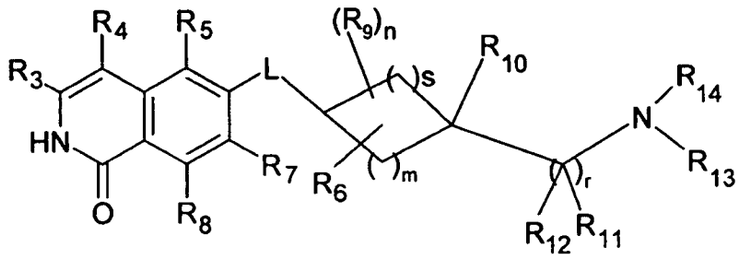
(II)

In another embodiment of the present invention R_1 is OH and the compound is characterized by the formula (IIIa)



(IIIa)

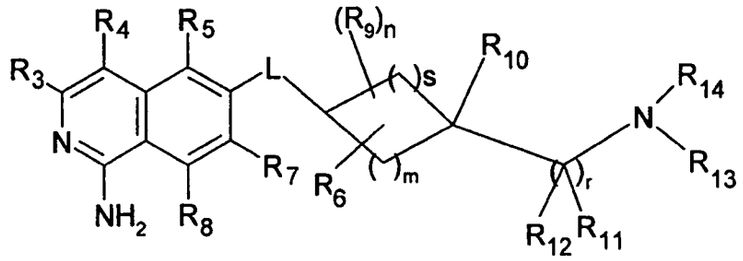
The isoquinoline derivative of formula (I), wherein R_1 is OH, includes the corresponding tautomeric 1-isoquinolone derivative which is characterized by the formula (IIIb)



(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 (IV)



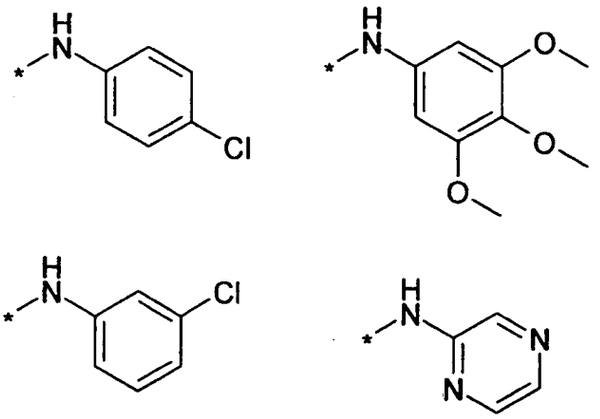
(IV)

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.

In one embodiment R_3 is preferably H, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, or NHR'. In another more preferred embodiment R_3 is H, halogen, unsubstituted or substituted NH-$(C_5\text{-}C_6)$heteroaryl, unsubstituted or substituted NH-$(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl or unsubstituted or substituted NH-phenyl. In a even more preferred embodiment R_3 is

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.

In a preferred embodiment R_4 is H, halogen, (C_1-C_6)alkyl, or (C_1-C_2)-alkylene-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)-alkylene-phenyl, preferably unsubstituted (C_1-C_4)alkyl or (C_1-C_2)-alkylene-phenyl. Even more preferred R_4 is H or halogen, with H being most preferred.

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, substituted or unsubstituted (C_3-C_8)cycloalkyl or unsubstituted or substituted (C_5-C_{10})heteroaryl. (C_6-C_{10})aryl is preferably phenyl. 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 (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_8)cycloalkyl or (C_5-C_{10})heteroaryl are unsubstituted. In an even more preferred embodiment R_5 is H, halogen, methyl, ethyl, phenyl, thienyl, or pyridyl, more specifically H, halogen, methyl, or ethyl. Most preferred R_5 is H.

In a preferred embodiment R_7 is H, halogen, nitrile, unsubstituted or substituted (C_1-C_6)alkyl, unsubstituted or substituted O-(C_1-C_6)alkyl, or unsubstituted or substituted R'. In a more preferred embodiment R_7 is H, halogen, nitrile, unsubstituted or substituted (C_1-C_4)alkyl, unsubstituted or substituted O-(C_1-C_4)alkyl, unsubstituted or substituted phenyl, unsubstituted or substituted (C_5-C_6)heteroaryl, or unsubstituted or substituted (C_3-C_6)cycloalkyl. Preferably, alkyl, phenyl or (C_5-C_6)heteroaryl are unsubstituted.

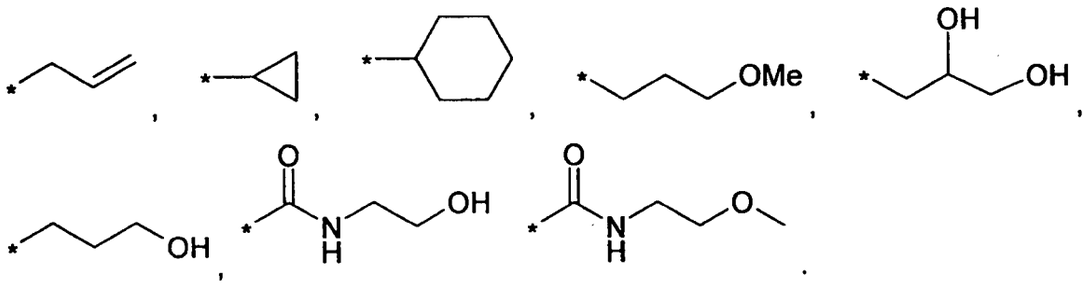
In an even more preferred embodiment R_7 is H, fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, methoxy, phenyl, nitrile, cyclopropyl, or thienyl. More preferably R_7 is H, fluoro, chloro, bromo, methyl or methoxy, in particular H, methyl or chloro. Most preferred R_7 is chloro.

In a preferred embodiment R_8 is H, Cl, F, methyl or ethyl. In a more preferred embodiment R_8 is H.

In a preferred embodiment R_9 is R', OH, halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylene-R', (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkylene-C(O)NH-R', (C_1-C_6)alkylene-C(O)NH-(C_1-C_6)alkyl, COOH, $CONH_2$, C(O)NH-(C_1-C_6)alkyl, C(O)NHR', C(O)-NH-(C_1-C_6)alkynyl, C(O)-NH(C_1-C_6)alkylene-R', or C(O)N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$; wherein alkyl, alkylene and R' are unsubstituted or substituted. In a more preferred embodiment R_9 is OH, halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylene-R', (C_2-C_6)alkenyl, COOH, $CONH_2$, C(O)NH-(C_1-C_6)alkyl, C(O)NHR', or C(O)N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, wherein alkyl, alkylene and R' are unsubstituted or substituted. More preferably R_9 is OH, halogen, (C_1-C_6)alkyl, COOH, $CONH_2$, or O-CH_3, wherein alkyl is unsubstituted or substituted. In an even more preferred embodiment R_9 is unsubstituted or substituted (C_1-C_6)alkyl, preferably R_9 is unsubstituted (C_1-C_6)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

H,

$(C_6\text{-}C_{10})$aryl,

O-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl,

O-$(C_1\text{-}C_2)$alkylene-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl, or

$(C_5\text{-}C_6)$heteroaryl,

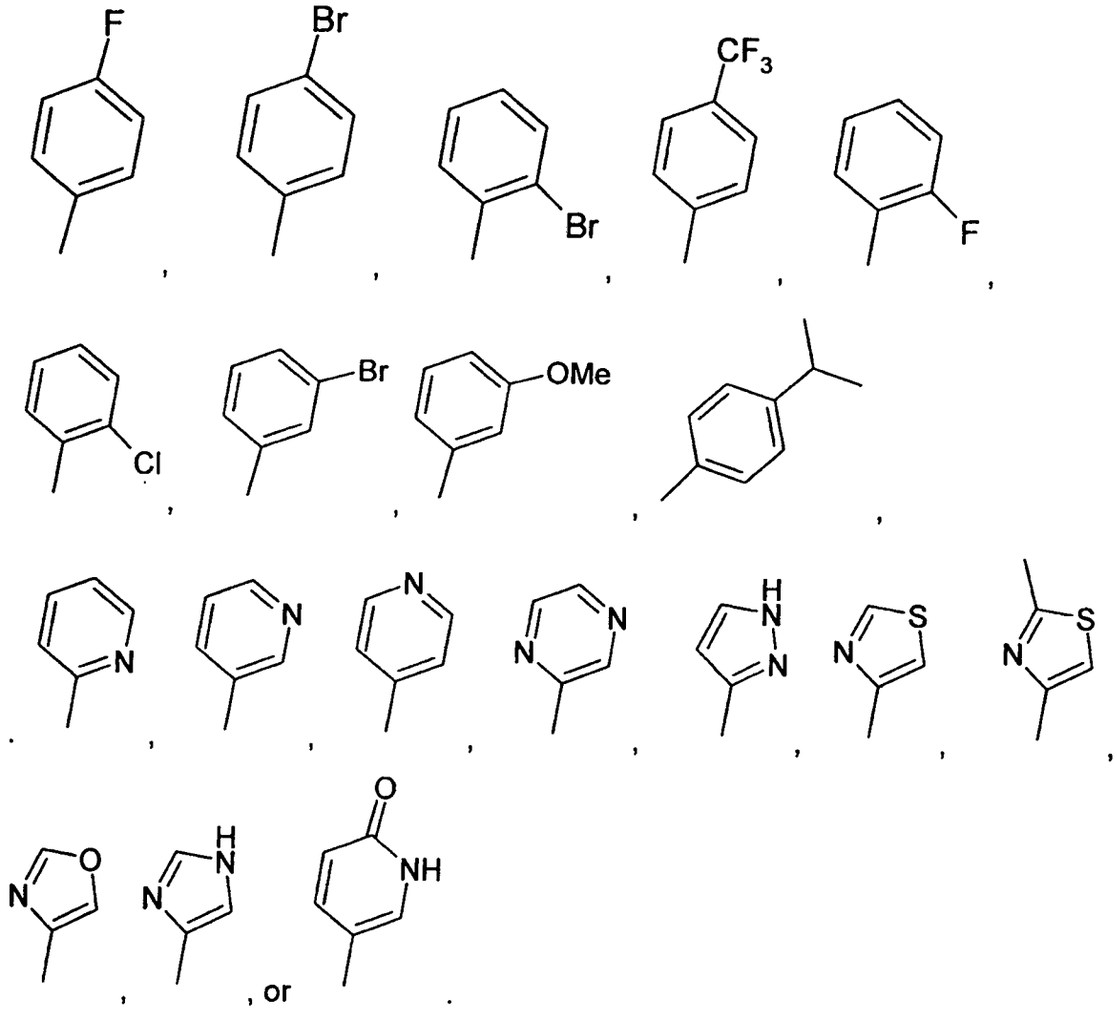
wherein $(C_6\text{-}C_{10})$aryl or $(C_5\text{-}C_6)$heteroaryl are unsubstituted or substituted. Preferably $(C_6\text{-}C_{10})$aryl is phenyl.

In a more preferred embodiment R_{10} is H, phenyl, O-phenyl, or $(C_5\text{-}C_6)$heteroaryl, wherein phenyl or $(C_5\text{-}C_6)$heteroaryl is unsubstituted or substituted.

In a more preferred embodiment R_{10} is H or phenyl optionally substituted 1, 2 or 3 times, preferably once, by a group independently selected from $C(O)NH_2$, OH, CN, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or optionally substituted once or more by halogen.

In an even more preferred embodiment R_{10} is H or phenyl optionally substituted independently by a group selected from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, F, Cl, Br, OMe or CF_3.

In a most preferred embodiment R_{10} is H. In still another most preferred embodiment R_{10} is phenyl. Examples for embodiments of R_{10} residues are



In a preferred embodiment R_{11} is

H,

$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, or

$(C_5\text{-}C_6)$heteroaryl, preferably H or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, wherein $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, or $(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl are unsubstituted or substituted, preferably unsubstituted.

In a more preferred embodiment R_{11} is H or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, wherein $(C_1\text{-}C_6)$alkyl is unsubstituted or substituted, preferably unsubstituted. Even more preferred R_{11} is H or methyl. Most preferably R_{11} is H.

In a preferred embodiment R_{12} is

$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, wherein optionally one or more hydrogen are substituted by fluoro;

$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl,

$(C_5\text{-}C_6)$heteroaryl, or

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

In a preferred embodiment R_{12} is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, cyclopropyl, trifluoromethyl, thiazolyl or phenyl unsubstituted or substituted by $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or halogen. More preferred, R_{12} is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, cyclopropyl, or is phenyl optionally substituted by methyl or halogen.

In another embodiment R_{10} is H, R_{11} is H and R_{12} is phenyl optionally substituted 1, 2 or 3 times, preferably once, by a group independently selected from halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or optionally substituted once or more by halogen.

In another embodiment R_{10} is phenyl optionally substituted 1, 2 or 3 times, preferably once, by a group independently selected from halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or optionally substituted once or more by halogen; R_{11} is H and R_{12} is unsubstituted $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, wherein in the alkyl optionally one or more hydrogen are substituted by fluoro; $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, or phenyl.

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

In a further embodiment R_{11} and R_{12}, together with the carbon atom to which they are attached, form a $(C_3\text{-}C_8)$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.

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

H,

R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-O-R',

C(O)$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)R',

C(O)$(C_1\text{-}C_6)$alkyene-R',

C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]$_2$, wherein

R', $(C_1\text{-}C_6)$alkyl and $(C_1\text{-}C_6)$alkylene are unsubstituted or substituted.

In a further embodiment R_{13} and R_{14}, together with the N-atom to which they are attached, form a $(C_3\text{-}C_8)$-heterocycloalkyl ring, which is unsubstituted or substituted. Preferably, a $(C_3\text{-}C_8)$-heterocycloalkyl is unsubstituted.

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

H,

(C_1-C_6)alkyl,

(C_3-C_8)cycloalkyl,

(C_1-C_4)alkylene-(C_3-C_8)cycloalkyl,

(C_1-C_4)alkylene-(C_5-C_{10})heteroaryl,

(C_1-C_4)alkylene-(C_3-C_8)heterocycloalkyl,

(C_1-C_4)alkylene-(C_6-C_{10})aryl,

(C_1-C_4)alkylene-O-(C_1-C_6)alkyl,

C(O)(C_1-C_6)alkyl, or

R_{13} and R_{14}, together with the N-atom to which they are attached, form a (C_3-C_8) heterocycloalkyl group,

wherein (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_4)alkylene, (C_5-C_{10})heteroaryl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl are unsubstituted or substituted.

Preferably the formed heterocyclyl group in R_{13} and R_{14} is morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl or piperazinyl. More preferably the heterocyclyl group is morpholinyl or piperazinyl.

In a more preferred embodiment of a compound of formula (I)

R_{13} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, or (C_1-C_4)alkylene-(C_3-C_8)cycloalkyl; and

R_{14} is

H,

(C_1-C_6)alkyl,

(C_3-C_8)cycloalkyl,

(C_1-C_4)alkylene-(C_3-C_8)cycloalkyl,

(C_1-C_4)alkylene-(C_5-C_{10})heteroaryl,

(C_1-C_4)alkylene-(C_3-C_8)heterocycloalkyl,

$C_1-C_4)$alkylene-(C_6-C_{10})aryl,

(C_1-C_4)alkylene-O-(C_1-C_6)alkyl, or

C(O)(C_1-C_6)alkyl.

wherein (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_4)alkylene, (C_3-C_8)heterocycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl are unsubstituted or substituted.

In an even more preferred embodiment of a compound of formula (I)

R_{13} is H or (C_1-C_6)alkyl; and

R_{14} is

H,

(C_1-C_6)alkyl,

(C_3-C_8)cycloalkyl,

(C_1-C_4)alkylene-(C_3-C_8)cycloalkyl,

(C_1-C_4)alkylene-(C_5-C_{10})heteroaryl,

(C_1-C_4)alkylene-(C_3-C_8)heterocycloalkyl,

(C_1-C4)alkylene-(C_6-C_{10})aryl, or

(C_1-C_4)alkylene-O-(C_1-C_6)alkyl.

wherein (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_4)alkylene, (C_3-C_8)heterocycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl are unsubstituted or substituted.

More preferrably R_{13} is H, (C_1-C_6)alkyl and

R_{14} is H, (C_1-C_6)alkyl or (C_3-C_8)cycloalkyl, wherein (C_1-C_6)alkyl or (C_3-C_8)cycloalkyl are unsubstituted or substituted, preferably unsubstituted.

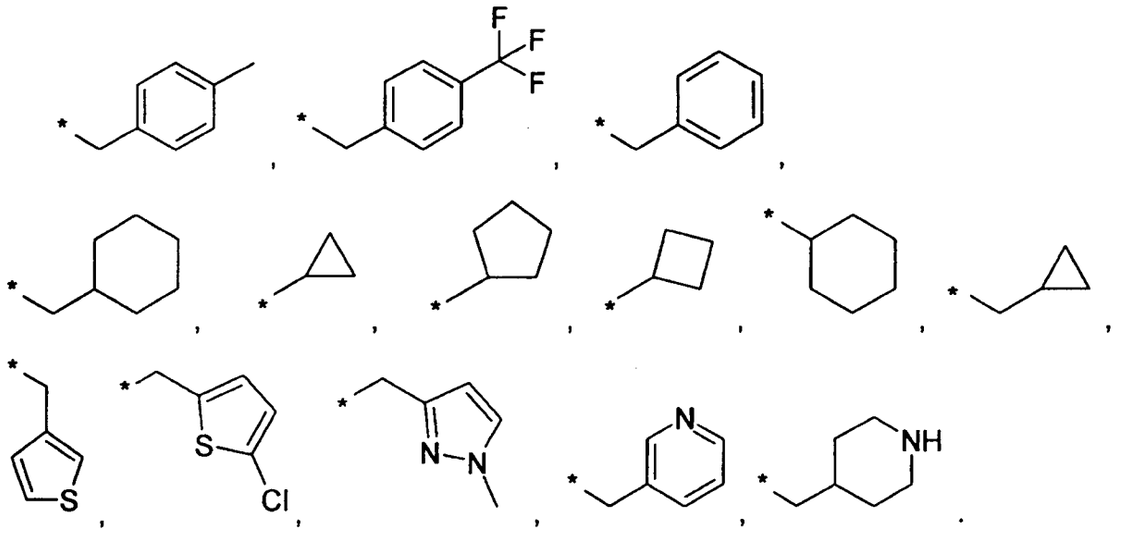
In a further embodiment R_{13} is H and

R_{14} is H, (C_1-C_6)alkyl or (C_3-C_8)cycloalkyl

wherein (C_1-C_6)alkyl or (C_3-C_8)cycloalkyl are unsubstituted.

Most preferred R_{13} and R_{14} are H.

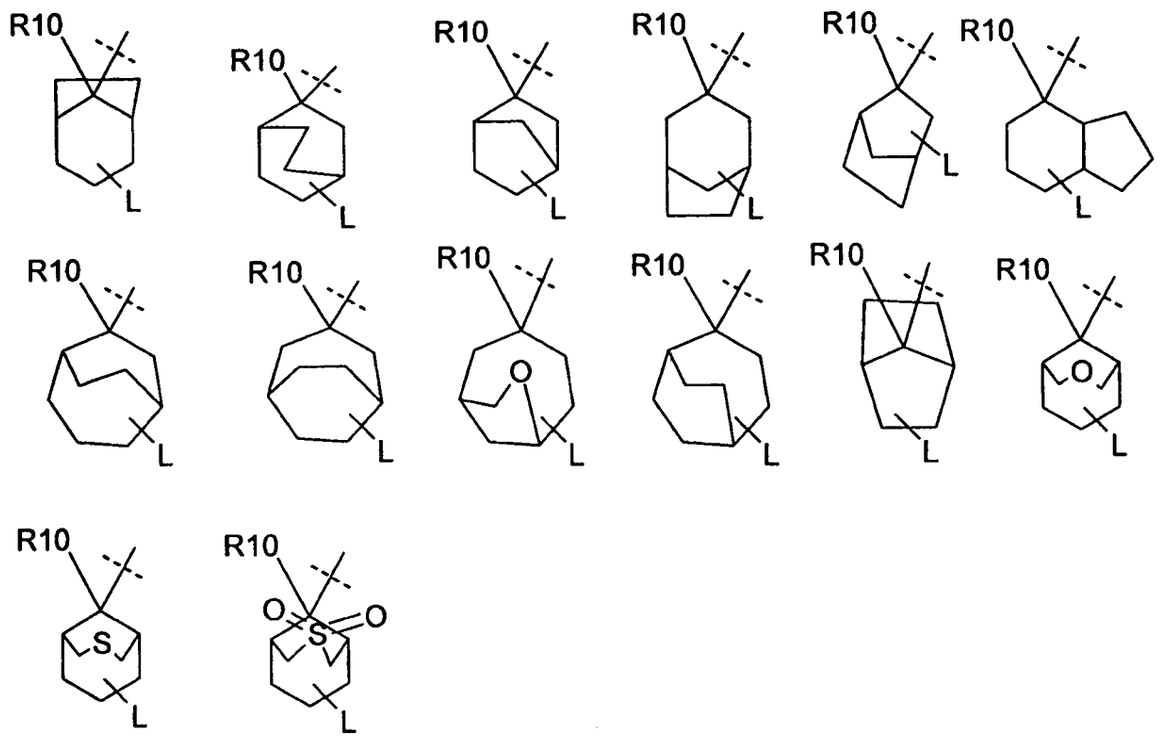
As examples for the before mentioned embodiments, R_{13} or R_{14} are, independently from each other, hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 3-methyl-butyl, 2-methyl-propyl, butyl, pentyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl or a substituent selected from the group consisting of



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

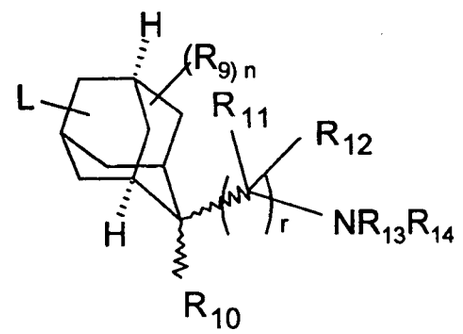
In one embodiment R_{15} is H or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, which is unsubstituted or optionally substituted, more preferably R_{15} is H or $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, most preferably H. Preferably, the alkyl is unsubstituted.

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



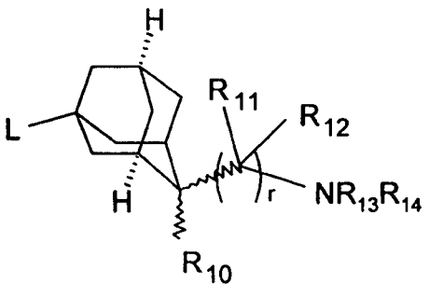
(the bond with the dotted line indicates the position of the $-(CR_{11}R_{12})_rNR_{13}R_{14}$ residue)

or

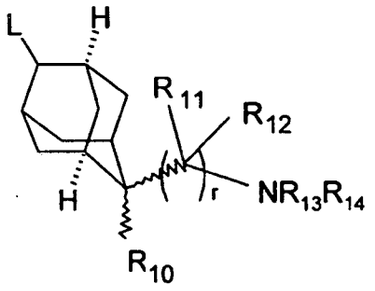


which is unsubstituted or optionally substituted by R_9. In a preferred embodiment the bicyclus or adamantane is unsubstituted (n is 0) or is substituted once (n = 1).

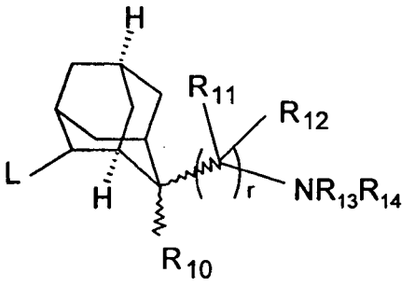
Preferably the unsubstituted or substituted adamantane has the following structure



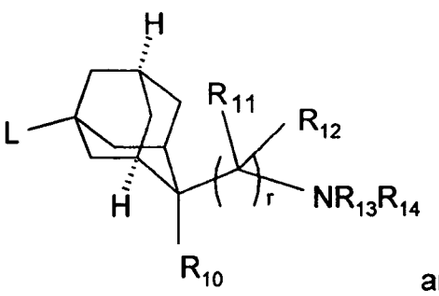
or



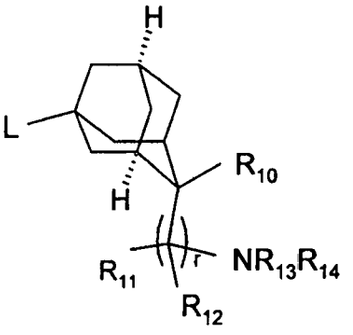
or



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



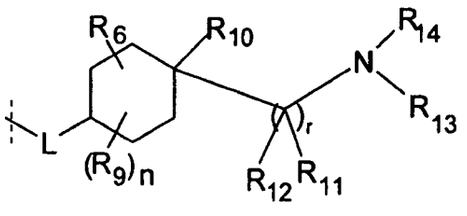
and



are included.

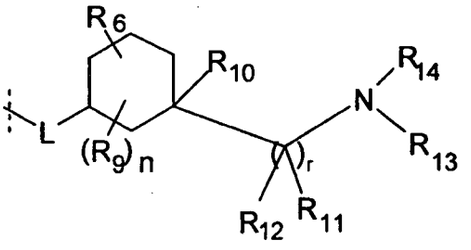
In one embodiment of a compound of formula (I) R_6 is absent, i.e. no bicyclus or adamantane is formed.

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



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

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.

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 $NH(CH_2)p$, $N[(C_1\text{-}C_6)alkyl](CH_2)p$, $N[(C_3\text{-}C_6)cycloalkyl](CH_2)p$, $N[(C_1\text{-}C_3)alkylene\text{-}aryl](CH_2)p$ or $N[(C_1\text{-}C_3)alkylene\text{-}(C_5\text{-}C_6)heteroaryl](CH_2)p$ with $NH(CH_2)p$, $N(C_1\text{-}C_6)alkyl\text{-}(CH_2)p$ being more preferred. A preferred $N(C_1\text{-}C_6)alkyl$ is $N(C_1\text{-}C_4)alkyl$, more preferably NCH_3 or 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) selected from the group consisting of

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

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

6-{[4-(1-aminopropyl)-4-phenylcyclohexyl]oxy}-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,

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

6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

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

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

6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-phenyl-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-(4-[amino(cyclopropyl)methyl]-4-phenyl-cyclohexyl}oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-isopropyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy)-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, or
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one;
their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

In a further embodiment a compound of formula (I) is selected from the group consisting of
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-on,
cis-6-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-{[4-(1-aminopropyl)-4-phenylcyclohexyl]oxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-amino-propyl)-4-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amin-propyl)-4-(4-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

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

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

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

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

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

cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

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

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy)-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

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

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

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

trans-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-phenyl-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

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

cis-6-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-4-(2-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-phenyl-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-(4-[amino(cyclopropyl)methyl]-4-phenyl-cyclo-hexyl}oxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-isopropyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
and their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

In a further embodiment a compound of formula (I) is selected from the group of
trans-6-[4-((S)-Amino-phenyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-((R)-Amino-phenyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-1-Amino-ethyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-ethyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[(S)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[(R)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
and
cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
their tautomeric forms and/or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In a further embodiment a compound of formula (I) is selected from the group consisting of
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-pyridin-2-yl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-o-tolyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-ethoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy-4-methyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H isoquinolin-1-one
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-trifluoro-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-5-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-5,7-dimethyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

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

cis-4-[1-(1-Amino-propyl)-4-(7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-benzonitrile,

cis-3- [1-(1-Amino-propyl)-4-(7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]benzonitrile,

6-[cis-4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methanesulfonyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[(1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propyl)-5-phenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-[(1R,4R,5R)-5-(1-Amino-propyl)-5-phenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

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

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

cis-7-Methyl-6-[4-(1-propylamino-propyl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one,

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

cis-7-Chloro-6-[4-(1-isobutylamino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one,

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

cis-7-Chloro-6-{4-[1-(cyclopropylmethyl-amino)-propyl]-4-phenyl-cyclohexyloxy}-2H-isoquinolin-1-one,

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

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

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

cis-6-[4-(1-Amino-3-methoxy-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[3-(1-Amino-propyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-cyclobutyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and
6-[3-(1-Amino-propyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-cyclopentyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
and their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

In a further embodiment a compound of formula (I) is selected from the group consisting of
cis-1-[4-(7-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-(3,5-Difluoro-phenyl)-4-(5,7-dimethyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-(3,5-Difluoro-phenyl)-4-(7-fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-(3,4-Difluoro-phenyl)-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(5-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(5,7-Dimethyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Fluoro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(5-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Methyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-isoquinolin-1-ylamine,
[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-isoquinolin-6-yl-amine, and
1-Amino-[4-(1-amino-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-isoquinolin-6-yl-amine,
and their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

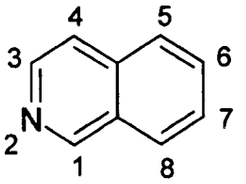
In a further embodiment the present invention relates to a compound of formula (I) selected from the group consisting of
6-[4-(1-Amino-1-phenyl-ethyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[Amino-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(Amino-p-tolyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, or
6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

In a further embodiment a compound of formula (I) is selected from the group consisting of
6-{4-[1-Amino-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[1-Amino-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[1-Amino-1-cyclopentyl-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[1-Amino-1-ethyl-propyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[1-Amino-1-cyclopropyl-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[1-Amino-1-n-propyl-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one , and
6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

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.

Isoquinoline substitution pattern is numbered according to IUPAC rules:



The term isoquinolone and isoquinolinone are used synonymously.
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.

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. 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.

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.

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 pharmaceutically acceptable salts and/or their prodrugs 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 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-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.

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 curative approaches associated with stem cell or induced pluripotent stem cell treatment, improvement of recognition or for treatment or prevention of depression, epilepsy, fibroid heart, renal papillary necrosis, tubulo-interstitial dysfunction, multiple sclerosis, vessel stenosis for example carotid stenosis or lipid disorders.

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).
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 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.

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 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, 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 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.

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, 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.

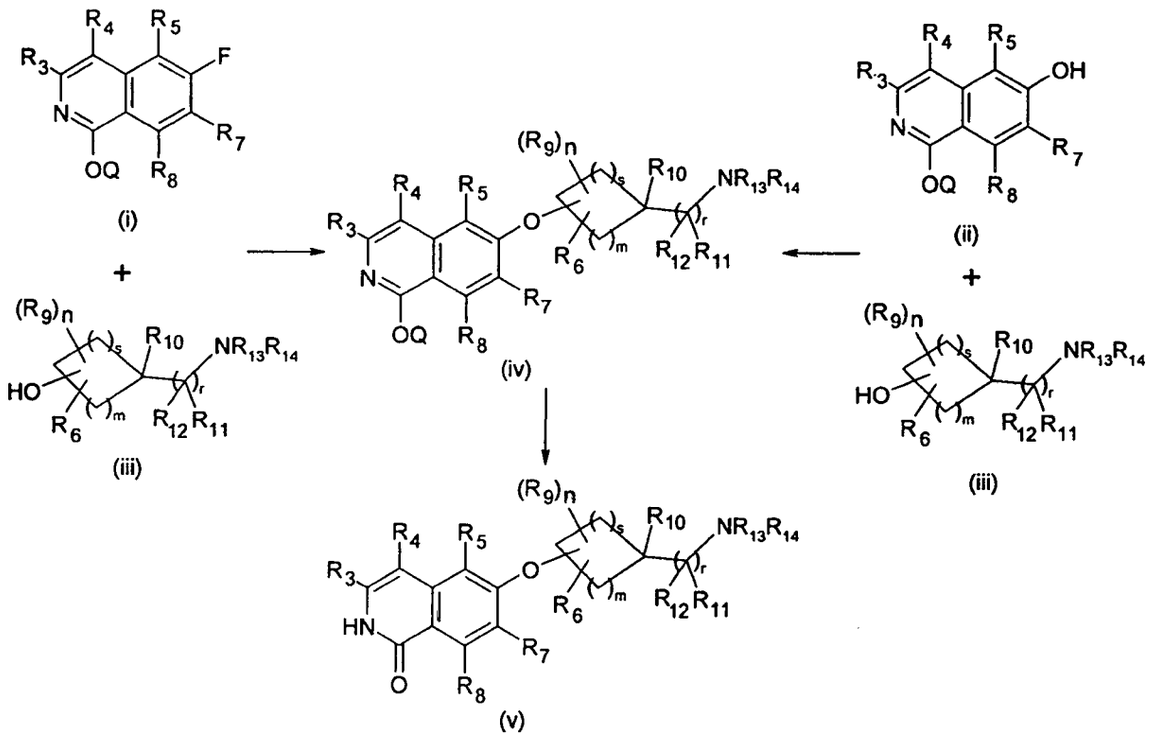
Compounds of formula (I) may be made in the following manner:

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 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 corresponding 1-chloro derivative by a chlorinating agent like phosphorous oxy chloride, 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 corresponding 1-alkoxy derivative by reacting it with a suitable chloroformiate 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 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 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 R_3, R_4, R_5, R_7, and/or R_8 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 halogenation like bromination or chlorination and subsequent replacement of said halogen by methods well precedented 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 (v) with L=O 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.



Scheme 1

6-Fluoro-isoquinolones (i), for example substituted by R_3, R_4, R_5, R_7, and/or R_8 being for instance independently from each other substituents like hydrogen, alkyl, alkoxy or halide, can be reacted with suitable R_{13} / R_{14} substituted amino alcohols wherein R_{13} / R_{14} 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

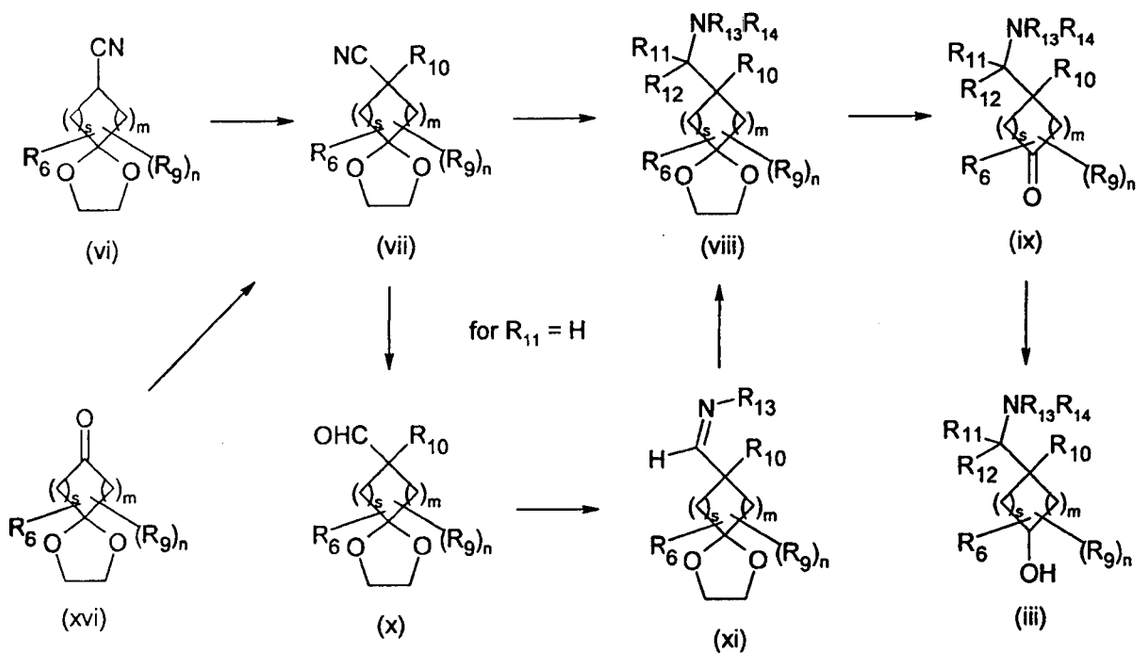
using triphenylphosphine and dialkylazodicarboxylates such as diethylazodicarboxylate or diisopropylazodicarboxylate in a suitable solvent like tetrahydrofuran, or toluene. The products like (iv) obtained via these methods can then either be liberated to give compounds of type (v) or, if a suitable amino 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 by 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.

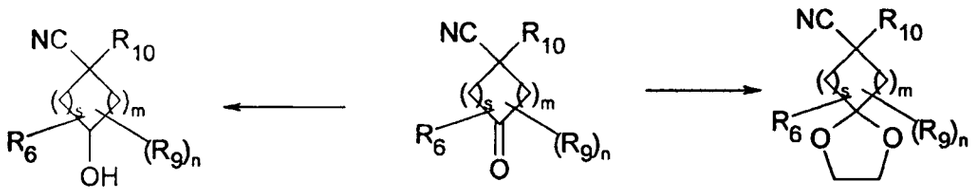
The synthesis of a cycloalkyl aminoalcohol (iii) is described exemplary in schemes 2 and 3 but does not limit the scope of substituents in the present invention.
A cycloalkyl amine moiety (iii) with a secondary or tertiary amine subunit can for example be accessed starting from a suitably substituted cycloalkylnitrile (vi), which can be substituted with functionalities as alkyl, alkoxy, or acetals. To introduce an residue R_{10}, if wanted, the nitrile can get functionalized in alpha-position by reaction with suitable electrophiles like described in the literature (Organic Process Research & Development, 5(6), 587-592; 2001), using for example a suitable fluorinated aryl compound and a suitable base like KHMDS, LiHMDS or sodium hydride in an inert solvent like toluene. Alternatively, a suitable nucleophile like aryl lithium reagents can be reacted with a suitable ketone (xvi) to give the corresponding alcohol, which can be converted into the corresponding nitrile (vii) by treatment with reagents like TMSCN.



Scheme 2

Another option is construction of the cycloalkyl moiety for example by Dieckmann condensations like described in the literature (Lednicer et al, J. Med. Chem. 1980, 23(4), 424-30; DeGraffenreid et al., J. Org. Chem. 2007, 72(19), 7455-7458) to give ketones like (xii), that can be converted into their acetals (vii) by treatment with diols like ethylene diol, or can be directely converted into the corresponding alcohols using

suitable reductive agents like sodium borohydride in a suitable solvent like methanol, ethanol or THF. The obtained nitrile can then be for example further converted as described in schemes 2 and 4.



(xvii) (xii) (vii)

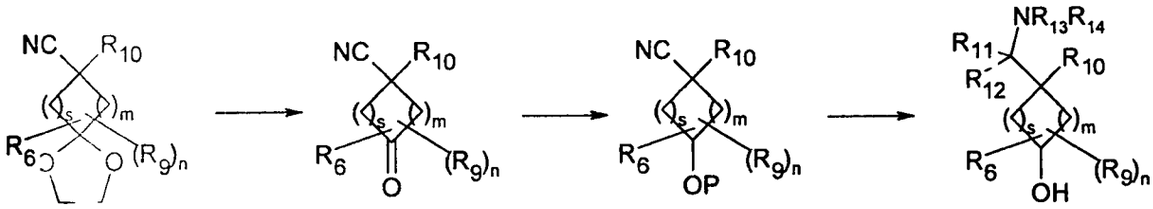
Scheme 3.

The functionalized nitrile (vii or xvii) can then for example 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 or iii). A suitable N-protecting group like t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl may or may not be attached after this step 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 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 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

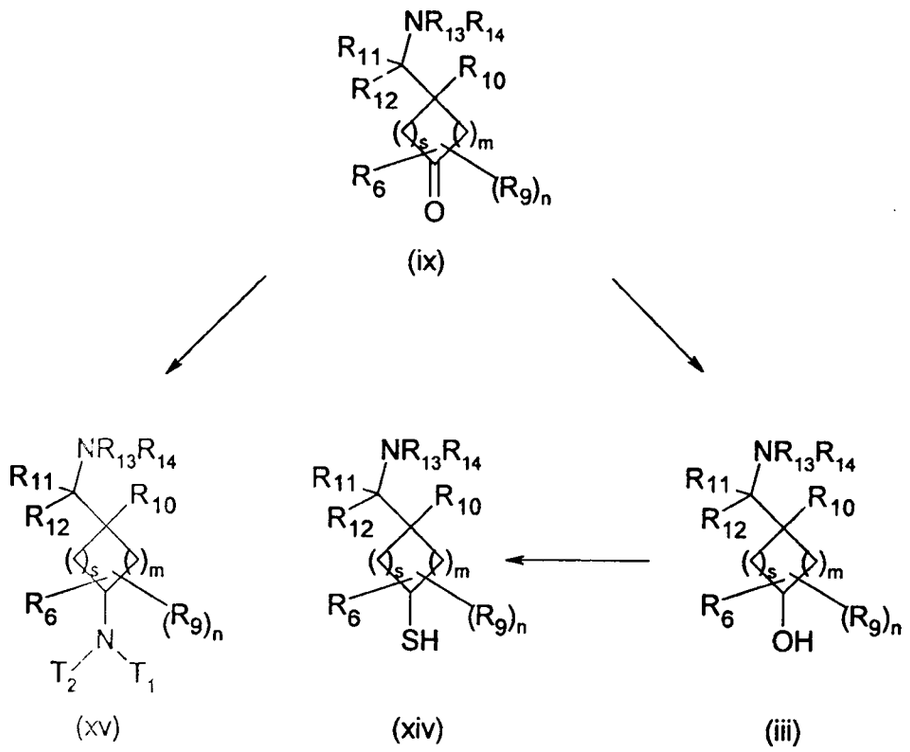
acetone mixtures, and subsequently reduced to the corresponding alcohols (iii), generally as cis/trans mixtures, by suitable reducing agents like borohydrides in alcohols, tetrahydrofuran or toluene at deep temperatures.

This liberation, however, can also be performed after the nitrile functionalization step (Scheme 4), depending on the nature of the used nitrile and the substitution pattern. If 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 4

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 does not limit the present invention.



Scheme 5

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 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 reducing agent like sodium triacetoxy 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

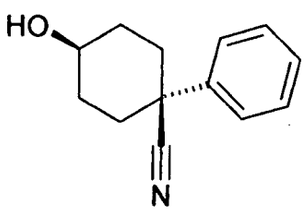
protecting groups, in particular a tert-butoxycarbonyl group which is a protection form of an amino group, can be deprotected, i. e. converted into the amino group, by treatment with trifluoroacetic acid. As already explained, after the coupling reaction also functional groups can be generated from suitable precursor groups. In addition, a conversion into a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug of a compound of the 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 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.

Examples

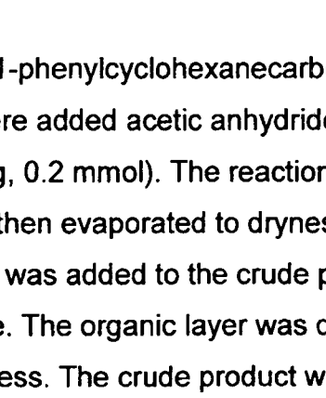
The following examples illustrate the various embodiments of the present invention and are part of the present invention.
Cis and trans nomenclature in the title of the respective compounds refer to the relative configuration of the $-[CR_{11}R_{12}]_rNR_{13}R_{14}$ residue and the L-residue at the cycloalkyl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

cis-4-Hydroxy-1-phenylcyclohexanecarbonitrile (1)



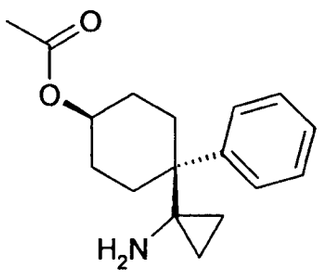
To a suspension of 4-cyano-4-phenylcyclohexanone (25 g, 125 mmol) in absolute ethanol (1 L) was added sodium borohydride (9.5 g, 251 mmol) portionwise over 30 minutes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours, ice was then added and the crude mixture stirred for another hour. Ethanol was evaporated under reduced pressure, and the resulting aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product cis-4-hydroxy-1-phenylcyclohexanecarbonitrile (25 g, containing approx. 10% of the trans isomer) was used in the next step without any further purification. R_t = 3.99 min (Method 8). Detected mass: 202 ($M+H^+$).

cis-4-Cyano-4-phenylcyclohexyl acetate (2)



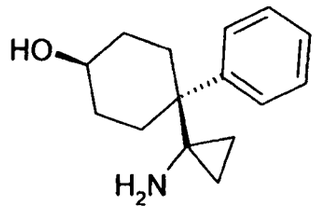
To a solution of cis-4-hydroxy-1-phenylcyclohexanecarbonitrile (1, 0.2 g, 1 mmol) in anhydrous pyridine (10 mL) were added acetic anhydride (0.1 mL, 1.2 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.024 g, 0.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours, and then evaporated to dryness. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added to the crude product and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over sodium sulphate, filtered and evaporated to dryness. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluting with 0 to 40 % ethyl acetate in cyclohexane) to give 3.39 g of cis-4-cyano-4-phenylcyclohexyl acetate (containing approx. 10% of trans isomer). R_t = 7.34 min (Method 9). Detected mass: 266 ($M+Na^+$).

cis-4-(1-Aminocyclopropyl)-4-phenylcyclohexyl acetate (3)



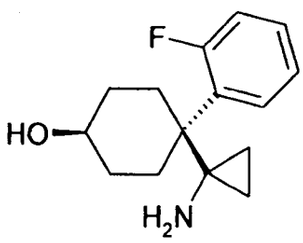
A 250-mL three necked round bottom flask equipped with a temperature probe and an argon line was charged with cis-4-cyano-4-phenylcyclohexyl acetate (2, 3.39 g, 13.9 mmol) and anhydrous tetrahydrofuran (140 mL). The resulting solution was cooled to -75°C and titanium (IV) isopropoxide (4.5 mL, 15.3 mmol) was added dropwise while the reaction temperature remained below -70°C. Once the addition was completed, ethylmagnesium bromide (3M in diethyl ether) (10.2 mL, 30.6 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at -70°C for 10 minutes and then allowed to slowly warm to room temperature, while stirring was continued for another 30 minutes. At this stage, boron trifluoride etherate (3.5 mL, 28 mmol) was added, and stirring was continued for 1 hour. Water (14 mL) was added, followed by 10% aqueous HCl (140 mL) and diethyl ether (100 mL). A 10% aq. NaOH solution was added to the resulting clear mixture until the pH became basic. The product was extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulphate. After evaporation of the solvent, the product was purified by flash chromatography on silica gel (eluting with 0 to 100 % ethyl acetate in cyclohexane) to yield 0.65 g of cis-4-(1-aminocyclopropyl)-4-phenylcyclohexyl acetate. R_t = 2.72 min (Method 7). Detected mass: 274 ($M+H^+$).

cis-4-(1-Aminocyclopropyl)-4-phenylcyclohexanol (4)



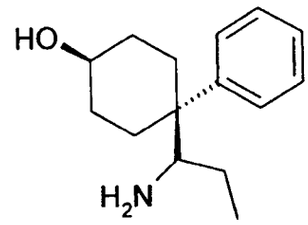
To a solution of cis-4-(1-aminocyclopropyl)-4-phenylcyclohexyl acetate (3, 0.54 g, 2 mmol) in anhydrous methanol (20 mL) was added sodium methoxide (0.5 N in methanol) (8.7 mL, 4.3 mmol). After stirring for 72 hours at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0°C, a 1M solution of hydrochloric acid in diethyl ether (10 mL) was added, and the resulting white precipitate was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting crude product was triturated with a methanol/diethyl ether mixture. The beige solid was isolated by filtration to give 400 mg of cis-4-(1-aminocyclopropyl)-4-phenylcyclohexanol as the hydrochloride. R_t = 2.33 min (Method 8). Detected mass: 232 ($M+H^+$).

cis-4-(1-Aminocyclopropyl)-4-(2-fluorophenyl)cyclohexanol (5)



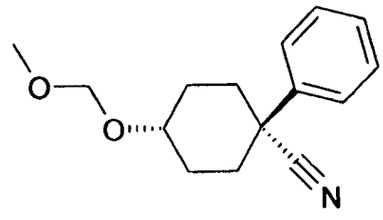
Utilizing the procedures described for the synthesis of 4, 0.219 g of cis-4-(1-aminocyclopropyl)-4-(2-fluorophenyl)cyclohexanol (5) was obtained as the hydrochloride (contaminated with 4% of trans isomer) starting from 4-cyano-4-(2-fluorophenyl)cyclohexanone. R_t = 0.66 min (Method 7). Detected mass: 250 ($M+H^+$).

cis-4-(1-Aminopropyl)-4-phenylcyclohexanol (6)



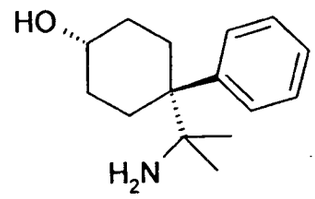
To a solution of cis-4-hydroxy-1-phenylcyclohexanecarbonitrile (1, 1.0 g, 4.97 mmol) in anhydrous toluene (100 mL) was added dropwise a solution of ethylmagnesium bromide (3M in diethyl ether, 10 mL, 30 mmol). The reaction mixture was refluxed overnight, then poured onto ice. The resulting mixture was extracted with diethyl ether, the organic layer was dried over sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of this crude product in absolute ethanol (100 mL) was added sodium borohydride (0.257 g, 7.5 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours, aqueous 1N HCl was then added until pH=1.3. Ethanol was evaporated under reduced pressure, the resulting aqueous phase was washed with diethyl ether, then neutralized with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and eventually extracted with diethyl ether and chloroform, subsequently. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and evaporated to dryness. The crude product was dissolved in 15 mL of methanol and HCl (4N in dioxane) (0.9 mL) was added dropwise. The suspension was stirred for 30 min, then evaporated to dryness to yield 0.858 g of cis-4-(1-aminopropyl)-4-phenylcyclohexanol (6) as the hydrochloride (contaminated with 10% of trans isomer). R_t = 2.59 min (Method 8). Detected mass : 234 ($M+H^+$).

cis-4-(Methoxymethoxy)-1-phenylcyclohexanecarbonitrile (7)



A stirred solution of potassium tert-butoxide (1.6 M in tert-butanol, 37.3 mL, 37.3 mmol) was cooled to 0 °C and anhydrous DMF (6 mL) was added before the mixture began to freeze. A solution of cis-4-hydroxy-1-phenylcyclohexanecarbonitrile (1, 3 g, 14.9 mmol) in anhydrous DMF (30 mL) was added to the reaction mixture. A solution of chloromethyl methyl ether (2.83 mL, 37.3 mmol) was then added dropwise at 2-4°C and the mixture was gradually allowed to warm to room temperature while stirring was continued overnight. The mixture was poured onto cold aqueous sodium bicarbonate solution, then extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over sodium sulphate and evaporated. The crude product was purified by chromatography on silica gel to yield 2.2 g of the title compound. R_t = 7.01 min (Method 9). Detected mass: 246 ($M+H^+$)

cis-4-(1-Amino-1-methylethyl)-4-phenylcyclohexanol (8)

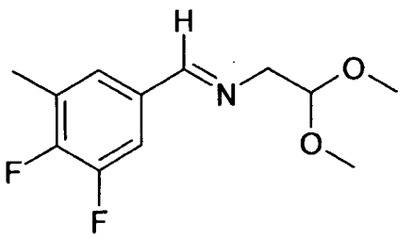


A suspension of commercial anhydrous cerium chloride (Alfa Aesar, 2 g, 8.15 mmol) in anhydrous THF (12 mL) was heated to 45°C for 3 h under vigourous stirring. The slurry was cooled to room temperature and treated with cis-4-(methoxymethoxy)-1-phenylcyclohexanecarbonitrile (7, 1 g, 4.08 mmol). After cooling to -10 °C, a 1.5 M solution of MeLi·LiBr (6.79 mL, 10.2 mmol) in diethyl ether was added dropwise over 20 minutes, then the resulting brown slurry was stirred for an additional 20 min. The reaction was quenched by addition of concentrated NH_4OH (2.6 mL) over 10 min. The yellow suspension obtained was allowed to warm to room temperature, stirred for 30 min, diluted with THF and then filtered. The wet cake was rinsed several times with THF. The combined filtrates were then concentrated to almost dryness, diluted with dichloromethane and washed with 0.1 N NaOH. The organic layer was dried with sodium sulphate and evaporated.

The crude mixture was suspended in a mixture of methanol (20 mL) and aqueous 2N HCl (20 mL) then stirred overnight at room temperature. After evaporation of methanol and filtration, the filtrate was concentrated to dryness to yield 0.38 g of a crude mixture of the title compound (8). R_t = 2.43 min (Method 9). Detected mass: 234 ($M+H^+$).

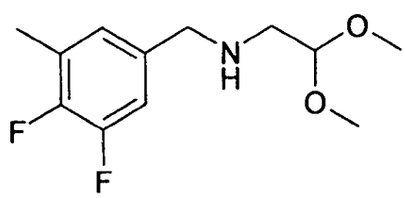
6,7-difluoro-5-methyl-isoquinoline (43)

a) [1-(3,4-Difluoro-2-methylphenyl)-methylidene]-2,2-dimethoxyamine (40)



3,4-difluoro-2-methylbenzaldehyde (26 g, 166 mmol) was dissolved in toluene (182 mL) and reacted with 2-aminoacetaldehyde dimethylacetal (19.3 g, 183 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 yellow oil which was used without further purification.

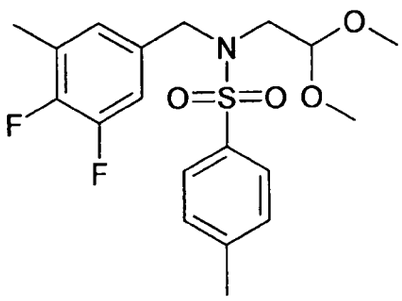
b) 3,4-Difluoro-2-methylbenzyl-2,2-dimethoxyethylamine (41)



[1-(3,4-Difluoro-2-methylphenyl)-methylidene]-2,2-dimethoxyamine (40, 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,

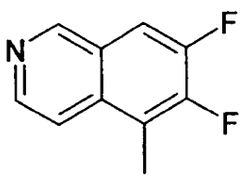
taken up in dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate solution and twice with water. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated to dryness. The crude product obtained (37.8 g) was used without purification.

c) N-(3,4-Difluoro-2-methylbenzyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylphenyl-sulphonylamine (42)



3,4-Difluoro-2-methylbenzyl-2,2-dimethoxyethylamine (41, 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. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirring continued until 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 (68.3 g). This was used without further purification.

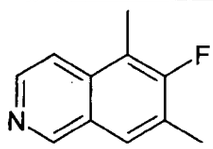
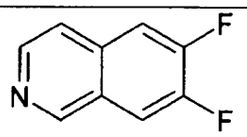
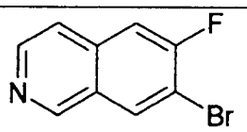
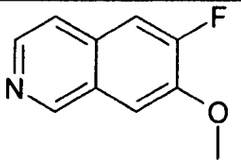
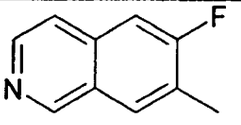
d) 6,7-difluoro-5-methyl-isoquinoline (43)



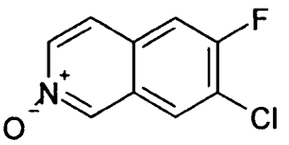
Aluminium trichloride (112 g, 838 mmol) was suspended in dichloromethane (250 mL) at 0 °C. A solution of N-(3,4-difluoro-2-methylbenzyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylphenyl-sulphonylamine (42, 68.3 g) in dichloromethane (250 mL) was added. The reaction mixture was heated at 50 °C for 2 hours, before 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 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 43 as a tan-coloured solid. R_t = 0.86 min (Method 10). Detected mass: 180.1 ($M+H^+$).

The Isoquinolines in the following table were obtained by following a similar reaction sequence as used for synthesis of 43.

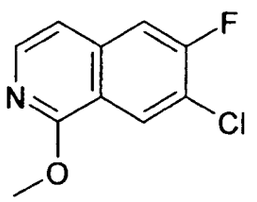
Comp. No.	Starting compound	Product	Chemical Name	$[M+H^+]$	R_t/ [min]	Method
44	3,5-dimethyl-4-fluoro-benzaldehyde		5,7-dimethyl-6-fluoro-isoquinoline	176.1	1.06	10
45	3,4-difluoro-benzaldehyde		6,7-difluoro-isoquinoline	166.1	1.07	2
46	3-bromo-4-fluoro-benzaldehyde		7-bromo-6-fluoro-isoquinoline	226.0 228.3	0.91	4
47	4-fluoro-3-methoxy-benzaldehyde		6-fluoro-7-methoxy-isoquinoline	178.1	0.90	10
48	4-fluoro-3-methyl-benzaldehyde		6-fluoro-7-methyl-isoquinoline	161.9	0.90	10

7-Chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (9)



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 washed 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 9. R_t = 0.98 min (Method 5). Detected mass: 198.1 ($M+H^+$).

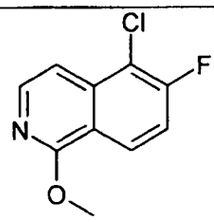
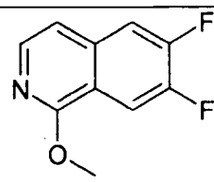
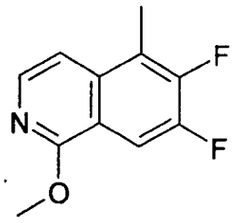
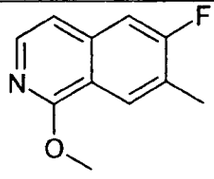
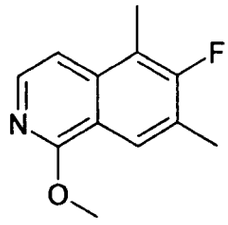
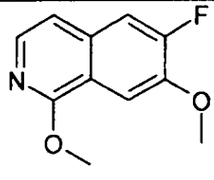
7-Chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (10)



10 g of 7-Chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (9) 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.

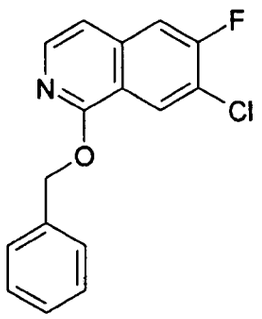
100 mL of 2N aqueous sodium hydroxide solution were added and the formed precipitate was filtered. Additional product was precipitated by addition of 2N sodium hydroxide solution and water to the mother liquor. The combined solids were dried to give 7.8 g of the desired product (10). R_t = 3.75 min (Method 1). Detected mass: 212.0 ($M+H^+$).

The following compounds were obtained in a similar fashion as described for the synthesis of 10, starting from the respective isoquinolines.

Comp. No.	Starting compound	Product	Chemical Name	[M+H$^+$]	R_t/ [min]	Method
49	5-Chloro-6-fluoro-isoquinoline		5-Chloro-6-fluoro-1-methoxy-iso-quinoline	212.0	1.78	10
50	45		6,7-difluoro-1-methoxy-iso-quinoline	196.1	3.53	1
51	43		6,7-Difluoro-1-methoxy-5-methyl-isoquinoline	210.1	3.85	2
52	48		6-fluoro-1-methoxy-7-methyl-iso-quinoline	192.1	3.44	2
53	44		6-Fluoro-1-methoxy-5,7-dimethyl-iso quinoline	206.1	3.74	2
54	47		6-Fluoro-1,7-dimethoxy-isoquinoline	208.1	3.1	2

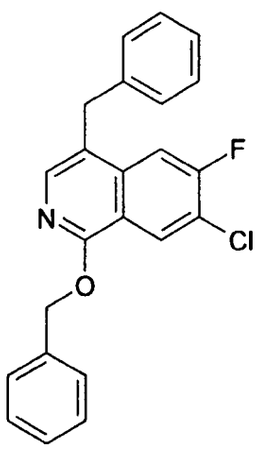
5

1-Benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (38)



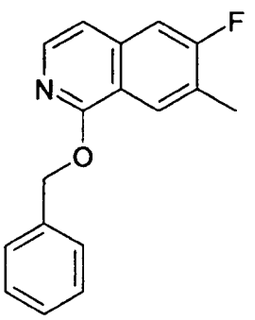
7-Chloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (prepared according to WO 2007/012422; 52.2 g) was dissolved in THF (1 L). After addition of silver carbonate (145.5 g) and benzyl bromide (40.6 mL), the mixture was stirred at room temperature overnight. Another 6.2 mL of benzyl bromide were added and the mixture 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 (38). R_t = 3.73 min (Method 1). Detected mass: 288.1 ($M+H^+$).

1-Benzyloxy-4-benzyl-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (55)



As a side product of the preparation of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (38), 8.45 g of 1-benzyloxy-4-benzyl-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (55) could be isolated by silica gel chromatography. R_t = 4.04 min (Method 1). Detected mass: 378.1 ($M+H^+$).

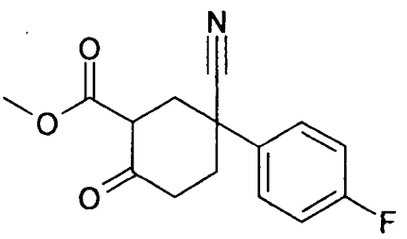
1-Benzyloxy-7-methyl-6-fluoro-isoquinoline (39)



1-Benzyloxy-7-methyl-6-fluoro-isoquinoline (39) has been prepared according to the procedure described for the synthesis of (38) 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 1). Detected mass: 268.1 ($M+H^+$).

1-(4-Fluoro-phenyl)-4-oxo-cyclohexanecarbonitrile (12)

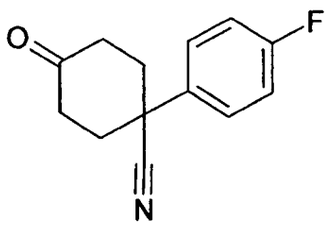
a) 5-Cyano-5-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (11)



70 mL of methylacrylate and 50 g of 4-fluorophenylacetonitrile were dissolved in a mixture of 200 mL of THF and 50 mL of dry methanol. 150 mL of sodium methylate (30% in methanol) were added dropwise, while temperature was maintained below 40 °C. The mixture was stirred at room temperature for 15h and heated for another 4h at 50 °C. When the reaction was complete, the mixture was allowed to cool to room

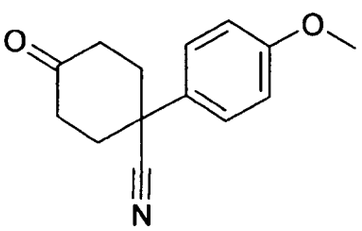
temperature and poured onto a cold 2N aqueous hydrochloric acid solution. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate and the combined organic layer was washed with water and brine, dried over magnesium sulphate and evaporated to give 101.5 g of the desired product. R_t = 1.59 min (Method 5). Detected mass: 276.2 ($M+H^+$).

b) 1-(4-Fluoro-phenyl)-4-oxo-cyclohexanecarbonitrile (12)



101.5 g of 5-Cyano-5-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (11) were dissolved in 680 mL of ethanol and 171 mL of concentrated aqueous hydrochloric acid were added. The mixture was heated to reflux for 40h, then evaporated. The residue was taken up in water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated to give 95.2 g of crude product, that was purified by silica gel filtration (heptanes:ethyl acetate) to yield 50.4 g of the desired product 12. R_t = 1.26 min (Method 1). Detected mass: 218.2 ($M+H^+$).

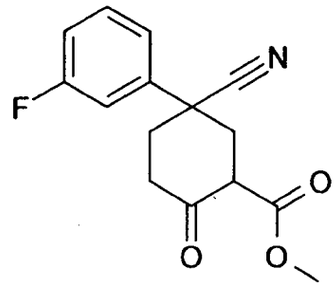
1-(4-Methoxy-phenyl)-4-oxo-cyclohexanecarbonitrile (56)



56 was obtained from methylacrylate and 4-methoxyphenylacetonitrile in a similar fashion as described for synthesis of (12). R_t = 4.24 min (Method 3). Detected mass: 230.1 ($M+H^+$).

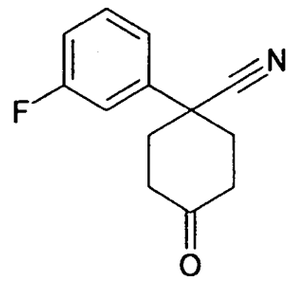
1-Cyano-1-(3-fluorophenyl)cyclohexan-4-one (58)

a) 1-Cyano-1-(3-fluorophenyl)-3-methoxycarbonylcyclohexan-4-one (57)



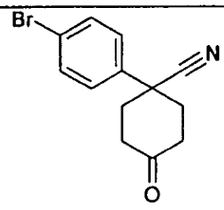
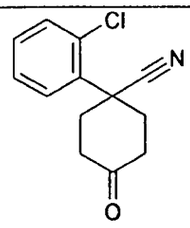
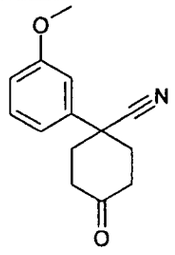
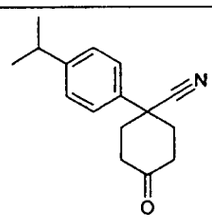
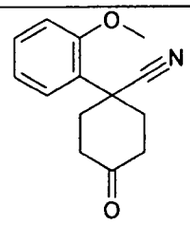
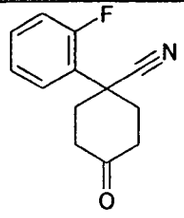
Potassium t-butoxide (62.3 g, 555 mmol) was added dropwise to a solution of 3-fluorophenylacetonitrile (56, 25 g, 185 mmol) in THF (500 mL). The reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was acidified with hydrochloric acid (3M) and extracted with dichloromethane. The organic extracts were evaporated to yield 57.2 g of an orange oil. R_t = 3.39 min (Method 3). Detected mass: 275.1 ($M+H^+$).

b) 1-Cyano-1-(3-fluorophenyl)cyclohexan-4-one (58)

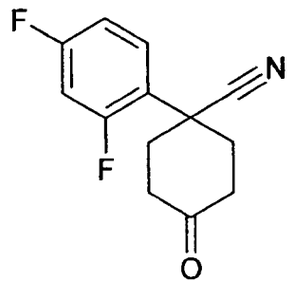


A mixture of 1-cyano-1-(3-fluorophenyl)-3-methoxycarbonylcyclohexan-4-one (57, 51 g, 185 mmol), water (54.8 mL) and DMSO (840 mL) was heated and stirred at 150 °C for 3 hours, followed by stirring at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated and purified by chromatography on silica gel. Elution with ethyl acetate/heptane (5%:95% to 30%:70%) gave 28 g of desired material as a solid product. R_t = 3.89 min (Method 3). Detected mass: 218.2 ($M+H^+$).

The following cyclohexanones were prepared using the same procedure as described for 58, starting from the respective phenylacetonitrils.

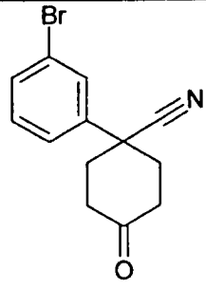
Comp. No.	Starting compound	Product	Chemical Name	[M+H$^+$]	R_t/ [min]	Method
59	4-bromo-phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(4-bromophenyl) cyclo-hexan-4-one	277.9	4.79	3
60	2-chloro-phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(2-chlorophenyl) cyclo-hexan-4-one	275.2 (M+ CH_3CN +H$^+$)	1.87	4
61	3-methoxy-phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(3-methoxyphenyl)cyclo-hexan-4-one	229.1	4.31	6
62	4-isopropyl-phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(4-isopropylphenyl)cyclo-hexan-4-one	285.3 (M+ CH_3CN +H$^+$)	2.23	4
63	2-methoxy-phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(2-methoxyphenyl)cyclo-hexan-4-one	230.2	3.81	6
64	2-fluoro-phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(2-fluorophenyl) cyclohexan-4-one	259.3 (M+ CH_3CN +H$^+$)	1.79	4

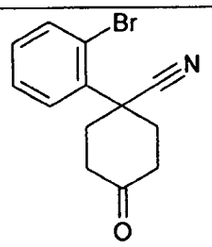
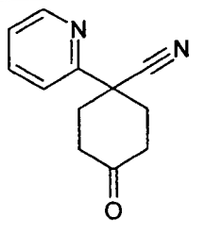
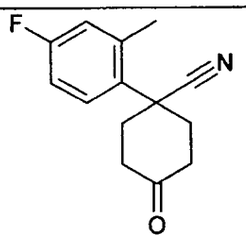
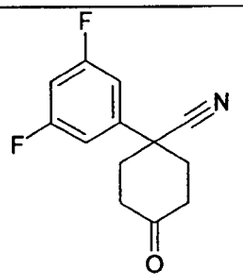
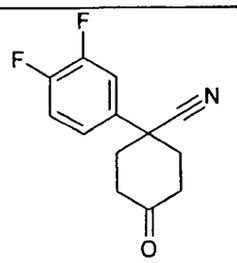
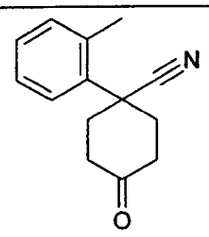
1-Cyano-1-(2,4-difluorophenyl)cyclohexanone (65)

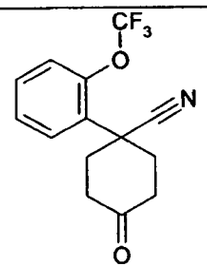
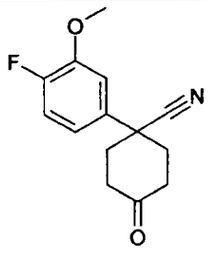
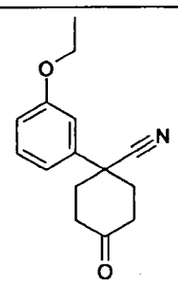
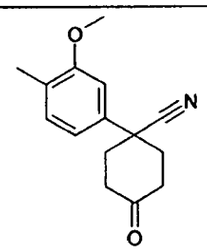
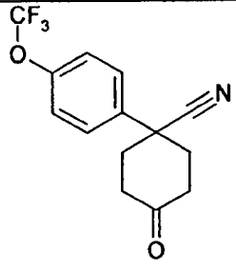


Potassium t-butoxide (55 g, 489 mmol) was added to a stirred solution of 2,4-difluorophenylacetonitrile (25 g, 163 mmol) and methyl acrylate (28.1 g, 29.4 mL, 326 mmol) in THF (475 mL) at room temperature. After one hour stirring, water (2.4 L) was added and the mixture stirred for 2 hours at 68 °C. After cooling the mixture was extracted with methyl tert butyl ether. After drying over sodium sulphate the organic phase was evaporated to give 34.7 g of an orange oil which was purified by chromatography on silica gel. Elution with ethyl acetate/heptane (5%:95% to 35%:65%) gave the desired product after evaporation as 19 g of a colourless crystalline solid. R_t = 3.84 min (Method 3). Detected mass: 236.3 ($M+H^+$).

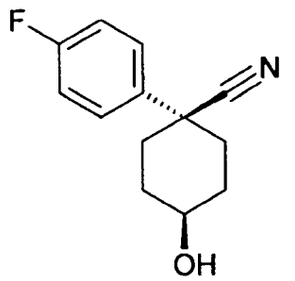
The following cyclohexanones were prepared using the same procedure as described for 65, starting from the respective phenylacetonitrils:

Comp. No.	Starting compound	Product	Chemical Name	$[M+H^+]$	R_t/ [min]	Method
66	3-bromo-phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(3-bromophenyl)cyclohexan-4-one	278.1	4.26	18

Comp. No.	Starting compound	Product	Chemical Name	[M+H$^+$]	R_t/ [min]	Method
67	2-bromo-phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(2-bromophenyl)cyclohexan-4-one	302.2 (M+ Na$^+$)	4.45	6
68	Pyrid-2-yl acetonitrile		1-cyano-1-(pyrid-2-yl)cyclohexan-4-one	201.1	1.75	1
69	4-fluor-2-methylphenyl acetonitrile		1-cyano-1-(4-fluoro-2-methylphenyl) cyclohexan-4-one	232.3	4.02	6
70	3,5-difluoro-phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(3,5-difluorophenyl) cyclohexan-4-one	236.1	4.02	6
71	3,4-difluoro-phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(3,4-difluorophenyl) cyclohexan-4-one	236.2	3.98	6
72	2-methyl phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(2-methylphenyl) cyclohexan-4-one	214.3	3.92	6

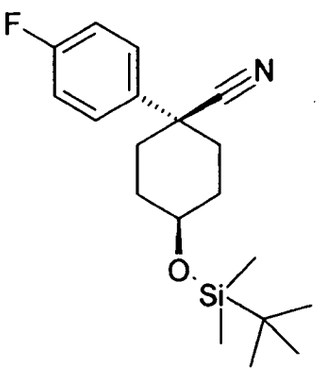
Comp. No.	Starting compound	Product	Chemical Name	[M+H$^+$]	R_t/ [min]	Method
73	2-trifluoro methoxy phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(2-trifluoromethoxy-phenyl)cyclo-hexan-4-one	284.1	2.26	20
74	4-fluoro-3-methoxy phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)cyclo hexan-4-one	248.2	3.89	6
75	3-ethoxy phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(3-ethoxyphenyl)cyclohexan-4-one	244.3	4.19	6
76	3-methoxy-4-methylphenyl acetonitrile		1-cyano-1-(3-methoxy-4-methylphenyl)cyclohexan-4-one	244.0	4.53	6
77	4-trifluoro methoxy phenyl acetonitrile		1-cyano-1-(4-trifluoromethoxy-phenyl) cyclohexan-4-one	284.2	4.36	6

cis-4-Hydroxy-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanecarbonitrile (13)



20 g of 1-(4-Fluoro-phenyl)-4-oxo-cyclohexanecarbonitrile (12) were dissolved in 300 mL of dry ethanol and cooled to -20°C. 3.83 g of sodium borohydride were added and the mixture was allowed to slowly warm to room temperature. When conversion was complete, 150 mL of water were added and the pH was adjusted to 2 by addition of 2N hydrochloric acid. The mixture was extracted with ethyl acetate three times and the combined organic layer was extracted with brine, dried over magnesium suphate and evaporated to dryness. The resulting residue was crystallized from n-heptanes:ethyl acetate to give 11.9 g of the desired product. R_t = 2.78 min (Method 1). Detected mass: 220.1 ($M+H^+$).

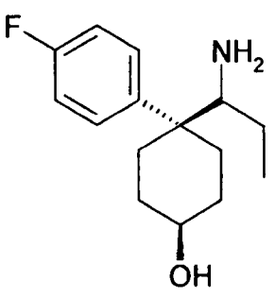
cis-4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexane-carbonitrile (78)



30 g of cis-4-Hydroxy-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanecarbonitrile (13) were dissolved in 350 mL of dry dichloromethane. 39.8 mL of 2,6-lutidine were added and the mixture was cooled to 0°C. 37.7 mL of tert.-butyldimethylsilyl trifluoromethansulfonate were

added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, extracted twice with water, 0.1N hydrochloric acid and once with saturated sodium bicarbonate and brine, dried over magnesium sulphate, evaporated to dryness and purified by silica gel chromatography to give 43.8 g of the desired product. R_t = 3.21 min (Method 12). Detected mass: 334.2 ($M+H^+$).

cis-4-(1-amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (14)

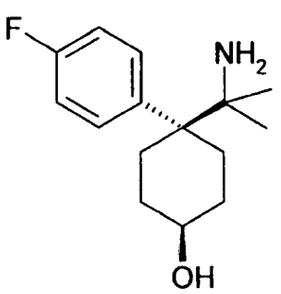


Under argon, 2 g of cis-4-hydroxy-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanecarbonitrile (13) were dissolved with cooling in a 1M solution of ethyl magnesium bromide in THF (or diethyl ether, alternatively). The reaction mixture was refluxed for 14h, cooled to room temperature and diluted with 600 mL of THF. The mixture was quenched by addition of a minimal amount of methanol, filtered over celite and evaporated to dryness. The resulting foam was dissolved in 300 mL of ethanol and 690 mg of sodium borohydride were added portionwise under cooling. The mixture was allowed to stir until the reaction was complete, evaporated to dryness and the resulting residue was partitioned between 1N aqueous HCl and ethyl acetate. The organic layer was extracted once with 1N HCl and the combined aqueous layers were washed with ethyl acetate and subsequently adjusted to pH 12 by addition of 5N sodium hydroxide solution. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane, the combined dichloromethane layers were washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to give 1.72 g of the desired product. R_t = 2.25 min (Method 1). Detected mass: 252.2 ($M+H^+$).

Alternatively, 14 can be obtained employing 78 in a similar reaction:

18.3 g of 78 were dissolved in 183 mL of dry toluene and 36.6 mL of a solution of ethyl magnesium bromide (3M in diethylether) were added. The mixture was stirred at 80°C for 16h, diluted with THF, cooled to 5°C and quenched by addition of a few mL of ethanol. The mixture was filtered over celite, the solution evaporated to dryness and the residue was taken up in 100 mL of ethanol. 4.15 g of sodium borohydride was added portionwise and stirring was continued overnight. The mixture was evaporated to dryness, the mixture was taken up in dichloromethane and extracted with 2N HCl and brine. The organic layer was evaporated, the residue was taken up in methyl tert.butyl ether and extracted several times with 2N HCl. The combined HCl layers were adjusted to pH 12 by addition of 5N sodium hydroxide and extracted with dichloromethane. The dichloromethane layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated to give 13.0 g of the desired product.

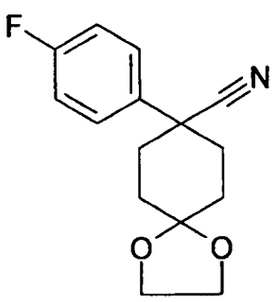
cis-4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (79)



300 mg of 78 were dissolved in 10 mL of dry diethyl ether. Then, 0.3 mL of methyl magnesium bromide (3M in diethyl ether) were added. The mixture was cooled to 0°C and 0.85 mL of a solution of methyl lithium (1.6 M) were added. After 1h, 255 mg of titanium(IV) isopropoxide were added. 10 minutes later 1.4 mL of a solution of methyl lithium (1.6 M) in diethylether were added. The mixture was stirred overnight. Then 5mL of 2N sodium hydroxide were added slowly at 0 °C, 30 mL of methyl tert.butyl ether were added and the NaOH layer was extracted several times with methyl tert.butyl ether. The combined organic layer was dried and evaporated.The resulting residue was dissolved in 5 mL of methyl tert.butyl ether, cooled to 0 °C and 5 mL of 2N hydrochloric acid were added. Stirring was continued overnight, the ether layer was extracted again with 2N hydrochloric acid and the combined aqueous layer was cooled to 0°C and 4 mL of 5N sodium hydroxide solution were added. The aqueous layer was

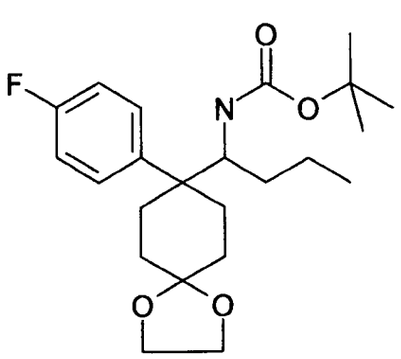
extracted several times with dichloromethane, the combined dichloromethane layers were dried and evaporated to give 80 mg of the desired product. R_t = 2.33 min (Method 3). Detected mass: 217.2 ($M+H^+$)

8-(4-Fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile (15)



15 g of 1-(4-Fluoro-phenyl)-4-oxo-cyclohexanecarbonitrile (12) were dissolved in 500 mL of toluene, then 900 mg of p-toluene sulfonic acid were added and the reaction mixture was heated in a Dean-Stark apparatus for 6h. The mixture was allowed to cool to room temperature and washed twice with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine, dried over magnesium sulphate and evaporated to dryness to yield 17.9 g of the desired product. R_t = 1.47 min (Method 5). Detected mass: 262.2 ($M+H^+$).

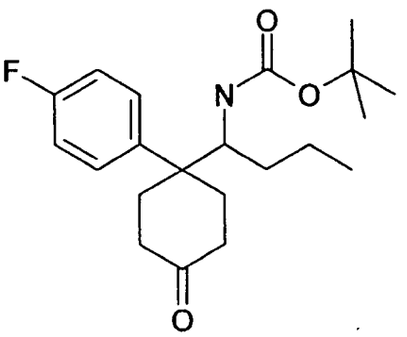
{1-[8-(4-Fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester (16)



1.5 g of 8-(4-Fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile (15) were dissolved in 2.9 mL of a 2M solution of propylmagnesium chloride in diethylether. The mixture was heated under reflux overnight. Another equivalent of propylmagnesium chloride solution was added and heating was continued for another day. The mixture was diluted by diethyl ether (THF could be used alternatively) and a minimal amount of saturated sodium sulphate solution was added. The mixture was filtered over celite and the precipitate was washed with diethyl ether. 490 mg of sodium borohydride was added to the combined organic layer and the mixture was allowed to stir until conversion was complete. A mixture of 2N HCl, brine and water (1:3:6) was added. The phases were separated, the organic layer was extracted twice with the mixture of 2N HCl, brine and water (1:3:6). The combined 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 sulphate.

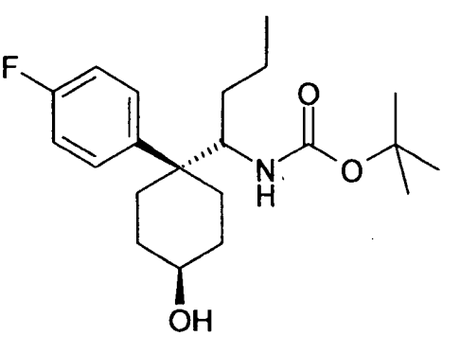
5 mL of triethylamine and 5.86 g of di-tert.-butyl dicarbonate were added to the dichloromethane layer and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was washed with 1N sodium hydroxide, a mixture of 2N hydrochloric acid, brine and water (1:3:6) and brine, dried over sodium sulphate and evaporated to dryness. The crude product was purified by silica gel chromatography (heptanes: ethyl acetate) to give 1.22 g of the desired product. R_t = 5.18 min (Method 3). Detected mass: 815.4 ($2M+H^+$).

{1-[1-(4-Fluoro-phenyl)-4-oxo-cyclohexyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester (17)



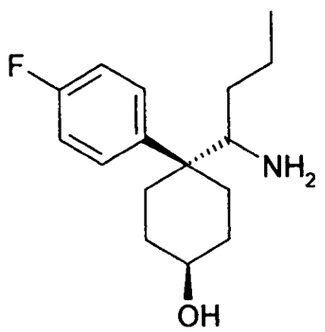
1.22 g of {1-[8-(4-fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester (16) were dissolved in 42 mL of acetone and 3 mL of 1N hydrochloric acid were added. The mixture was stirred at room temperature until conversion was complete. 40 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution were added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layer was extracted with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to dryness to give 966 mg of crude (17), that was sufficiently pure for further conversion. R_t = 1.72 min (Method 5). Detected mass: 308.2 (M-Isobutene+H^+).

trans-{1-[1-(4-Fluoro-phenyl)-4-hydroxy-cyclohexyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester (18)



0.97 g of {1-[1-(4-Fluoro-phenyl)-4-oxo-cyclohexyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester (17) were dissolved in 14 mL of ethanol and 119 mg of sodium borohydride were added at -20°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. 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 619 mg of (18). R_t = 3.46 min (Method 1). Detected mass: 366.3 (M+H^+).

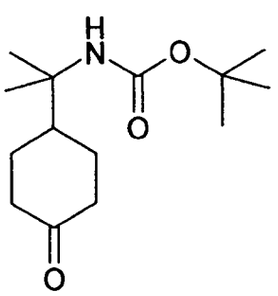
trans-4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (19)



619 mg of trans-{1-[1-(4-Fluoro-phenyl)-4-hydroxy-cyclohexyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester (18) were dissolved in 2 mL of isopropanol and 2 mL of 2N aqueous hydrochloric acid were added. The mixture was stirred overnight. Water was added and the isopropanol was removed *in vacuo*. The residue was taken up in water and lyophilized for another two times to give 1.64 g of (19) as the hydrochloride.

R_t = 2.27 min (Method 1). Detected mass: 266.2 ($M+H^+$).

[1-Methyl-1-(4-oxo-cyclohexyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (20)



A suspension of commercial anhydrous cerium chloride (ABCR, 8.8 g) in anhydrous THF (62 mL) was heated for 4h at 60°C under vigourous stirring. The slurry was cooled to room temperature and treated with 3g of 4-cyanocyclohexanone cyclic ethylene acetal. After cooling to -20°C, 35 mL of a 1.5 M solution of MeLi·LiBr in diethyl ether were added dropwise. The mixture was allowed to stir for 1h at -10 °C, then 20 mL of THF were added and the reaction was quenched by addition of concentrated

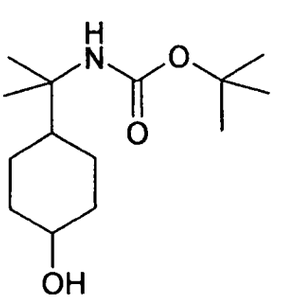
NH_4OH (10 mL) over 10 min. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 30 min, diluted with methyl tert. butyl ether and then filtered. The filter cake was rinsed several times with methyl tert. butyl ether. The combined filtrates were then concentrated *in vacuo*.

The crude product was dissolved in dichloromethane and extracted twice with 0.1N HCl. The combined HCl layers were washed with dichloromethane, cooled and the pH was adjusted to 12 by addition of 5 N sodium hydroxide solution. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The dichloromethane layers were combined, washed with brine, and dried over sodium sulphate.

1.82 g of triethylamine and 2.74 g of di-tert.-butyl dicarbonate were added. The mixture was stirred for two days at room temperature, washed with 1N sodium hydroxide solution, twice with 0.1 N hydrochloric acid and water, and once with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to dryness to give 3.0 g of crude product.

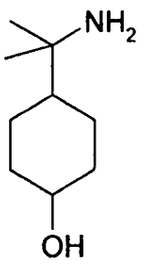
The crude product was dissolved in 100 mL of acetone and 10 mL of 1N HCl were added and stirred at room temperature. Additional HCl was added and stirring was continued until conversion was complete. Sodium hydroxide solution and methyl-tert.-butyl ether was added, the aqueous layer was separated and extracted with methyl-tert.-butyl ether. The combined ether layers were dried over sodium sulphate and evaporated to dryness to give 2.4 g of (20). R_t = 3.08 min (Method 1). Detected mass: 256.2 ($M+H^+$).

[1-Methyl-1-(4-hydroxy-cyclohexyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (21)



2.91 g of [1-Methyl-1-(4-oxo-cyclohexyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (20) were dissolved in 60 mL of ethanol and 473 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 2.74 g of (21). R_t = 1.27 min (Method 5). Detected mass: 194 (M-Isobutene-H_2O+H^+).

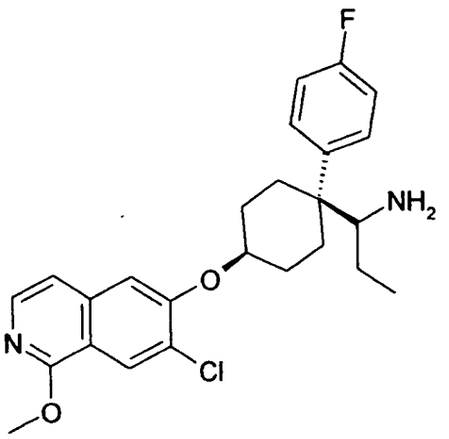
4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-cyclohexanol (22)



580 mg of [1-Methyl-1-(4-hydroxy-cyclohexyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (21) were dissolved in 10 mL of isopropanol and 10 mL of 2N hydrochloric acid were added. The mixture was stirred overnight. Water was added and the isopropanol was removed *in vacuo*. The residue was taken up in water and lyophilized for another two times from water to give 515 mg of (22) as the hydrochloride.
R_t = 0.18 min (Method 5). Detected mass: 158.2 (M+H^+).

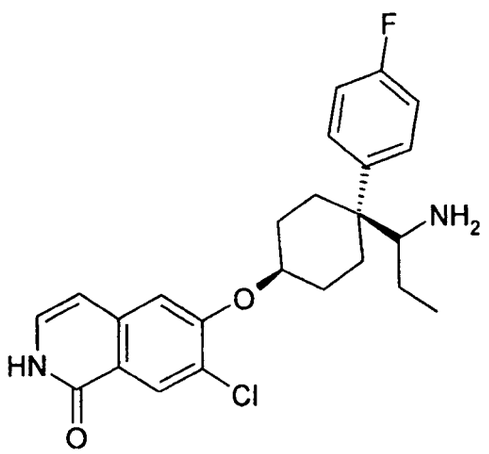
Example 1: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

a) cis-1-[4-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine (23)



1.7 g of cis-4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (14) were dissolved under argon in 50 mL of dry dimethyl acetamide. 513 mg of sodium hydride (95%) were added portionwise under cooling and the mixture was allowed to stir for 10 minutes. 1.57 g of 7-Chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (10) were added and the mixture was heated at 50 °C for 3h. Stirring was continued overnight at room temperature. The reaction mixture was cooled in an ice bath and 50 mL of water were added carefully. The mixture was extracted four times with dichloromethane:isopropanol (3:1) and the combined organic layer was washed three times with water and once with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to dryness. Water was added and the mixture was lyophilized. The crude product was subjected to silica gel chromatography (dichloromethane:methanol) to give 1.66 g of the desired product. R_t = 3.45 min (Method 1). Detected mass: 443.2 ($M+H^+$).

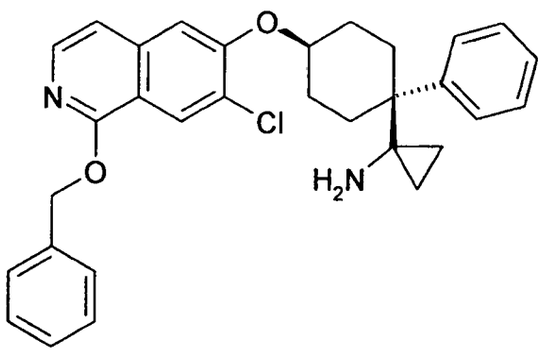
b) cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 1)



1.66 g of cis-1-[4-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine (23) were dissolved in 16 mL of a mixture of isopropanol and 1N hydrochloric acid (1:1) and heated in a microwave oven for 20 minutes at 120°C. Water was added, the isopropanol removed *in vacuo* and the remaining solution was lyophilized. The residue was taken up in water and lyophilized for another two times from water to give 1.64 g of the desired product Example 1 as the hydrochloride. R_t = 2.67 min (Method 1). Detected mass: 429.2 ($M+H^+$).

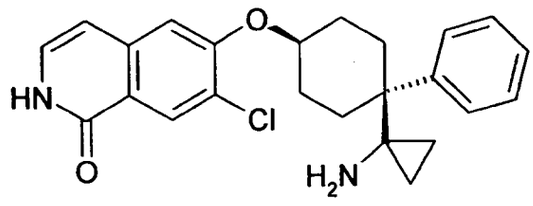
Example 2: cis-6-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

a) cis-1-[4-(1-Benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-cyclopropylamine (24)



To a solution of dry cis-4-(1-aminocyclopropyl)-4-phenylcyclohexanol (4, 0.2 g, 0.75 mmol) in anhydrous *N,N*-dimethylacetamide (5 mL) at 0°C was added portionwise sodium hydride (60% in mineral oil, 0.12 g, 3 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature, 1-(benzyloxy)-7-chloro-6-fluoroisoquinoline (38, 0.28 g, 0.97 mmol) was then added and stirring was continued overnight. The suspension was poured onto ice, the resulting precipitate was filtered and dried. The crude product was purified by chromatography on silica gel (eluting with 0 to 5 % methanol in dichloromethane containing 1% ammonia) to yield 0.252 g of the desired product. R_t = 6.21 min (Method 9). Detected mass: 499 ($M+H^+$).

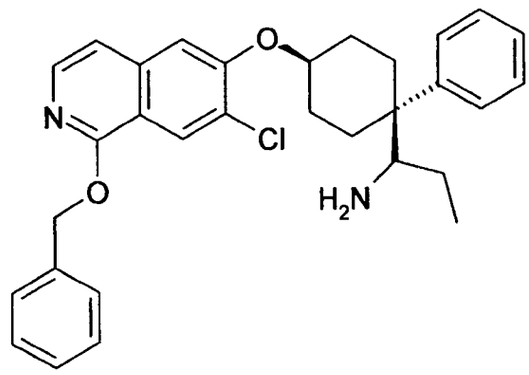
b) cis-6-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 2)



To a solution of cis-1-[4-[[7-chloro-1-(phenylmethoxy)-6-isoquinolinyl]oxy]-1-phenylcyclohexyl]-cyclopropanamine (24, 0.24 g, 0.48 mmol) in isopropanol (2.5 mL) was added a solution of 4N aqueous hydrochloric acid (2.5 mL, 10 mmol) followed by 2.5 mL of isopropanol, 2.5 mL of 4N aqueous hydrochloric acid (10 mmol) and eventually 2.5 mL of methanol. The resulting suspension was stirred overnight, evaporated under reduced pressure and co-evaporated with a methanol/toluene mixture. The crude product was triturated with methanol/diethyl ether to afford 0.18 g of the title compound as its hydrochloride. R_t = 4.83 min (Method 9). Detected mass: 409 ($M+H^+$).

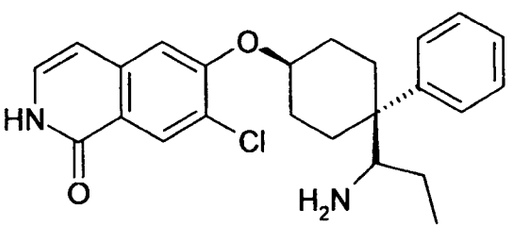
Example 3: cis-6-{[4-(1-aminopropyl)-4-phenylcyclohexyl]oxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

a) cis-1-(4-{[1-(benzyloxy)-7-chloroisoquinolin-6-yl]oxy}-phenylcyclohexyl)-propanamine (25)



To a solution of cis-4-(1-aminopropyl)-4-phenylcyclohexanol (6, 0.39 g, 1.48 mmol) in anhydrous N,N-dimethylacetamide (10 mL) was added portionwise sodium hydride (60% in mineral oil, 0.24 g, 5.92 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature, then 1-(benzyloxy)-7-chloro-6-fluoroisoquinoline (38, 0.42 g, 1.48 mmol) was added and stirring was continued for 72 hours. The suspension was poured onto ice, the resulting aqueous layer was extracted with chloroform. The organic layers were dried over sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (eluting with 0 to 10 % methanol in dichloromethane) to yield 0.604 g of cis-1-(4-{[1-(benzyloxy)-7-chloroisoquinolin-6-yl]oxy}-1-phenylcyclohexyl)propanamine (25). R_t = 4.18 min (Method 8). Detected mass: 501 ($M+H^+$).

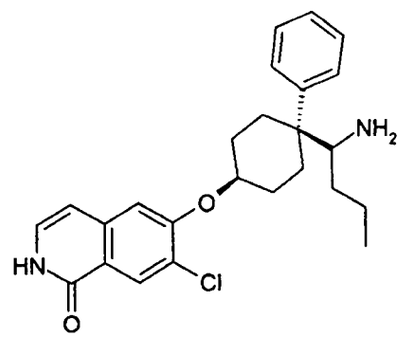
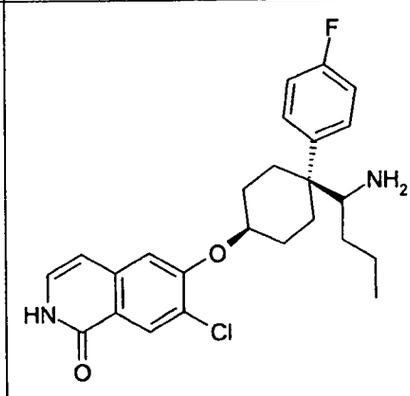
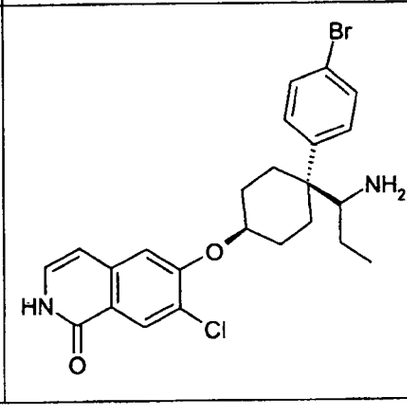
b) cis-6-{[4-(1-aminopropyl)-4-phenylcyclohexyl]oxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 3)

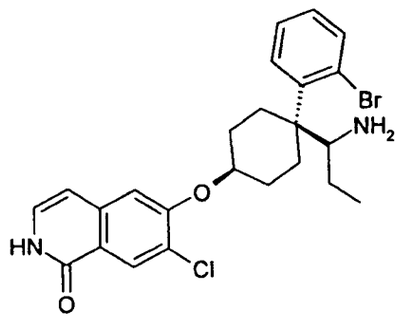
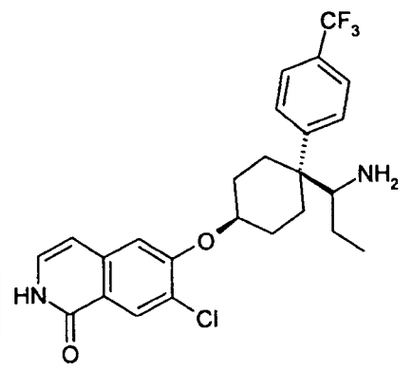
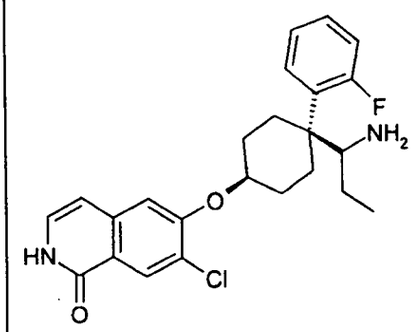
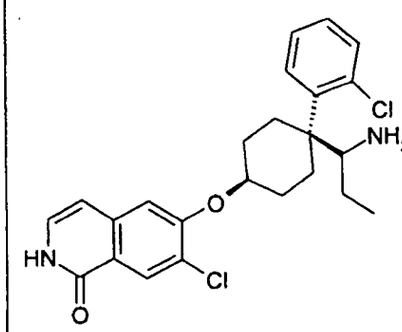


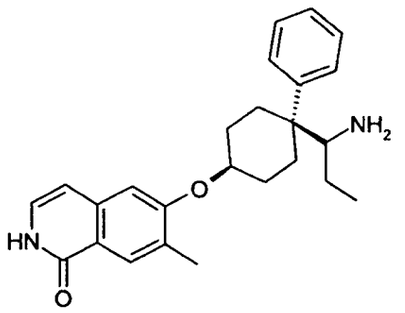
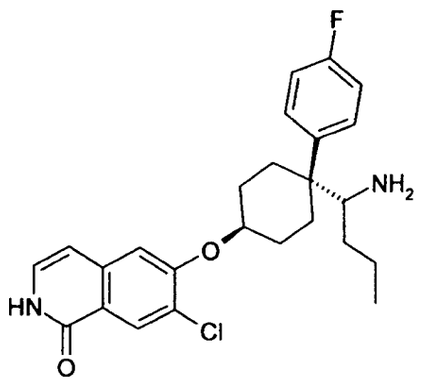
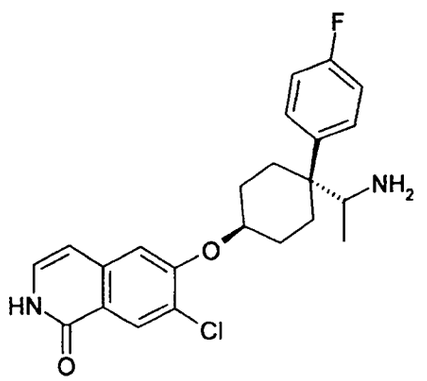
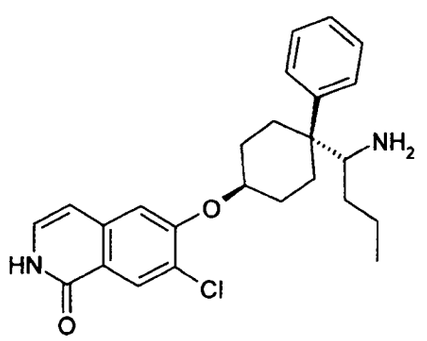
To a solution of cis-1-(4-{[1-(benzyloxy)-7-chloroisoquinolin-6-yl]oxy}-1-phenylcyclohexyl)propanamine (25, 0.604 g, 1.21 mmol) in isopropanol (6.3 mL) was added a solution of 1N aqueous hydrochloric acid (7 mL, 7 mmol). The resulting suspension was stirred overnight and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by reversed phase column chromatography (eluting with 0 to 30% CH_3CN in water) to afford the title compound (0.32 g). R_t = 5.00 min (Method 9). Detected mass: 411 ($M+H^+$).

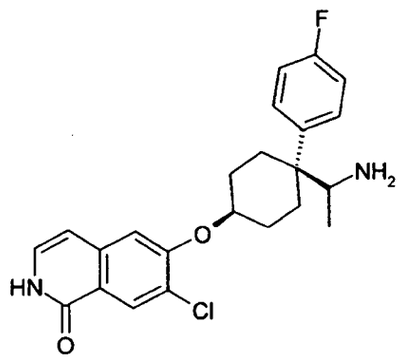
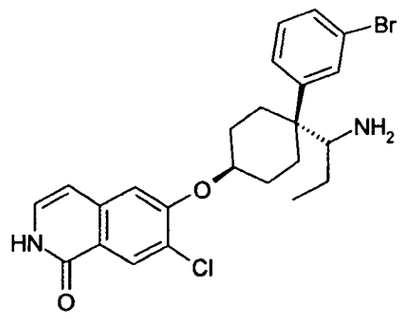
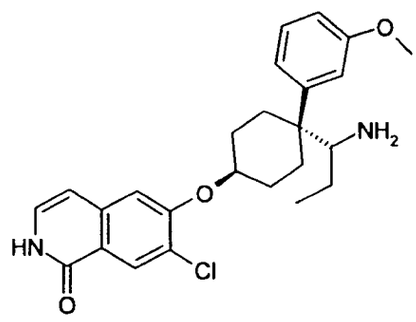
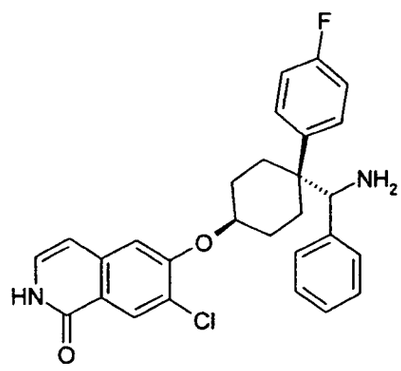
The following examples were prepared in a similar fashion as described for Example 1, starting from a suitably protected isoquinolinone and the respective aminoalcohol.

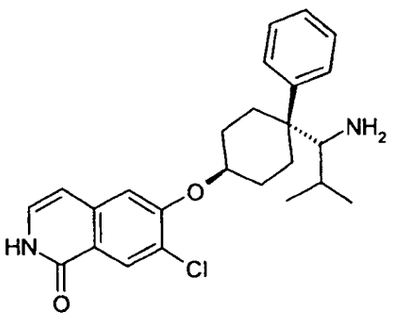
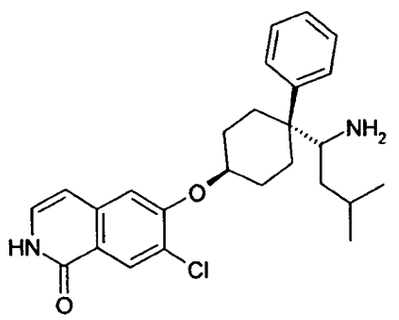
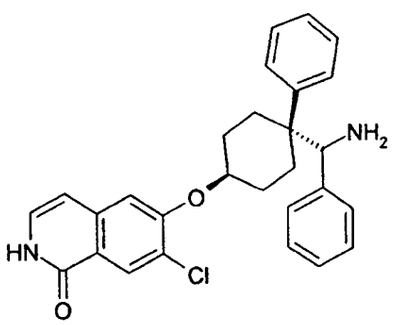
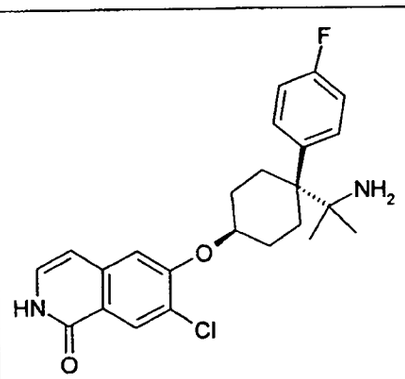
Aminoalcohols were synthesized from the corresponding benzonitriles and grignard reagents: trans-aminoalcohols were obtained in a similar fashion as described in the reaction sequence to yield (19), cis-aminoalcohols were obtained in a similar fashion as described in the reaction sequence to yield (14). Dimethylated aminoalcohols were obtained in a similar fashion as described for (22). All described products were obtained as the hydrochloride salts.

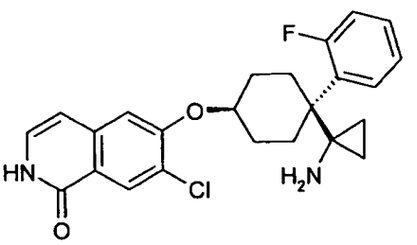
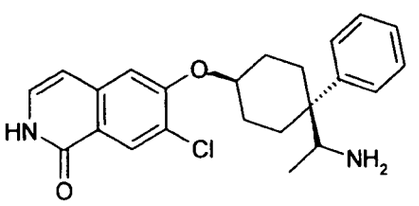
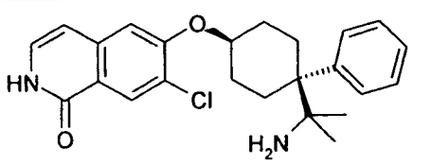
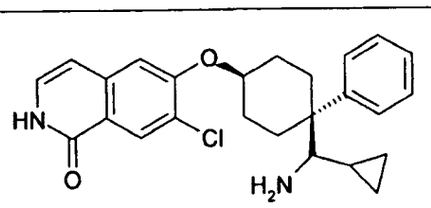
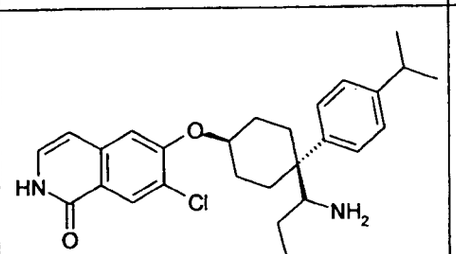
Ex. No.	Isoquinoline	Product	Chemical Name	[M+H$^+$]	R_t/ [min]	Method
4	10		cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-phenyl-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	425.2	2.61	1
5	10		cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	443.2	2.66	1
6	10		cis-6-[4-(1-Amin-propyl)-4-(4-bromo-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	489.1	2.69	1

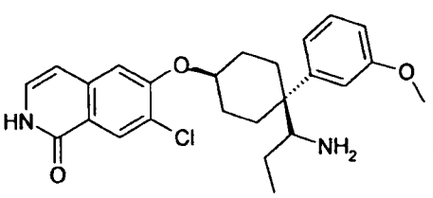
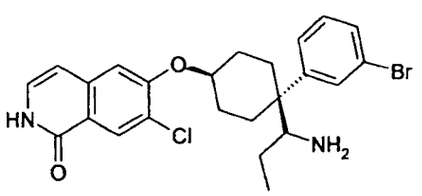
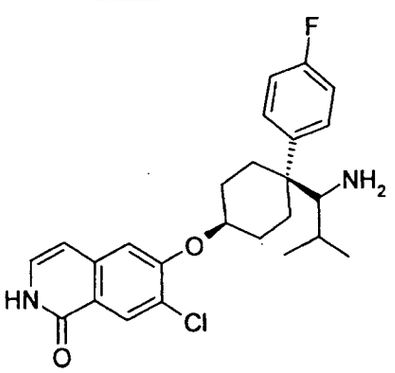
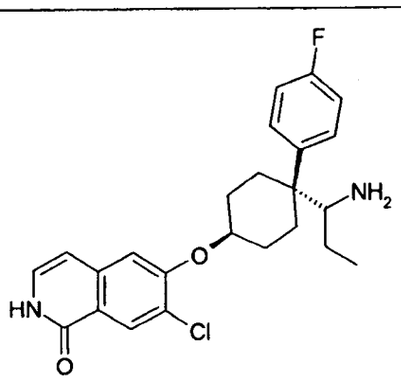
Ex. No.	Isoquinoline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Method
7	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-bromo-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	489.1	2.64	1
8	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-trifluoro methyl-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	479.2	2.74	1
9	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-fluoro-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	429.2	2.52	1
10	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-chloro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	445.1	2.71	1

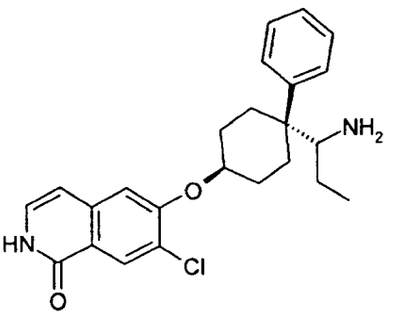
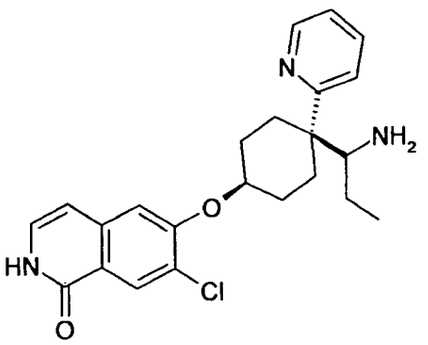
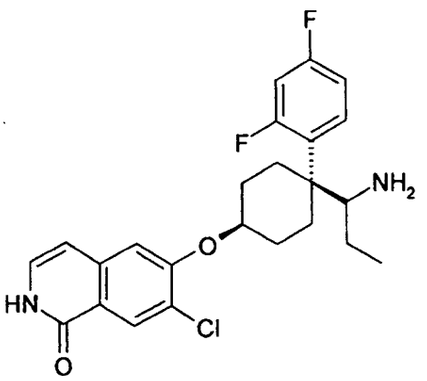
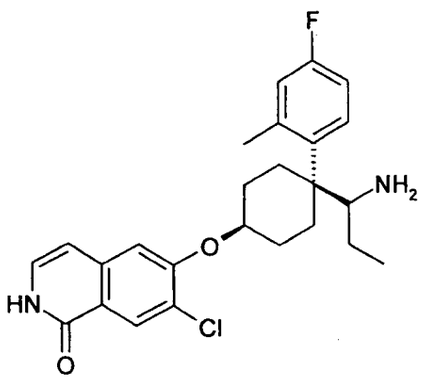
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
11	39		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one	391.2	2.56	1
12	38		trans-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	443.2	2.63	1
13	38		trans-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	415.2	2.48	1
14	38		trans-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	425.2	2.67	1

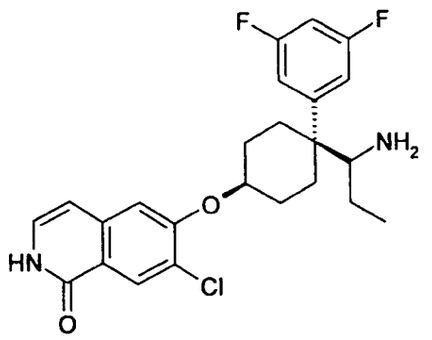
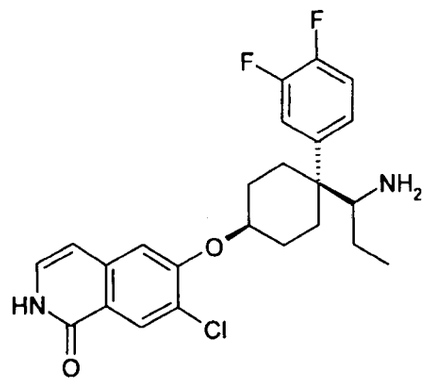
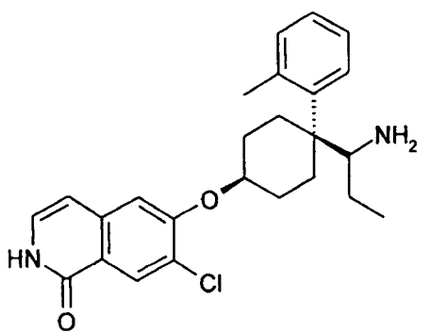
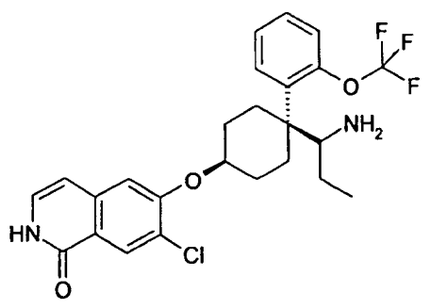
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
15	38		cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	415.2	2.48	1
16	10		trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-bromo-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	489.2	2.77	2
17	10		trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	441.2	2.65	2
18	10		trans-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	477.2	2.67	1

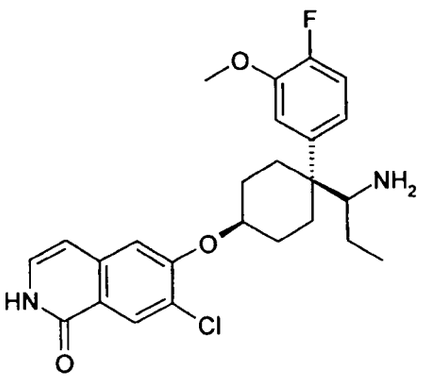
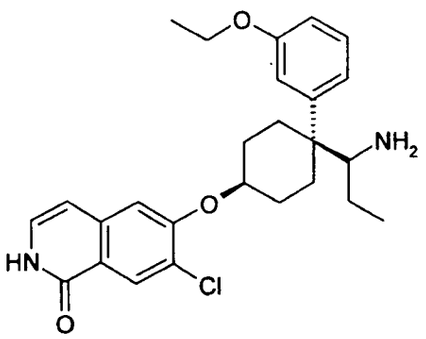
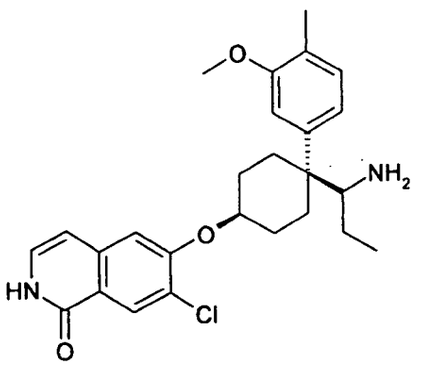
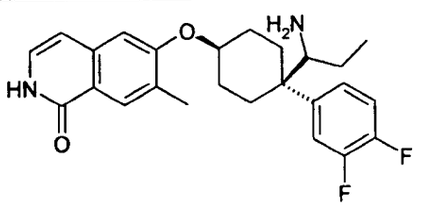
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
19	10		trans-6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-phenyl-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	425.3	3.33	6
20	10		trans-6-[4-(1-Amino-3-methyl-butyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	439.4	2.74	1
21	10		trans-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-phenyl-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	458.2	2.78	1
22	38		trans-6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	429.1	2.64	1

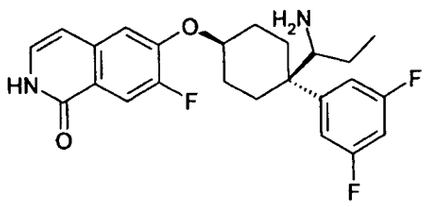
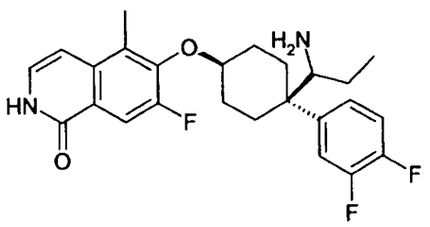
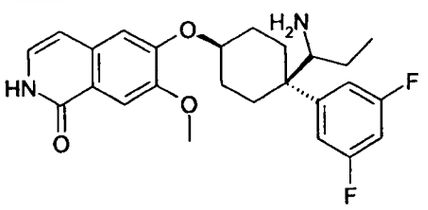
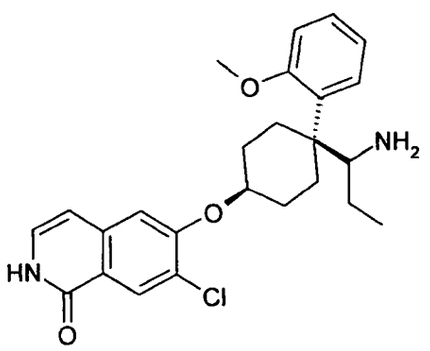
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
23	38		cis-6-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-4-(2-fluoro-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	427	3.29	8
24	38		cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-phenyl-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	397	3.19	8
25	38		cis-6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-phenyl-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	411	0.62	7
26	38		cis-6-(4-[amino (cyclopropyl) methyl]-4-phenyl-cyclo-hexyl}oxy)-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	423	5.10	9
27	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-isopropyl-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-iso	453.2	1.20	5

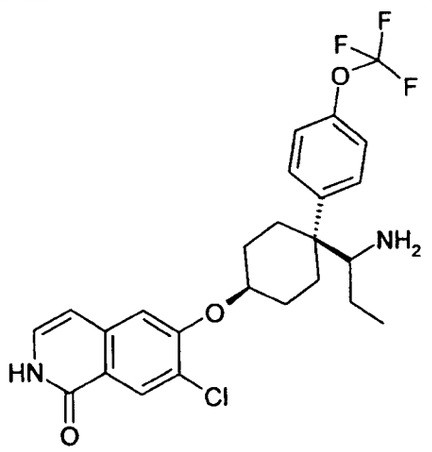
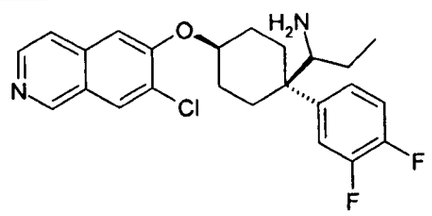
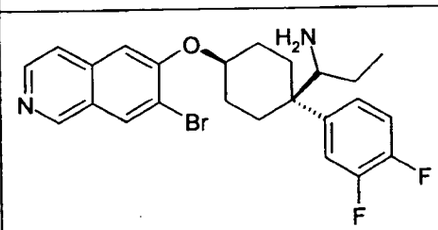
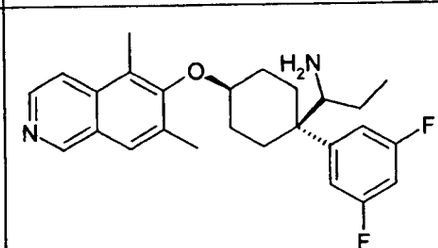
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
			quinolin-1-one			
28	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy)-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	441.2	1.07	5
29	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-bromo-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	503.1	1.34	5
30	10		cis-6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	443.2	2.66	1
31	10		trans-6-[4-(1-amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	429.2	2.57	1

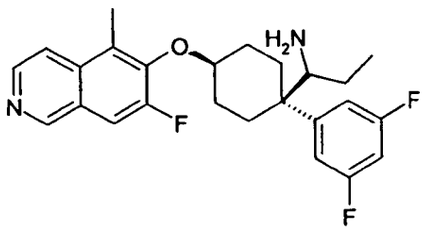
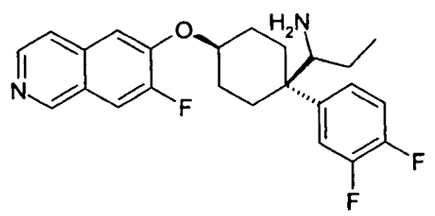
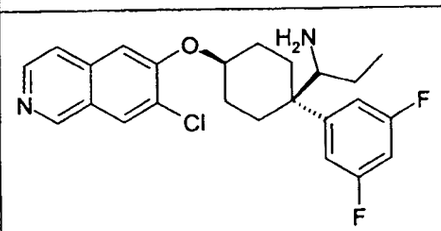
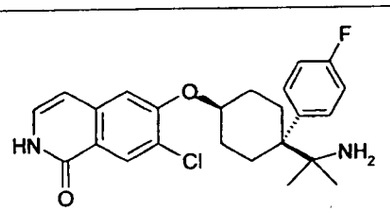
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
32	38		trans-6-[4-(1-amino-propyl)-4-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	411.2	2.69	1
55	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-pyridin-2-yl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	412.2	1.77	13
56	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	447.1	1.84	12
57	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl) cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	443.1	1.89	12

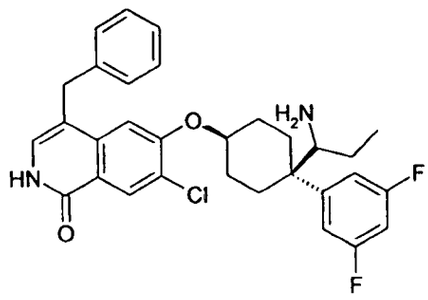
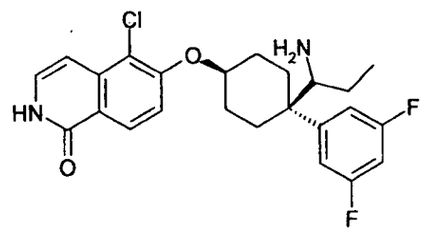
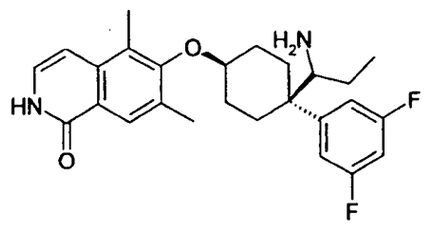
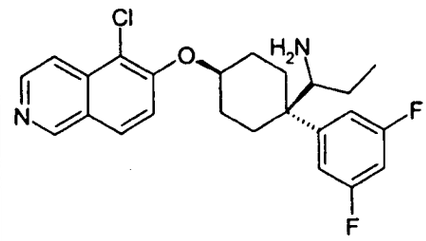
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
58	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	447.1	1.86	12
59	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	447.1	1.87	12
60	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-o-tolyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	425.1	1.82	12
61	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-trifluoro methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	495.2	1.97	12

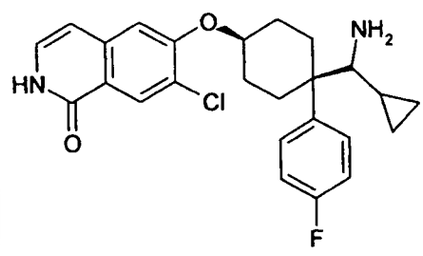
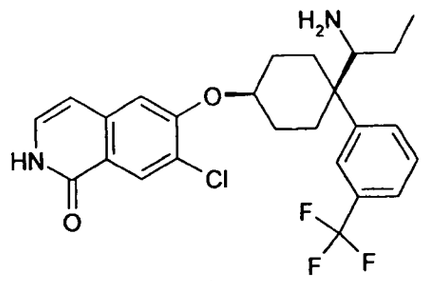
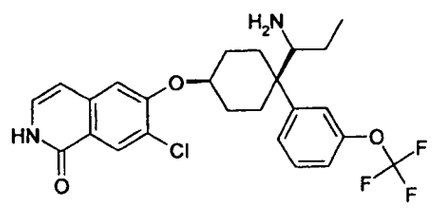
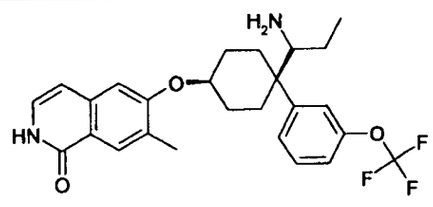
Ex. No.	Isoquinoline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Method
62	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	459.3	1.28	16
63	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-ethoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	455.3	1.24	16
64	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy-4-methyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	438.2 (M+H+ -NH3)	3.69	3
65	52		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one	427.2	1.38	10

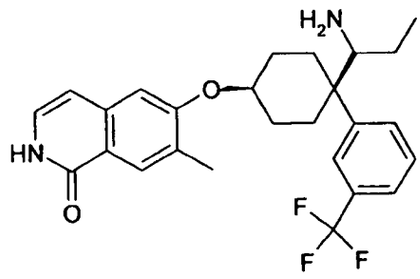
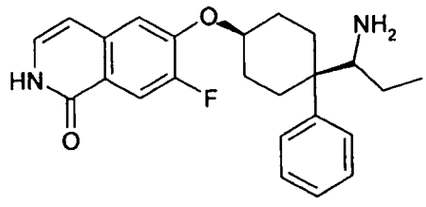
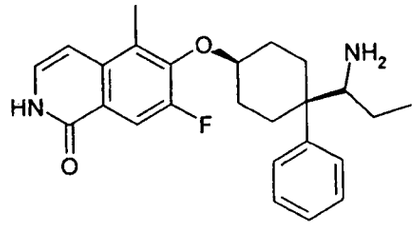
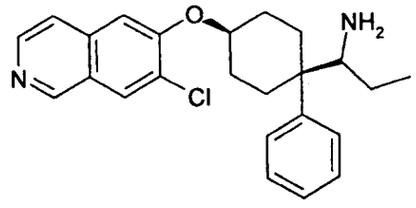
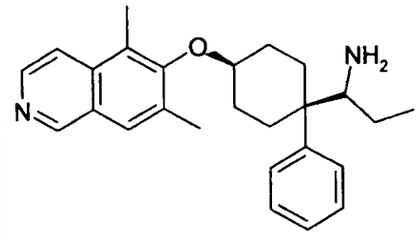
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
66	50		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one	431.2	1.36	10
67	51		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one	445.3	0.98	11
68	54		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-methoxy-2H-isoquinolin-1-one	443.3	0.96	11
69	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H isoquinolin-1-one	441.2	1.88	13

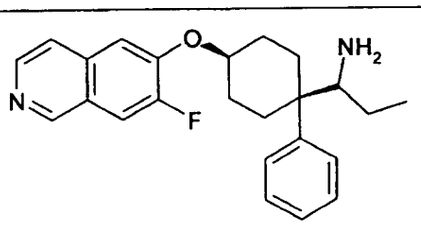
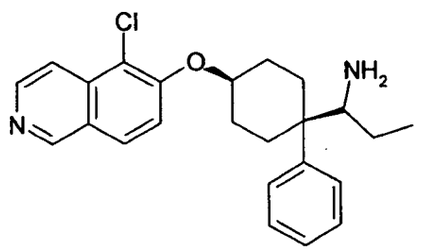
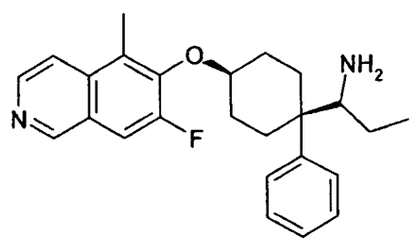
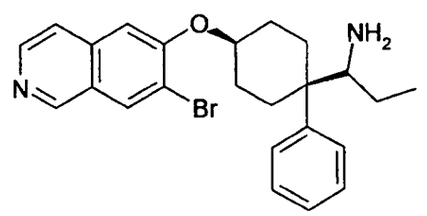
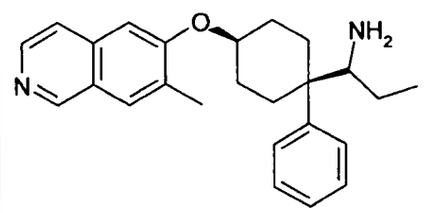
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
70	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-trifluoro-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	495.2	2.32	14
71	7-Chloro-6-fluoro-isoquinoline		cis-1-[4-(7-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine	431.3	2.28	2
72	46		cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine	475.3	2.34	2
73	44		cis-1-[1-(3,5-Difluoro-phenyl)-4-(5,7-dimethyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine	425.3	0.87	11

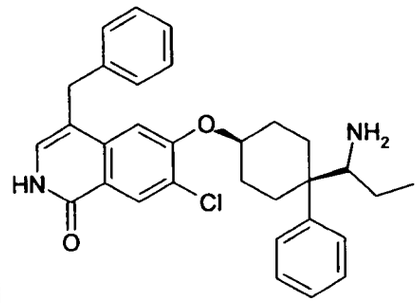
Ex. No.	Isoquinoline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Method
74	43		cis-1-[1-(3,5-Difluoro-phenyl)-4-(7-fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine	429.3	1.30	10
75	45		cis-1-[1-(3,4-Difluoro-phenyl)-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine	415.3	2.24	2
76	7-Chloro-6-fluoro-isoquinoline		cis-1-[4-(7-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine	431.1	1.20	10
77	10		cis-6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	431.3	0.70	15

Ex. No.	Isoquinoline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Method
78	55		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	537.2	1.50	10
79	49		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-5-chloro-2H-isoquinolin-1-one	447.2	1.33	10
80	53		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-5,7-dimethyl-2H-isoquinolin-1-one	441.3	3.24	6
81	5-Chloro-6-fluoro-isoquinoline		cis-1-[4-(5-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine	431.1	1.21	10

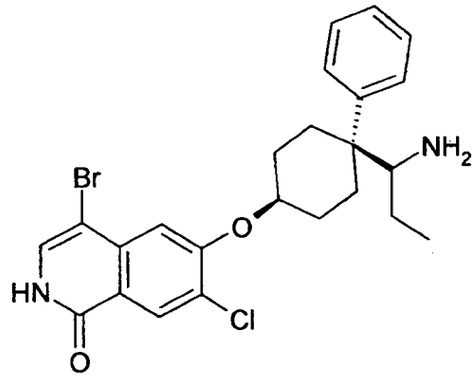
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
82	10		cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	441.2	1.86	13
83	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	479.1	3.26	3
84	10		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoro methoxy-phenyl)-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-iso quinolin-1-one	495.1	1.97	12
85	52		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoro-methoxy-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-methyl-2H-iso quinolin-1-one	475.3	1.36	16

Ex. No.	Isoquinoline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Method
86	52		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoro methyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one	459.2	1.32	16
87	50		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one	395.2	1.37	10
88	51		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one	409.3	0.96	11
89	7-chloro-6-fluoro-isoquinoline		cis-1-[4-(7-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine	395.2	1.20	10
90	44		cis-1-[4-(5,7-Dimethyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine	389.3	0.86	11

Ex. No.	Isoquinoline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Method
91	45		cis-1-[4-(7-Fluoro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine	379.2	1.16	10
92	5-chloro-6-fluoro-isoquinoline		cis-1-[4-(5-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine	395.2	1.18	10
93	43		cis-1-[4-(7-Fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine	393.2	1.20	10
94	46		cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine	439.1	1.19	10
95	48		cis-1-[4-(7-Methyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine	375.3	1.22	10

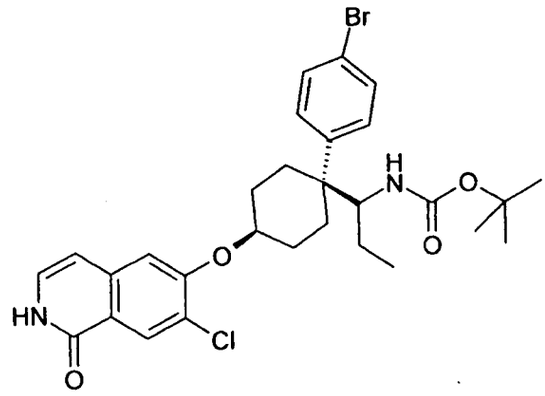
Ex. No.	Isoqui-noline	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Meth-od
96	55		cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclo hexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	501.3	1.50	10

Example 33: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



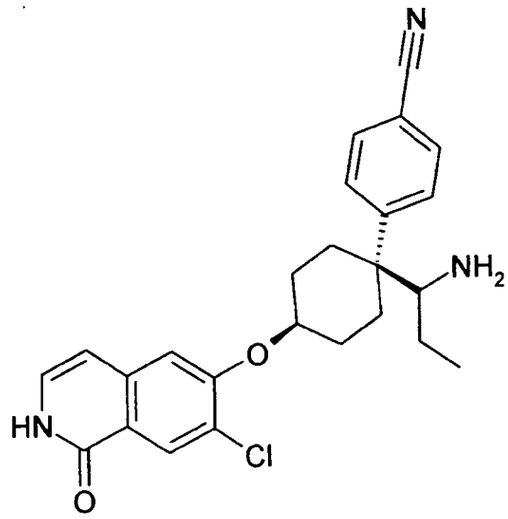
100 mg of Example 3 were dissolved in 3 mL of chloroform. 100 µL of triethylamine and 268 µL of a 1M solution of bromine in chloroform were added. The reaction was stirred at room temperature until conversion was complete. The mixture was quenched by addition of 11 mL sat. sodium thiosulfate solution. 5 mL of 2N sodium hydroxide solution were added and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane:isopropanol (3:1). The combined organic layer was washed with 2N NaOH and brine, dried over sodium sulphate and evaporated. The mixture was purified by HPLC and the obtained product was dissolved in 1 mL of isopropanol:1N HCl and heated in a microwave oven for 20 minutes at 100°C. The mixture was evaporated to dryness, taken up in water and lyophilized to give 29 mg of the desired product as the hydrochloride. R_t = 2.77 min (Method 1). Detected mass: 491.1 ($M+H^+$).

cis-{1-[1-(4-Bromo-phenyl)-4-(7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (81)



1.11 g of Example 6 were dissolved in 100 mL of dry dichloromethane. 1.2 mL of triethylamine and 1.44 g of di-tert.butyl dicarbonate were added. After conversion was complete, the mixture was extracted with 1N sodium hydroxide solution, 0.2 N hydrochloric acid, water and brine, dried and evaporated. The crude product was purified by silica gel filtration to give 886 mg of the desired product. R_t = 4.00 min (Method 1). Detected mass : 533.0 ($M+H-isobutene^+$).

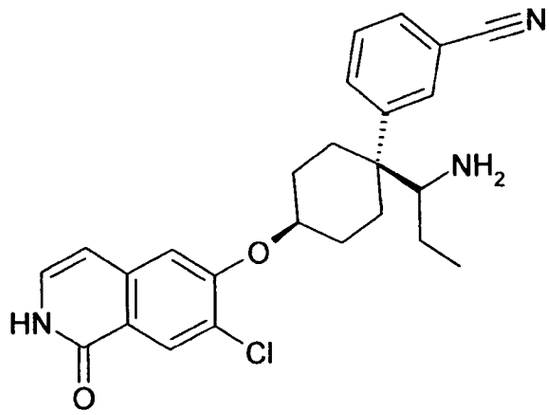
Example 97: cis-4-[1-(1-Amino-propyl)-4-(7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-benzonitrile



200 mg of 81 were dissolved in 10 mL of degassed dimethyl formamide and 50 mg of zinc cyanide and 18 mg of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) were added under

argon. The mixture was heated in a microwave oven for 30 minutes at 150°C. The mixture was diluted with methyl tert. butyl ether and filtered over Celite. The organic layer was washed twice with water and once with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to dryness. The crude product was purified by silica gel chromatography and subsequently 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 and the mixture was lyophilized. The residue was taken up in water and lyophilized again to give 65 mg of the desired product as hydrochloride.
R_t = 2.55 min (Method 2). Detected mass: 436.2 ($M+H^+$).

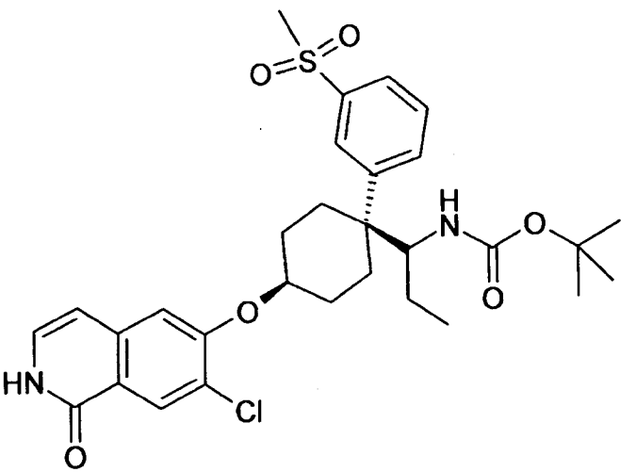
Example 98: cis-3-[1-(1-Amino-propyl)-4-(7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]benzonitrile



Example 98 can be obtained following a similar reaction sequence as used for the synthesis of Example 97, starting from Example 16. R_t = 2.98 min (Method 3). Detected mass: 436.2 ($M+H^+$).

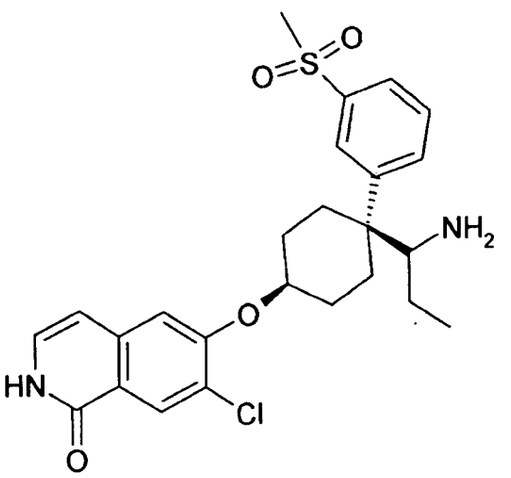
Example 99: 6-[cis-4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methanesulfonyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

a) cis-{1-[4-(7-Chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3-methanesulfonyl-phenyl)-cyclohexyl]-propyl-carbamic acid tert-butyl ester (82)



330 mg (559 µmol) of cis-{1-[1-(3-Bromo-phenyl)-4-(7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (obtained from Example 29 as described for synthesis of 81), 213 mg (1.1 mmol) CuI and 114 mg (1.1 mmol) methansulfinic acid sodium salt were dissolved in 10 mL of anhydrous NMP. The mixture was stirred at 150 °C for 1 h under microwave irradiation, then poured into 100 mL of a saturated aqueous $NaHCO_3$-solution and extracted three times using 30 mL of ethyl acetate each. The organic layer was then washed five times using 20 mL of water each, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed under reduced pressure. Flash chromatography using ethyl acetate yielded 143 mg of 82 as a viscous oil. R_f (ethyl acetate): 0.33

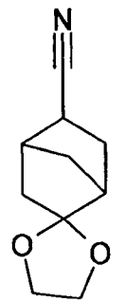
b) Example 99: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methanesulfonyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



140 mg (238 µmol) of cis-{1-[4-(7-Chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3-methanesulfonyl-phenyl)-cyclohexyl]-propyl-carbamic acid tert-butyl ester (82) were dissolved in 3 mL of isopropanol and 3 mL of a 2N aqueous solution of HCl added. The mixture was stirred for 20h at ambient temperature, diluted with 30 mL of water and freeze dried to yield 120 mg of Example 99 as its hydrochloride as an amorphous solid. R_t = 0.66 min (Method 18). Detected mass: 489.2 ($M+H^+$)

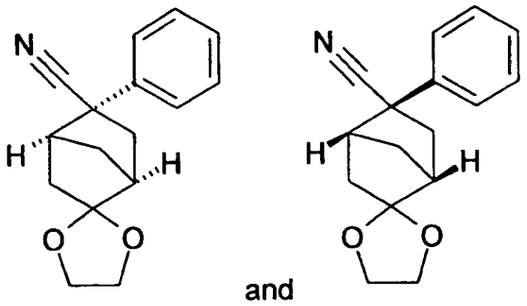
Example 100: 6-[(1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propyl)-5-phenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

a) 5-Oxo-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile ethylene ketal (83)



9.0 g (71 mmol) of 2-cyclopen-1-one ethylene ketal, 11.4 g (214 mmol) of acrylonitrile and 150 mg (1.4 mmol) of hydroquinone were mixed and heated to 150°C for 1 h under microwave irradiation. The excess of acrylonitrile was removed under reduced pressure and the residue dissolved using 150 mL of diethylether. This solution was washed three times using 50 mL of saturated aqueous Na_2CO_3-solution each, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The resulting oil was dissolved in 200 mL of cyclohexane and 100 mL of diethylether, washed three times using 50 mL of an aqueous 0.1 N NaOH-solution and twice using 100 mL of a saturated aqueous NaCl-solution. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent evaporated to yield 7.3 g of 83 as a colourless oil.

b) (1S,2S,4S)-5-Oxo-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile ethylene ketal and (1R,2R,4R)-5-Oxo-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile ethylene ketal (84 and 85)



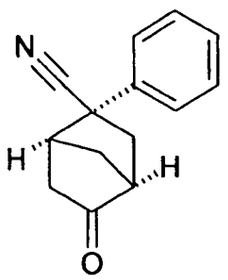
and

7.5 g (42 mmmol) of 5-Oxo-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile ethylene ketal (83) and 4.4 g (46 mmol) of fluorobenzene were dissolved in 10 mL of anhydrous toluene. The mixture was stirred at 65 °C for 20h, then poured into 300 mL of a saturated aqueous $NaHCO_3$-solution, and extracted twice using 100mL ethyl acetate each. The organic layer was dried using $MgSO_4$ and evaporated. Chromatography on reversed phase (acetonitrile/water) yielded 3.4g of the racemic mixture as a single diastereomer as colourless oil.

Chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm) using n-heptane:2-propanol:methanol 5:1:1 yielded 1.4 g of 84 (R_t = 7.4 min) and 1.4 g of 85 (R_t = 9.3 min). R_t = 1.44 min (Method 5). Detected mass: 256.3 ($M+H^+$)

The absolute stereochemistry was assigned arbitrarily.

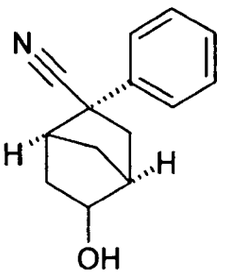
c) (1S,2S,4S)-5-Oxo-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile (86)



1.3 g of (1S,2S,4S)-5-Oxo-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile ethylene ketal (84) were dissolved in a mixture of 30 mL THF and 30 mL of a 5% aqueous HCl-solution and kept at ambient temperature for 30h. The mixture was diluted using 100 mL of a saturated aqueous NaCl-solution and 100 mL of ethyl acetate. After separation, the aqueous layer was extracted twice using 50 mL of ethyl acetate each. The organic layer was dried using $MgSO_4$ and evaporated to give1.2 g of (86) as a colourless oil.

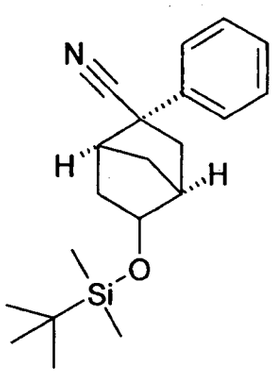
$[\alpha]_D$ = +5.6° (c = 0.013 in methanol), R_t = 1.27 min (Method 5).

d) (1S,2S,4S)-5-Hydroxy-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile (87)



0.9 g (4.3 mmol) of (1S,2S,4S)-5-Oxo-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile (86) were dissolved using 20 mL of ethanol and 161 mg (4.3 mmol) of $NaBH_4$ was added at -70°C. The mixture was stirred at ambient temperature for 1h, 100mL of a saturated aqueous NaCl-solution was added and the pH adjusted to 2-3 using aqueous HCl-solution. The mixture was extracted three times using 50 mL of ethyl acetate each. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated to yield 0.9 g of (87) as a single diastereomer as a colourless oil. R_t = 0.76 min (Method 18). Detected mass: 214.1 ($M+H^+$)

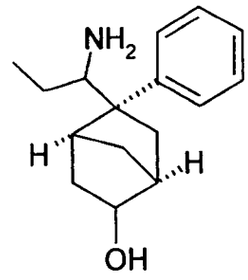
e) (1S,2S,4S)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile (88)



0.9 g (4.2 mmol) of (1S,2S,4S)-5-Hydroxy-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile (87) and 1.1 g (10.6 mmol) of 2,6-lutidine were dissolved in 40 mL of dichloromethane. 1.3 g (5.1 mmol) of tert-butyldimethylsilyl trifluormethanesulfonate were added at -10°C. The mixture was stirred at ambient temperature for 17h.

Afterwards, additional 500 mg of 2,6-lutidine and 600 mg of tert-butyldimethylsilyl trifluormethanesulfonate were added at -10°C and the mixture stirred at ambient temperature for 48h. Afterwards, additional 1.1 g of 2,6-lutidine and 1.3 g of tert-butyldimethylsilyl trifluormethanesulfonate were added at -10°C and the mixture stirred at ambient temperature for 24h. The mixture was evaporated, the residue dissolved using 100 mL of ethyl acetate and washed using three times 50 mL of a saturated aqueous Na_2CO_3-solution each, three times 50 mL of a 0.5 N aqueous HCl-solution each and finally once using 50 mL of a saturated aqueous Na_2CO_3-solution. The organic layer was dried using a mixture of $MgSO_4$ and K_2CO_3, filtered and evaporated. Flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/n-heptane 1:2 yielded 970 mg of (88) as a colourless oil. R_f (ethyl acetate/n-heptane 1:2) = 0.8. R_t = 1.32 min (Method 18).

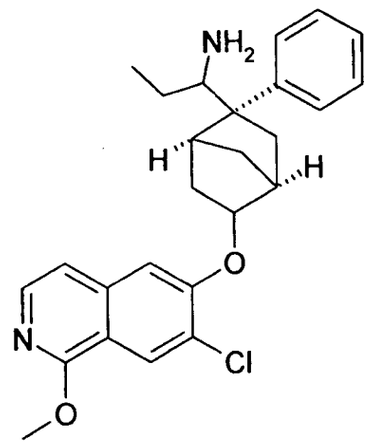
f) (1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propyl)-5-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (89)



930mg (2.8 mmol) of (1S,2S,4S)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile (88) were dissolved in 10 mL of anhydrous toluene. Afterwards, 5.7 mL of a 1M solution of ethylmagnesium bromide in THF was added and the mixture was heated under reflux for 12h. The mixture was then treated with 3 mL ethanol and evaporated. The residue was dissolved in 20mL of ethanol and 215 mg (5.7 mmol) of $NaBH_4$ was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 3h and then evaporated. The residue was dissolved using 100 mL of water, the pH adjusted to 3 using aqueous HCl-solution to remove excess $NaBH_4$ and then adjusted to pH = 12 using saturated aqueous Na_2CO_3-solution. The mixture was extracted three times using 30 mL of t-butylmethylether each. Afterwards, the organic layer was extracted twice using 20 mL of a 1N aqueous HCl-solution each, the aqueous layer was adjusted to pH>11 using saturated aqueous Na_2CO_3-solution and

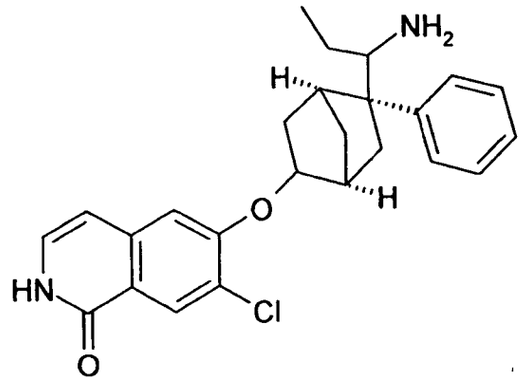
extracted three times using 30 mL t-butylmethylether each. The organic layer was dried using $MgSO_4$ and evaporated yielding 200 mg of the desired product 89, used without further purification. R_t = 0.58 min (Method 18).

g) 1-[(1S,2S,4S)-5-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-propylamine (90)



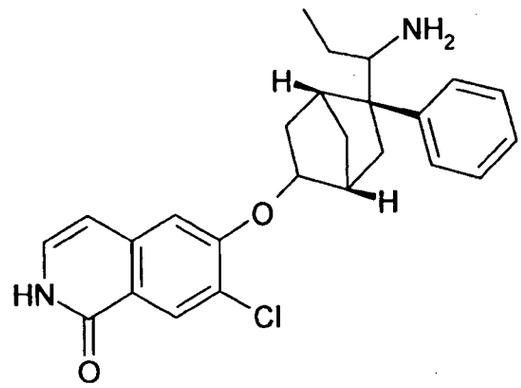
200 mg (0.82 mmol) of (1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propyl)-5-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (89) were dissolved in 5 mL anhydrous dimethylacetamide. Afterwards, 39 mg (1.63 mmol) of NaH were added, followed by the addition of 173 mg (0.82 mmol) of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (10). The mixture was stirred at ambient temperature for 20h. Afterwards, 50 mL of a saturated aqueous $NaHCO_3$-solution were added and the mixture extracted three times using 30 mL ethyl acetate each. The organic layer was dried using $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified using chromatography on reversed phase (acetonitrile/water).The product-containing fractions were evaporated to half of the original volume, 10 mL of a saturated aqueous Na_2CO_3-solution was added and the mixture extracted three times using 20 mL of ethyl acetate each. The organic layer was dried using $MgSO_4$, filtered and evaporated yielding 34 mg of the desired product 90. R_t = 0.86 min (Method 18). Detected mass: 437.3 ($M+H^+$)

h) 6-[(1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propyl)-5-phenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 100)



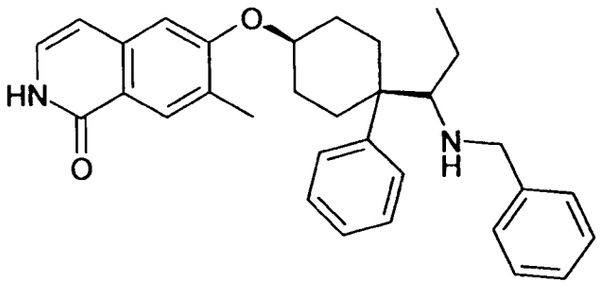
35 mg of 1-[(1S,2S,4S)-5-(7-Chloro-1-methoxy-isoquinolin-6-yloxy)-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-propylamine (90) were dissolved using 1 mL of 2-propanol and 1mL of a 1N aqueous HCl-solution. The mixture was heated to 100 °C for 1h under microwave irradiation. Afterwards, 20 mL of water were added and the mixture freeze dried. The residue was once again treated with 20 mL of water and freeze dried to yield 34 mg of the desired product as its hydrochloride. R_t = 0.75 min (Method 18). Detected mass: 423.2 ($M+H^+$)

Example 101: 6-[(1R,4R,5R)-5-(1-Amino-propyl)-5-phenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



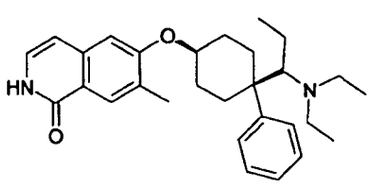
Example 101 has been synthesized as its hydrochloride in analogy to the synthesis of example 100 starting from 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (10) and (1R,2R,4R)-5-oxo-2-phenyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonitrile ethylene ketal (85). R_t = 0.75 min (Method 18). Detected mass: 423.2 ($M+H^+$)

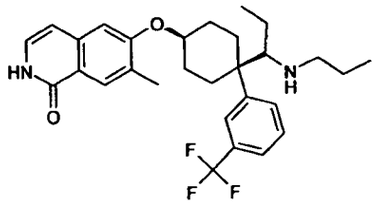
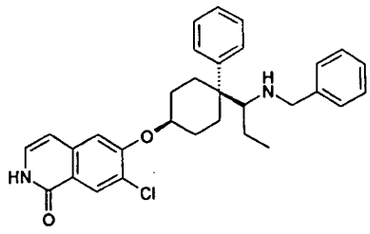
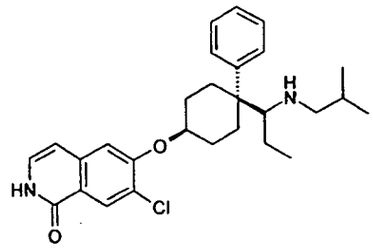
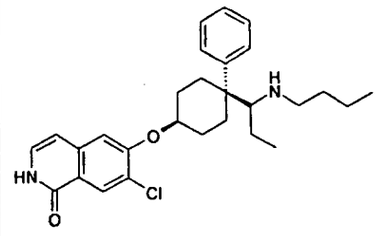
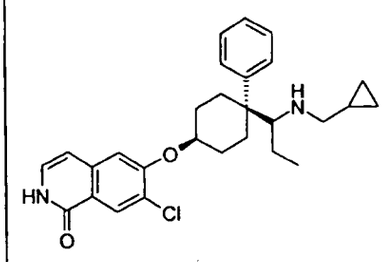
Example 102: cis-6-[4-(1-Benzylamino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one



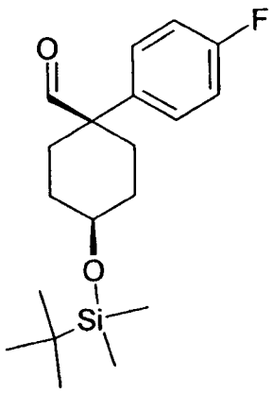
60 mg of Example 11 were dissolved in 850 µL of methanol, then 39µL of triethylamine, 80µL of acetic acid, 50 mg of powdered molecular sieves and 43µL of benzaldehyde were added and the mixture was allowed to stir for 1h. A solution of 26 mg of sodium cyanoborohydride in 200 µL of methanol was added and the mixture was stirred at 40°C for 5 min. The reaction mixture was filtered and the filtrate was evaporated to dryness. The residue was dissolved in 50 mL of dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was reextracted twice with dichloromethane. The combined organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered, evaporated and the crude material was purified by reversed phase HPLC (acetonitrile/water) to yield 27 mg of the desired product as trifluoroacetic acid salt. R_t = 2.94 min (Method 2). Detected mass: 481.4 ($M+H^+$).

The following examples were obtained in a similar fashion as described for example 102, using the respective isoquinolines and aldehydes as starting materials:

Ex. No.	Product	Start. Mat.	Alde-hyde	Chemical Name	[M+ H^+]	R_t [min]	Method
103		Ex. 11	Acet-alde-hyde	cis-6-[4-(1-Diethylamino-propyl)-4-phenyl-cyclo hexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one	447.4	2.73	2

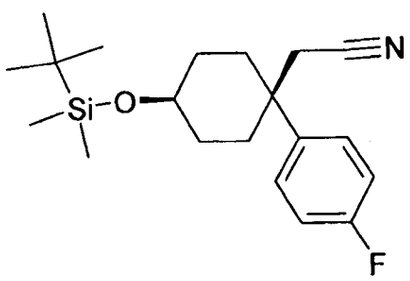
Ex. No.	Product	Start. Mat.	Alde-hyde	Chemical Name	[M+ H^+]	R_t/ [min]	Met hod
104		Ex. 86	Pro-panal	cis-7-Methyl-6-[4-(1-propyl amino-propyl)-4-(3-trifluoro methyl-phenyl)-cyclo hexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one	501.2	1.50	10
105		Ex. 3	Benz-alde-hyde	cis-6-[4-(1-Benzylamino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	501.3	1.47	10
106		Ex. 3	Iso-butyr-alde-hyde	cis-7-Chloro-6-[4-(1-isobutyl amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-2H-iso quinolin-1-one	467.3	1.45	10
107		Ex. 3	Buta-nal	cis-6-[4-(1-Butylamino-propyl)-4-phenyl-cyclo hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	501.3	1.46	10
108		Ex. 3	Cyclo propyl carbox aldehy de	cis-7-Chloro-6-{4-[1-(cyclo propylmethyl-amino)-propyl]-4-phenyl-cyclohexyl oxy}-2H-isoquinolin-1-one	465.3	1.43	10

cis-4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanecarb- aldehyde (91)



To a solution of 9.74 g (29.2 mmol) of cis-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexane-carbonitrile (78) in 290 mL of dichloromethane at -70 °C were added over a period of 20 min 73 mL (73 mmol) of a solution of diisobutylaluminium hydride in dichloromethane (1M). The reaction mixture was stirred for 1 h at -70 °C, before 250 mL of 10% aqueous potassium sodium tartrate solution were added and the resulting biphasic system was vigourously stirred for 2 h at room temperature. 200 mL of ethyl acetate were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with 150 mL of ethyl acetate and the combined organic phases were dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The resulting oil was purified by silica gel chromatography (heptanes:ethyl acetate) to give 8.38 g of the desired product. R_t = 1.09 min (Method 17). Detected mass: 337.2 ($M+H^+$).

cis-[4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-acetonitrile (92)

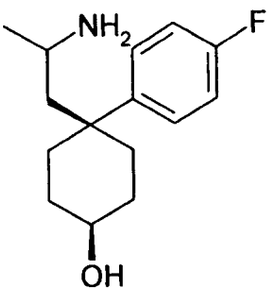


To an ice-cold solution of 6.60 g (19.6 mmol) of cis-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanecarbaldehyde (91) in 50 mL of dry methanol were added

portionwise 1.48 g (39.2 mmol) of sodium borohydride. The reaction mixture was stirred for 1h at 0 °C, then 16h at room temperature, before being quenched by addition of 70 mL of water. The solution was extracted three times with ethyl acetate (100 mL each). The organic phases were combined, washed with brine, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness.

The resulting alcohol (6.17 g crude) was dissolved in 50 mL of dry dichloromethane and cooled to 0°C. 2.56 mL (1.84 g, 18.2 mmol) of triethylamine were added and the mixture stirred for 5 min. Then, 3.53 mL (5.22 g, 45.6 mmol) of methanesulfonylchloride was added dropwise and the solution was stirred for 2.5 h at 0 °C. The reaction mixture was treated with 50 mL of water and stirred for 30 min at room temperature. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with 100 mL dichloromethane. The organic phases were combined, washed with brine, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. The crude product was purified by silica gel chromatography (heptanes:ethyl acetate) to give 5.20 g of the desired mesylate, which was dissolved in 200 mL of dry dimethylformamide and treated with 4.06 g (62.4 mmol) of potassium cyanide and 6.60 g (25.0 mmol) of 18-crown-6. The orange solution was heated to 155 °C for 36h and stirred 16h at room temperature before being poured onto 200 mL of a mixture of water and ice. The mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic phases were combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (heptanes:ethyl acetate) to give 1.22 g of the desired product 92. R_t = 1.04 min (Method 17). Detected mass: 348.2 ($M+H^+$).

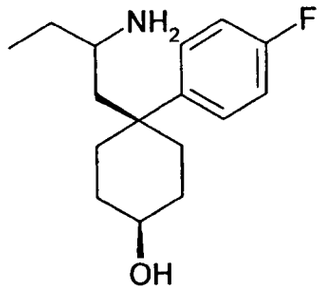
cis-4-(2-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (93)



Under argon, 260 mg (0.75 mmol) of cis-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-acetonitrile (92) were dissolved in 5 mL of absolute toluene. Then,

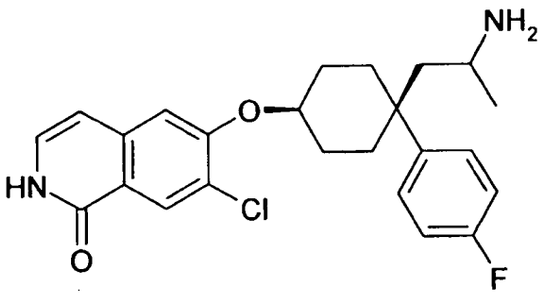
500 µL of methylmagnesium bromide (3M in diethylether) were added dropwise and the reaction mixture was heated to 80 °C for 2h. After cooling to room temperature, 3 mL of dry methanol were added. After a period of 10 min, 28.3 mg (1.45 mmol) of sodium borohydride were added and the mixture was stirred for 3h at room temperature. The reaction was quenched by addition of 1M aqueous sodium hydroxide solution and extracted three times with diethylether (100 mL each).
The combined organic phases were concentrated to a volume of approximately 80 mL and 50 mL of 2N aqueous hydrochloric acid were added. The biphasic system was stirred vigourously at room temperature for 3h. The phases were separated, the aqueous layer was adjusted to pH 12 by addition of 5N sodium hydroxide solution and extracted three times with a 3:1 mixture of dichloromethane and 2-propanol (80 mL each). The combined organic layers were evaporated to give 92 mg of the desired product, which was used directly in the next step. R_t = 0.64 min (Method 18). Detected mass: 252.2 ($M+H^+$).

cis-4-(2-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (94)



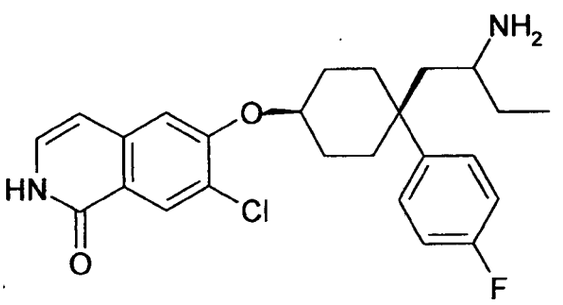
355 mg of cis-4-(2-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (94) were prepared analoguosly to the preparation of cis-4-(2-amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (93), starting from 500 mg (1.44 mmol) of cis-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-acetonitrile (92), 960 µL (2.88 mmol) of ethylmagnesium bromide (3M in diethylether) and 54.4 mg (2.88 mmol) of sodium borohydride. R_t = 0.66 min (Method 18). Detected mass: 266.2 ($M+H^+$).

Example 109: cis-6-[4-(2-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



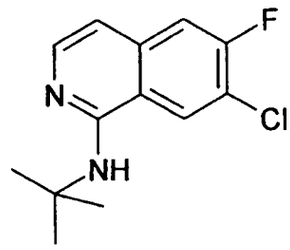
Example 109 was synthesized using the reaction sequence as described for the synthesis of Example 1. 90 mg of cis-4-(2-amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (93) and 79.6 mg of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (10) were used to give 35 mg of Example 109 as hydrochloride. R_t = 1.31 min (Method 16). Detected mass: 429.2 ($M+H^+$).

Example 110: cis-6-[4-(2-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



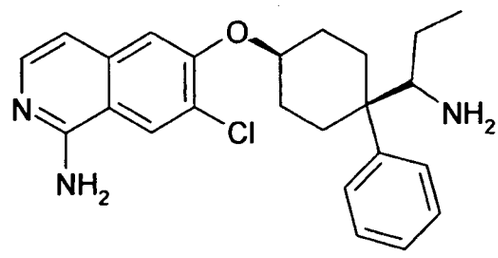
Example 110 was obtained as hydrochloride following the reaction sequence as used for the synthesis of Example 109, starting from cis-4-(2-amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (94) and 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (10). R_t = 1.45 min (Method 16). Detected mass: 443.2 ($M+H^+$).

tert-Butyl-(7-chloro-6-fluoro-isoquinolin-1-yl)-amine (95)



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 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, to extract excess p-toluenesulfonic acid, 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 (95) and 714 mg of the product slightly contaminated with p-toluenesulfonic acid. R_t = 2.35 min (Method 2). Detected mass: 253.1 ($M+H^+$).

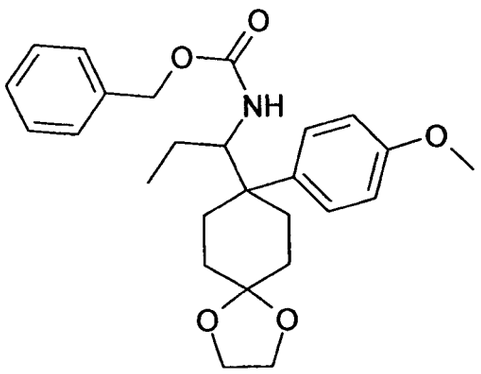
Example 111: cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-isoquinolin-1-ylamine



58 mg of Example 111 were obtained following a reaction sequence with NaH-mediated coupling and acidic deprotection in the microwave similar to the one used for the synthesis of Example 1, starting from 102 mg (0.44 mmol) of cis-4-(1-aminopropyl)-

4-phenylcyclohexanol (6) and 100 mg (0.40 mmol) of tert-butyl-(7-chloro-6-fluoro-isoquinolin-1-yl)-amine (95). R_t = 0.84 min (Method 11). Detected mass: 410.3 ($M+H^+$).

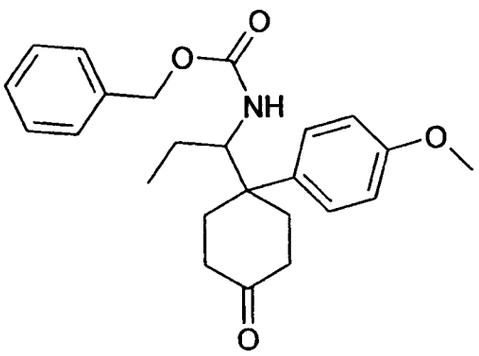
{1-[8-(4-Methoxy-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-propyl}-carbamic acid benzyl ester (96)



5.0 g (18.3 mmol) of 8-(4-methoxy-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile (synthesized from 1-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-cyclohexanecarbonitrile in a similar fashion as described for 15) were dissolved in 20 mL of absolute toluene. Then, 12.2 mL (36.6 mmol) of ethylmagnesium chloride (3M in THF) were added dropwise and the reaction mixture was heated to 90 °C for 5h. After cooling to -15 °C, 10 mL of dry methanol were added. After a period of 10 min, 1.37 g (36.3 mmol) 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 (100 mL) and extracted three times with diethylether (150 mL each). The combined organic phases were dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent evaporated.

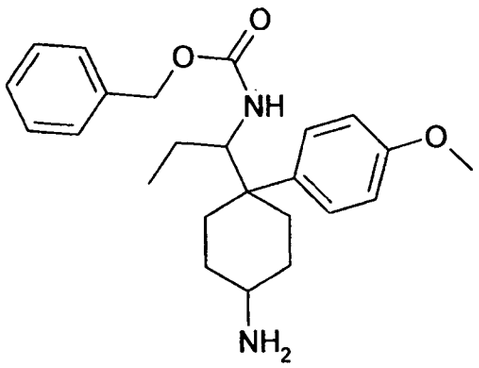
The crude amine (4.90 g) was dissolved in 55 mL of dry dichloromethane, cooled to -78 °C and 2.46 mL (1.79 g, 17.6 mmol) of triethylamine and 2.71 mL (2.74 g, 16.0 mmol) of benzylchloroformate were added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2h. Then, 100 mL of water were added and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to give the crude product (96), which was used directly in the next step. R_t = 1.09 min (Method 18). Detected mass: 440.4 ($M+H^+$).

{1-[1-(4-Methoxy-phenyl)-4-oxo-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid benzyl ester (97)



534 mg of {1-[8-(4-Methoxy-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-propyl}-carbamic acid benzyl ester (96) were dissolved in 1 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 phases were separated and the aqueous phase 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 97. R_t = 1.58 min (Method 19). Detected mass: 396.3 ($M+H^+$).

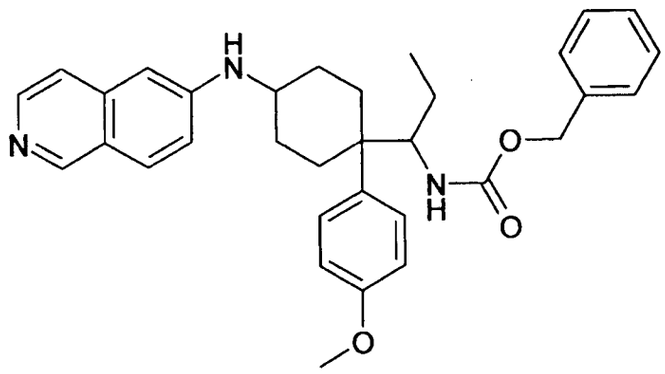
{1-[4-Amino-1-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid benzyl ester (98)



200 mg (0.51 mmol) of the ketone (97) were dissolved in 1.5 mL of absolute methanol, then 390 mg (5.06 mmol) of ammonium acetate and 31.8 mg (0.51 mmol) of sodium cyanoborohydride were added, and the mixture was stirred at room temperature for 2h. 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 to give 150

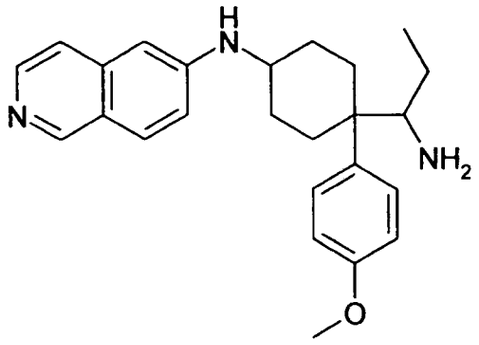
mg of the title compound 98 in a purity sufficient to be used directly in the next step. R_t = 1.18 min (Method 19). Detected mass: 397.3 ($M+H^+$).

{1-[4-(Isoquinolin-6-ylamino)-1-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid benzyl ester (99)



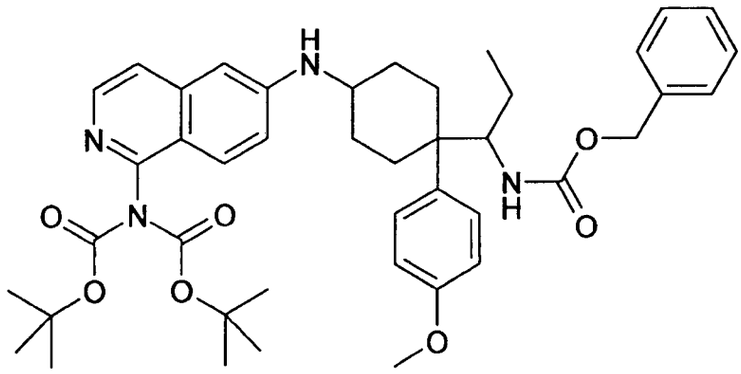
In 1 mL of absolute toluene were dissolved 66.0 mg (0.32 mmol) of 6-bromo-isoquinoline, 151 mg (380 µmol) of {1-[4-amino-1-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid benzyl ester (98), and 155 mg (476 µmol) of cesium carbonate. The solution was degassed twice, then 2.14 mg (9.5 µmol) of palladium acetate and 8.89 mg (14.3 µmol) 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, then redissolved 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 48 mg of the pure desired product. R_t = 1.38 min (Method 19). Detected mass: 524.4 ($M+H^+$).

Example 112: [4-(1-Amino-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-isoquinolin-6-yl-amine



48 mg (91.7µmol) of {1-[4-(Isoquinolin-6-ylamino)-1-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-propyl}-carbamic acid benzyl ester (99) were dissolved in 300 µL of dry methanol and 9.7 µg 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. R_t = 0.89 min (Method 19). Detected mass: 390.3 ($M+H^+$).

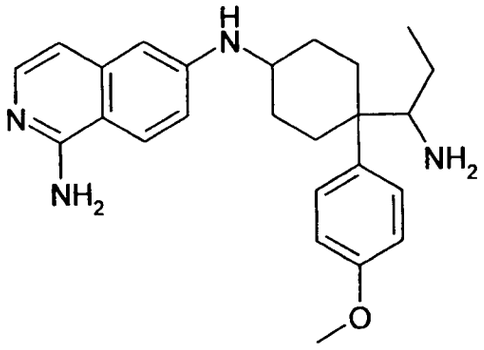
1-(Di-tert-butyloxycarbonyl)-amino-[4-(1-amino-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-isoquinolin-6-yl-amine (100)



30 mg (83.5 µmol) of 1-(di-tert-butyloxycarbonyl)-amino-isoquinolin-6-amine were dissolved in 135 µL of abs. methanol, then 23 µL (16.9 mg, 167 µmol) of triethylamine, 47.7 µL (50.1 mg, 835 µmol) of acetic acid, 20 mg of powdered molecular sieves and 99 mg (250 µmol) of (97) were added and the mixture was allowed to stir for 1h. A solution of 15.7 mg (250 µmol) of sodium cyanoborohydride in 50 µL of methanol was added and the mixture was stirred at 70°C for 10 h. Then, another 50 mg (125 µmol) of (97) followed by a portion of 15.7 mg (250 µmol) of sodium cyanoborohydride in 50 µL of methanol were added and the mixture was allowed to stir for 1h at 70 °C. The

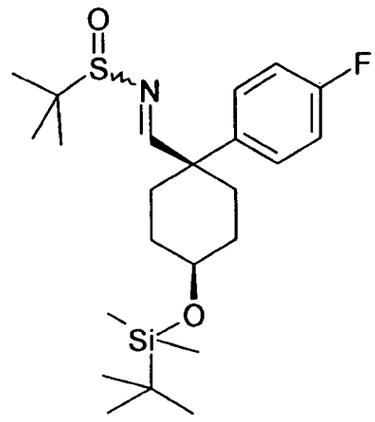
reaction mixture was filtered and the filtrate was evaporated to dryness. The residue was dissolved in 50 mL of dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was reextracted three times with dichloromethane. The combined organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered, evaporated and the crude material was purified by reversed phase HPLC (acetonitrile/water) to yield 5 mg of the desired product as trifluoroacetic acid salt. R_t = 1.65 min (Method 19). Detected mass: 739.3 ($M+H^+$).

Example 113: 1-Amino-[4-(1-amino-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-isoquinolin-6-yl-amine



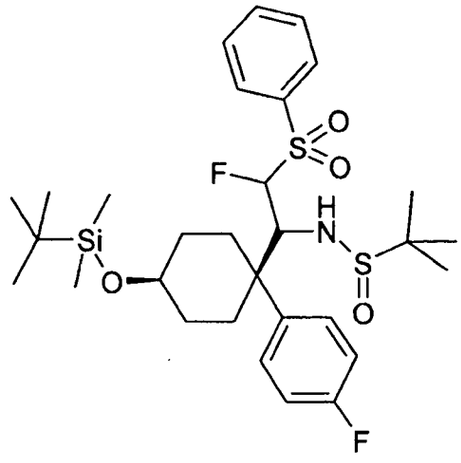
5 mg (6.77 µmol) of 1-(Di-tert-butyloxycarbonyl)-amino-[4-(1-amino-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-isoquinolin-6-yl-amine (100) were dissolved in 500 µL of dry methanol and 5.0 mg of palladium on activated charcoal (10%) were added. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere until conversion was complete. The catalyst was filtered off and the reaction mixture was evaporated to dryness. The solid residue was treated with 500 µL of 4N hydrochloric acid in dioxane and stirred at room temperature until complete deprotection could be observed. The reaction mixture was evaporated, water was added and the mixture was lyophilized. The residue was taken up in water and lyophilized again to give 1.2 mg of the desired product as hydrochloride. Rt = 0.98 min (Method 19). Detected mass: 405.3 ($M+H^+$).

cis-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid 1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-methylideneamide (101)



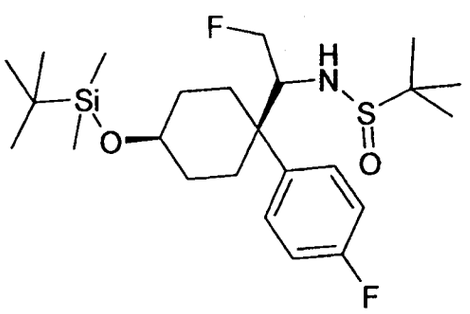
To a solution of 3.0 g (8.92 mmol) of cis-4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanecarbaldehyde (91) in 26 mL of tetrahydrofuran were added 1.19 g (9.81 mmol) of 2-methyl-2-propanesulfinamide and 4.31 mL (4.69 g, 13.4 mmol) of titanium(IV) ethoxide. The resulting mixture was stirred for 16h under reflux, before being treated with 30 mL of water. The resulting suspension was filtered through celite. The filter cake was rinsed with 200 mL of ethyl acetate and 60 mL of water. The phases were separated and the aqueous layer was extracted 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 (SiO_2, 0% → 100% ethyl acetate in heptane) to yield 1.64 g of the title compound (101). R_t = 1.15 min (Method 17). Detected mass: 440.2 ($M+H^+$).

cis-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {2-benzenesulfonyl-1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-2-fluoro-ethyl}-amide (102)



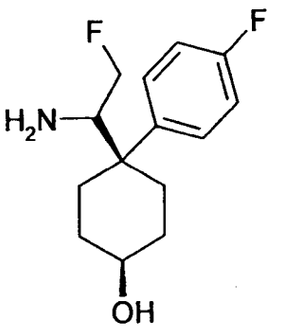
A solution of 1.75 g (3.98 mmol) of cis-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-methylideneamide (101) and 693 mg (3.98 mmol) of fluoromethyl-phenyl-sulfone in 40 mL of dry tetrahydrofuran was cooled to -78 °C and 4.17 mL (4.17 mmol) of a 1M solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran were added. The mixture was stirred for 1h at -78 °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 2.45 g of the crude title compound (102) as diastereomeric mixture. R_t = 3.31 min (Method 12). Detected mass: 614.3 ($M+H^+$)

cis-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-2-fluoro-ethyl}-amide (103)



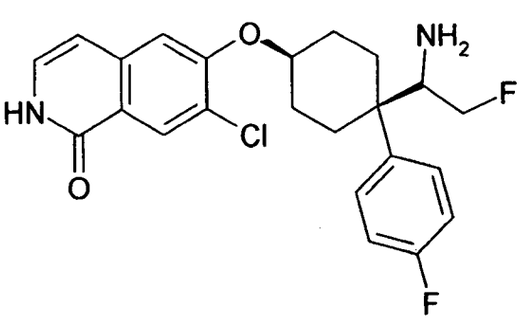
1.70 g (2.77 mmol) of cis-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {2-benzenesulfonyl-1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-2-fluoro-ethyl}-amide (102) was dissolved in 30 mL of dry methanol and 1.57 g (11.1 mmol) of dibasic sodium phosphate were added. The suspension was cooled to -20 °C, and treated with 2.48 g of sodium mercury amalgam (5% mercury). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 16h and another 620 mg of sodium amalgam were added. After stirring for 24h 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 (SiO_2, 0% → 100% ethyl acetate in heptane) yielded 300 mg of the title compound (103). R_t = 1.07 min (Method 17). Detected mass: 474.4 ($M+H^+$).

cis-4-(1-Amino-2-fluoro-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (104)



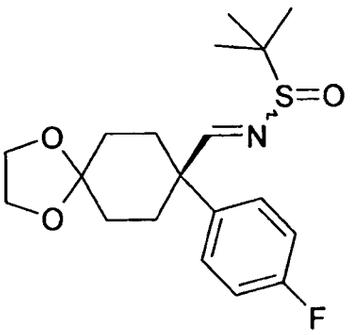
A solution of 300 mg (0.63 mmol) of cis-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-2-fluoro-ethyl}-amide (103) in 3 mL of 2-propanol was treated with 3 mL of 6N aqueous hydrochloric acid and stirred for 18h at room temperature. The mixture was washed with 50 mL of diethylether and lyophilized, then taken up in water and lyophilized again to give the title compound (104) as its hydrochloride. R_t = 0.49 min (Method 18). Detected mass: 256.3 ($M+H^+$).

Example 114: cis-6-[4-(1-Amino-2-fluoro-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



Example 114 was synthesized using the reaction sequence as described for the synthesis of Example 1. 209 mg of cis-4-(1-amino-2-fluoro-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (104) and 158 mg of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (10) were used to give 132 mg of Example 114 as its hydrochloride. R_t = 1.79 min (Method 12). Detected mass: 433.2 ($M+H^+$)

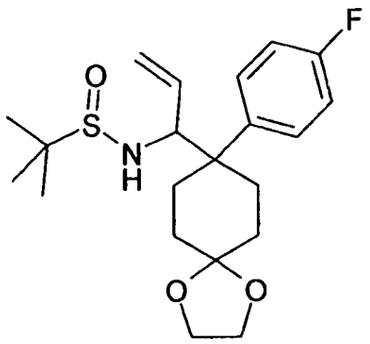
2-Methyl-propane-2-sulfinic acid 8-(4-fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylmethyleneamide (105)



To a solution of 10.0 g (38.3 mmol) of 8-(4-fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile (15) in 44 mL of tetrahydrofuran at -78 °C were slowly added 76.5 mL (76.5 mmol) of a 1M solution of diisobutylaluminium hydride in toluene and the reaction was allowed to warmed to 0 °C over a period of 3h. The mixture was recooled to -78 °C, neutralized by dropwise addition of a 10% aqueous citric acid solution and warmed to room temperature over 15h. The mixture was extracted three times with methyl-tert.butyl ether (50 mL each), the combined organics were dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give 8-(4-fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbaldehydecarbaldehyde.

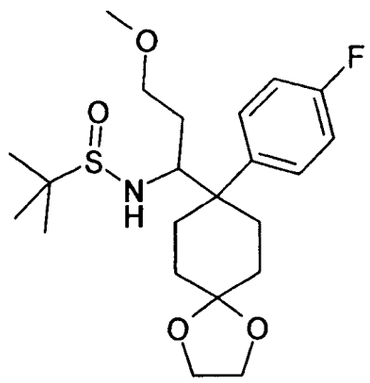
The crude aldehyde was dissolved in 113 mL of tetrahydrofuran and 5.09 g (42.0 mmol) of 2-methyl-2-propanesulfinamide and 12.0 mL (13.1 g, 57.3 mmol) of titanium(IV) ethoxide were added. The resulting mixture was stirred for 3h under reflux and 16h at room temperature, before being treated with 30 mL of water and filtered through celite. The filter cake was washed with 200 mL of ethyl acetate and 60 mL of water, the phases were separated and the aqueous layer was 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 (SiO_2, 0% → 100% ethyl acetate in heptane) to yield 3.20 g of the title compound (105). R_t = 1.01 min (Method 18). Detected mass: 368.3 ($M+H^+$).

2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[8-(4-fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-allyl}-amide (106)



Under argon, 2.00 g (5.44 mmol) of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 8-(4-fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylmethyleneamide (105) were dissolved in 27 mL of absolute tetrahydrofuran. Then, 5.99 mL (5.99 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 3 mL (3.00 mmol) of vinylmagnesium bromide (1M in tetrahydrofuran) were added and the mixture stirred for 20h 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 (SiO_2, 0% → 100% ethyl acetate in heptane) to yield 1.09 g of (106). R_t = 0.96 min (Method 18). Detected mass: 396.4 ($M+H^+$).

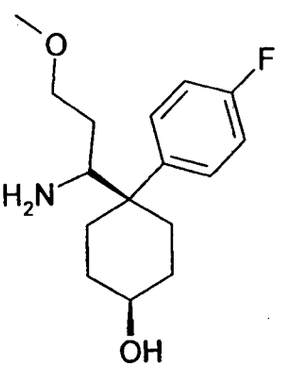
2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[8-(4-fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-3-methoxy-propyl}-amide (107)



16.5 mL (8.23 mmol) of a 0.5M solution of 9-BBN in tetrahydrofuran were added to a solution of 1.09 g (2.74 mmol) of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[8-(4-fluoro-

phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-allyl}-amide (106) 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, 20 mL of 3M aqueous sodium hydroxide and 7.5 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 water and saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude alcohol was dissolved in 5 mL of tetrahydrofuran and added slowly to a suspension of 131 mg (4.46 mmol) of sodium hydride (60%) in 5 mL tetrahydrofuran at 0 °C. 515 µL (8.20 mmol) of iodomethane were added, and after stirring for 16 h at room temperature another 50 mg of sodium hydride (60%) were added. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, then 30 mL of methanol and 15 mL of aqueous ammonium hydroxide solution (33%) were added. The reaction mixture was evaporated to dryness and lyophilized from water to give 1.17 g of the title compound (107) in a purity sufficient for further conversion. R_t = 0.93 min (Method 18). Detected mass: 428.2 ($M+H^+$).

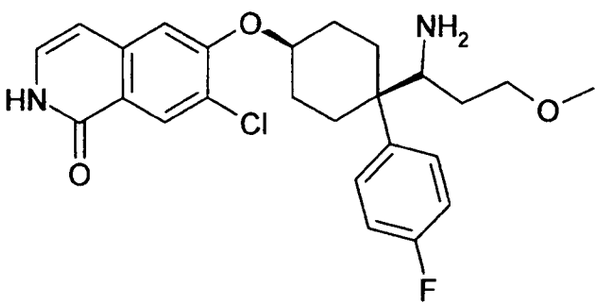
cis-4-(1-Amino-3-methoxy-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (108)



A solution of 1.16 g (2.71 mmol) of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[8-(4-fluoro-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-3-methoxy-propyl}-amide (107) in a mixture of 5 mL of acetic acid and 1.25 mL of water was heated in the microwave oven at 100 °C for 5 min. The mixture was cooled to room temperature and slowly poured onto 100 mL of cold saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The mixture was extracted three times with a 3:1 mixture of dichloromethane and ethanol (50 mL each). The

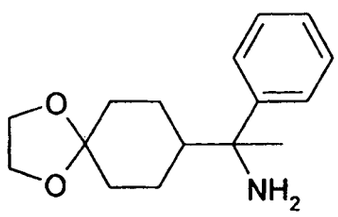
organic phase was concentrated *in vacuo* to remove the dichloromethane and 203 mg (5.37 mmol) of sodium borohydride were added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, when another 203 mg (5.37 mmol) of sodium borohydride were added. After 18h at room temperature, the reaction mixture was quenched with water, concentrated *in vacuo* and lyophilized twice from water to give the title compound (108), which was used crude in the next step. R_t = 1.95 min (Method 2). Detected mass: 282.2 ($M+H^+$).

Example 115: cis-6-[4-(1-Amino-3-methoxy-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



Example 115 was synthesized using the reaction sequence as decribed for the synthesis of Example 1. 414 mg of cis-4-(1-amino-3-methoxy-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanol (108) and 283 mg of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (10) were used to give 66.6 mg of Example 115 as its hydrochloride. R_t = 1.88 min (Method 12). Detected mass: 459.3 ($M+H^+$)

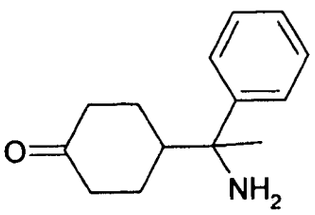
1-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-1-phenyl-ethylamine (26)



Under argon, phenylmagnesium bromide (3M) in diethyl ether (6.7 mL, 20 mmol) was added to a solution of 1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile (3.34 g, 20 mmol) in

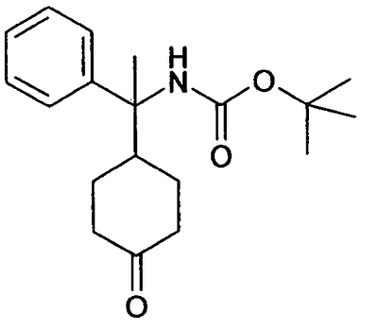
diethyl ether (60 mL). The mixture was stirred for 30 minutes. Titanium (IV) isopropoxide (5.7 g, 20 mmol) was then added. After stirring for 5 min, methyl lithium (1.6 M in diethyl ether, 31.2 mL, 50 mmol) was added and the reaction was heated under reflux for 10 hours. After cooling in ice/water the brown mixture was treated cautiously with 2M NaOH solution (30 mL) dropwise (exothermic). The mixture was extracted with t-butyl methyl ether and dried over sodium sulphate. After filtration the organic phase was evaporated to give 5 g of a pale yellow oil, which was used in the next step without further purification. R_t = 2.10 min (Method 2). Detected mass: 261.2 ($M+H^+$).

4-(1-Amino-1-phenyl-ethyl)-cyclohexanone (27)



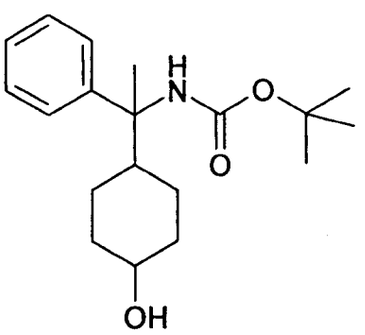
Crude 1-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-1-phenyl-ethylamine (26, 2.5 g) was dissolved in acetone (40 mL) and treated with 6M aqueous hydrochloric acid (21.1 mL). After 5 hours stirring the mixture was evaporated at less than 20 °C to give a residue which was treated with dichloromethane, washed with saturated sodium bicarbonate solution, dried and filtered to give a solution of crude product which was used immediately. R_t = 0.7 min (Method 5). Detected mass: 218.3 ($M+H^+$).

[1-(4-Oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (28)



With cooling di-tert.-butyl dicarbonate (3.46 g, 10.6 mmol) and triethylamine (1.47 mL, 10.6 mmol) was added to the crude solution of 4-(1-amino-1-phenyl-ethyl)-cyclohexanone (27) from the previous stage. After stirring overnight, the reaction was worked up by extraction with dichloromethane, washing with 1M NaOH solution and then with 0.05M aqueous hydrochloric acid (three times until pH of washings were pH4). After washing the organic phase with brine, it was dried over sodium sulphate, filtered and evaporated to give crude product (28) as a colourless oil which was used without further purification. R_t = 0.14 min (Method 5). Detected mass: 318.4 ($M+H^+$)

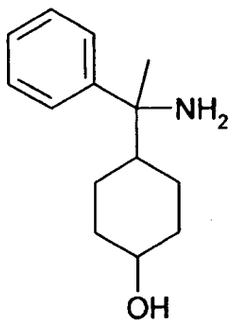
[1-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-1-phenyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (29)



[1-(4-Oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (28) from the previous stage (2.7 g) was dissolved in THF (60 mL) and cooled to -70 °C. Sodium borohydride was added (356 mg) and the reaction mixture stirred overnight with gradual warming to room temperature. Water was added and the solution extracted with t-butylmethyl ether. The organic phase was washed with brine and dried over

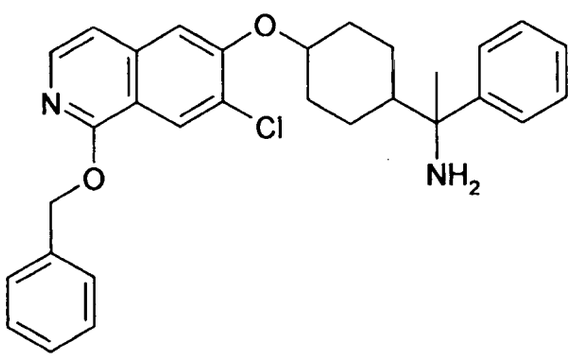
sodium sulphate. Evaporation gave 1.24 g of a white foam as crude product. R_t = 1.41 min (Method 5). Detected mass: 246.3 ($M-C_4H_8-H_2O+H^+$).

4-(1-Amino-1-phenyl-ethyl)-cyclohexanol (30)



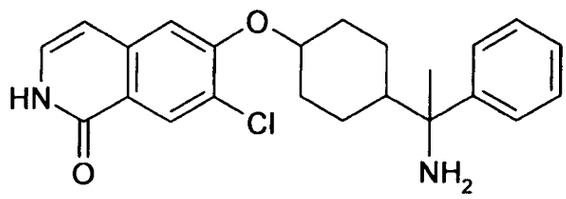
Trifluoroacetic acid (8 mL) was added to a solution of [1-(4-hydroxy-cyclohexyl)-1-phenyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (29) in dichloromethane (75 mL) from the previous stage. After stirring for 4 hours the reaction mixture was worked up by adding 2M aqueous hydrochloric acid (39 mL), followed by evaporation. Freeze drying overnight gave a pale brown semi-solid residue. This was treated with a mixture of water and acetonitrile. After freeze drying again 1.24 g of crude product as the hydrochloride was obtained which was used in the next stage without further purification. R_t = 0.58 min (Method 5). Detected mass: 185.15 ($M-NH_3-H_2O+H^+$).

1-[4-(1-Benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-1-phenyl-ethylamine (31)



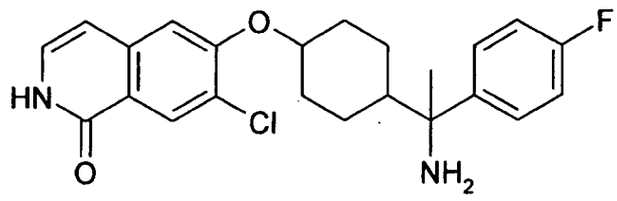
4-(1-Amino-1-phenyl-ethyl)-cyclohexanol (30, 404 mg, 1.6 mmol) was evaporated twice to dryness from toluene. The residue was dissolved in dimethylacetamide (3 mL) and the solution added dropwise to a suspension of sodium hydride (114 mg, 4.1 mmol, 60% in mineral oil) in dimethyl acetamide (8 mL) under argon. After stirring for 1 hour, a solution of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoroquinoline (38, 0.31 g, 1.09 mmol) in dimethylacetamide (6 mL) was added dropwise and the mixture stirred overnight. Then mixture was then heated and stirred at 60 °C for 1 hour before cooling and addition of water (30 mL) to quench the reaction. The product was isolated by extraction with dichloromethane/isopropanol (3:1) and evaporation of the organic phase under reduced pressure. Purification by column chromatography (silica gel, 2 % methanol in dichloromethane) gave the desired product (67 mg) as a colourless solid. R_t = 4.3 min (Method 3). Detected mass: 487.3 ($M+H^+$).

Example 34: 6-[4-(1-Amino-1-phenyl-ethyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



Hydrochloric acid (6.6 mL of a 2M aqueous solution) was added to a solution of 1-[4-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-1-phenyl-ethylamine (31, 67mg, 0.14 mmol) in isopropanol (7 mL). The reaction mixture was stirred overnight. Isopropanol was removed under reduced pressure and the remaining aqueous solution freeze dried to give crude product as an amorphous powder. This was treated twice with acetonitrile/water and freeze dried to give 57 mg of the desired product as a colourless hydrochloride salt. R_t = 2.83 min (Method 3). Detected mass: 380.3 ($M-NH_3+H^+$).

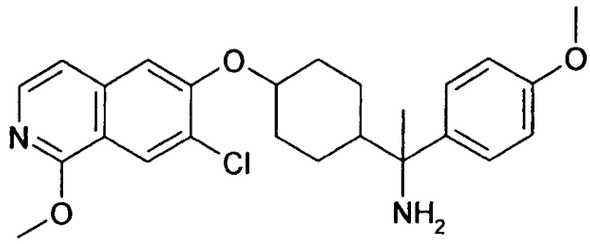
Example 116: 6-{4-[1-Amino-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Isomer 1)



6-{4-[1-Amino-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 116) was obtained by the same procedure described for the synthesis of Example 34 using 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoroquinoline (38) and 4-[amino-4-fluoro-phenyl-methyl]-cyclohexanol (prepared from 1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile, 4-fluorophenyl-magnesium bromide and methyl lithium analogously to 30). R_t = 1.74 min (Method 20). Detected mass: 398.2 ($M-NH_3+H^+$).

Example 117: 6-{4-[1-Amino-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

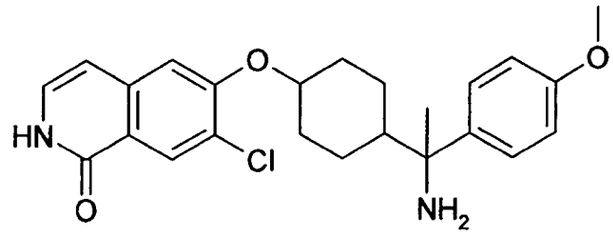
a) 1-[4-(7-chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-1-(4-methoxyphenyl)-ethylamine (109)



4-[1-Amino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl)-cyclohexanol (prepared as described for the synthesis of 30, 400 mg, 1.4 mmol) was evaporated twice to dryness from toluene. The residue was dissolved in dimethylacetamide (3 mL) and the solution added dropwise to a suspension of sodium hydride (147 mg, 3.7 mmol, 60% in mineral oil) in dimethyl acetamide (6 mL) under argon. After stirring for 1 hour, a solution of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxyisoquinoline (0.3 g, 1.4 mmol) in dimethylacetamide (6 mL) was then added dropwise and the mixture stirred overnight. The mixture was then heated and stirred at 60 °C for 1 hour before cooling and addition of water (30 mL) to quench the reaction.

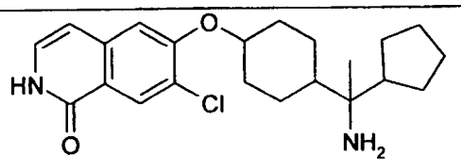
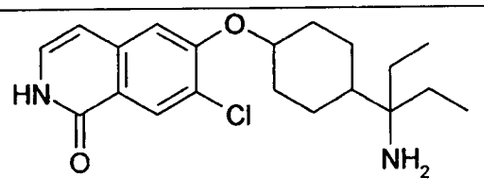
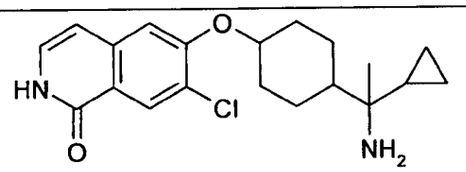
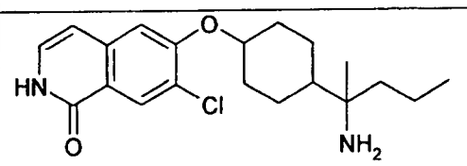
Product was isolated by extraction with dichloromethane/isopropanol (3:1) and evaporation of the organic phase under reduced pressure. Purification by column chromatography (silica gel, dichloromethane to dichloromethane:methanol = 98:2 to MeOH) gave desired product (30 mg) as a colourless solid. R_t = 3.84 min (Method 3). Detected mass: 441.4 ($M+H^+$).

b) 6-{4-[1-Amino-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 117)



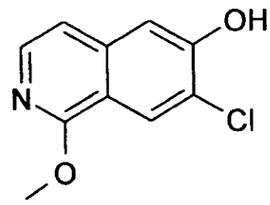
Hydrochloric acid (0.4 mL of a 1M aqueous solution) was added to a solution of 1-[4-(7-chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-1-(4-methoxyphenyl)-ethylamine (109, 30 mg, 0.07 mmol) in isopropanol (0.4 mL). The reaction mixture was heated in a microwave oven at 100 °C for 30 minutes. Isopropanol was removed under reduced pressure and the remaining aqueous solution freeze dried to give crude product as an amorphous powder. This was treated twice with acetonitrile/water and freeze dried to give 29mg of the desired product Example 117 as a colourless hydrochloride salt. R_t = 2.60 min (Method 2). Detected mass: 410.1 ($M-NH_3+H^+$).

The following racemic products were obtained by the same procedure described for the synthesis of Example 117 using 7-chloro-6-fluoro-1-methoxyisoquinoline (10) and the corresponding aminoalcohols (prepared from the respective carbonitriles, grignard reagents and methyl or ethyl lithium reagents analogously to 30). One stereoisomer could be isolated (named isomer 1); the relative stereochemistry was not assigned.

Example	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Method
118		6-{4-[1-Amino-1-cyclopentyl-ethyl]-cyclo-hexyl-oxy}-7-chloro-2H-iso-quinolin-1-one	389.5	3.10	3
119		6-{4-[1-Amino-1-ethyl-propyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	363.2	1.71	12
120		6-{4-[1-Amino-1-cyclopropyl-ethyl]-cyclo-hexyloxy}-7-chloro-2H-iso-quinolin-1-one	361.2	1.98	13
121		6-{4-[1-Amino-1-n-propyl-ethyl]-cyclo hexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	363.2	1.77	12

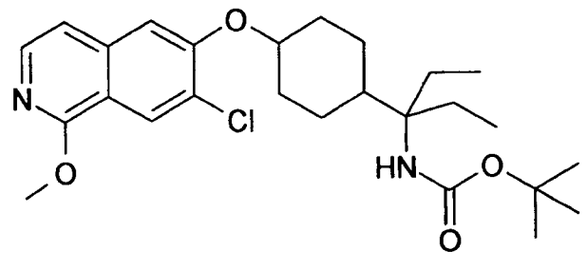
Example 122: 6-{4-[1-Amino-1-ethyl-propyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Isomer 2)

a) 7-chloro-6-hydroxy-1-methoxyisoquinoline (110)



A solution of sodium trimethylsilanoate (149.2 mL, 1M in THF) was added to a solution of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxyisoquinoline (10, 10g, 47.2 mmol) in DMA (200 mL) under argon. After stirring at 60 °C for 24 hours, the solution was evaporated under reduced 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% 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 2). Detected mass: 210.0 ($M+H^+$).

b) 1-(4-[7-Chloro-1-methoxyisoquinolin-6yloxy-cyclohexyl)-1-ethyl-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (111)

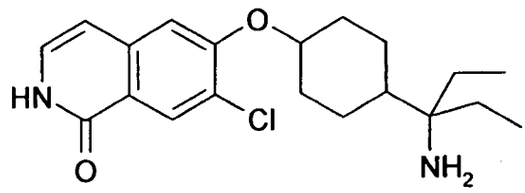


[1-(4-Hydroxycyclohexyl)-1-ethyl-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (from the preparation of 119) was dried by evaporating twice from toluene. The dried material was dissolved in dry THF (2.5 mL) and triphenylphosphine (0.63 g, 2.42 mmol), and 7-chloro-6-hydroxy-1-methoxyisoquinoline (110, 0.39 g, 1.86 mmol) added. Then Hunig's base (0.24 g, 0.32 mL, 1.86 mmol) was added. The reaction mixture was cooled to 0 °C and DEAD (0.49 g, 434 µl, 2.79 mmol) added dropwise over 1 hour. The reaction mixture was warmed to 25 °C and stirred overnight.

The reaction mixture was taken up in dichloromethane, washed twice with aqueous 2M NaOH solution and once with brine. Drying over sodium sulphate followed by filtration and evaporation gave 1.7 g of crude product which was purified by stirring three times with 5% ethyl acetate/95% heptane. Combined organic extracts were evaporated to

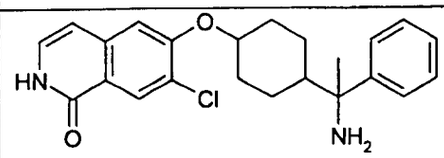
give a brown residue which was purified by chromatography on silica gel. Elution with heptane/ethyl acetate (95:5) gave 113 mg of desired compound. R_t = 1.54 min (Method 11). Detected mass: 476.2 ($M+H^+$).

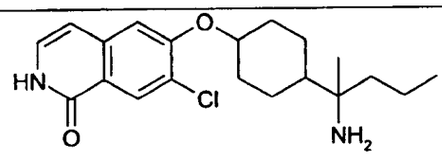
c) 6-{4-[1-Amino-1-ethyl-propyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, isomer 2 (Example 122)



1-(4-[7-Chloro-1-methoxyisoquinolin-6yloxy-cyclohexyl)-1-ethyl-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (111, 113 mg, 0.24 mmol) was dissolved in isopropanol (1.5 mL) and treated with hydrochloric acid (1M, 1.5 mL). The reaction mixture was heated in a microwave oven at 100 °C for 30 minutes. Evaporation gave crude product, which was treated twice with acetonitrile/water and freeze dried to give 63 mg of the desired product as a colourless hydrochloride salt. R_t = 2.45 min (Method 2). Detected mass: 363.3 ($M+H^+$).

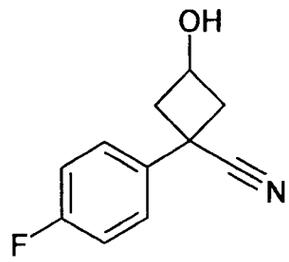
The following two racemic products were obtained by the same procedure described for the synthesis of Example 122 using 7-chloro-6-hydroxy-1-methoxyisoquinoline (110) and the corresponding 1-(4-hydroxycyclohexyl)-1-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (prepared analogously to 30). The isolated products are different stereoisomers as compared to Example 34 and Example 121, therefore named "isomer 2", their relative stereochemistry, however, was not assigned.

Example	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Method
123	 Isomer 2	6-{4-[1-Amino-1-phenyl-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	397.12	1.74	12

Example	Product	Chemical Name	[M+H+]	Rt/ [min]	Method
124	 Isomer 2	6-{4-[1-Amino-1-methyl-n-butyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	363.2	1.76	21

Example 125 and 126: 6-[3-(1-Amino-propyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-cyclobutyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

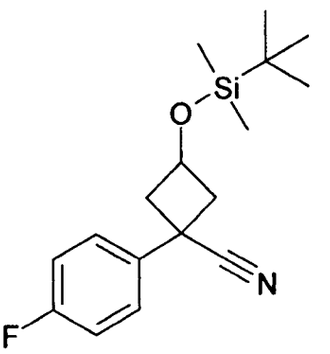
a) 3-Cyano-3-(4-fluorophenyl)cyclobutan-1-ol (112)



Methyl lithium-lithium bromide complex (123 mL, 185 mmol) was added dropwise to a solution of 4-fluoroacetonitrile (22 mL, 25 g, 185 mmol) in THF (550 mL) at -70 °C. After stirring for 1 hour at -70 °C, a solution of epibromhydrin (15.8 mL, 25.3 g, 185 mmol) in THF (125 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for a further hour. Then, at -70 °C, methyl magnesium iodide in ether (3M, 61.7 mL, 185 mmol) was added dropwise and the reaction mixture allowed to warm up gently to room temperature with stirring overnight. The reaction mixture was then cooled in an ice bath and dropwise water (30 mL) and then hydrochloric acid (5M) were added. The acidic solution was saturated with sodium chloride and extracted with methyl t-butyl ether. The organic phase was then washed with sodium thiosulphate solution and brine. After drying over sodium sulphate, followed by filtration, the solvent was removed under reduced pressure to give crude product (33.5 g) as an orange oil. The

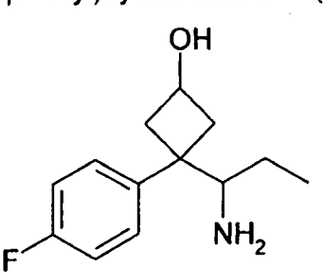
compound was purified by chromatography on silica gel, elution with heptane/ethyl acetate gave 19.8 g of the desired compound. R_t = 3.33 min (Method 3). Detected mass: 192.1 ($M+H^+$).

b) 3-Cyano-3-(4-fluorophenyl)cyclobutan-1-yl t-butyldimethylsilyl ether (113)



3-cyano-3-(4-fluorophenyl)cyclobutan-1-ol (112, 19.8 g, 103.6 mmol) was dissolved in dichloromethane (200 mL) under argon, then 2,6-lutidine (27.78 g, 30.1 mL, 259 mmol) was added and the solution cooled to 0 °C. tert-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulphonate (32.9 g, 28.6 mL, 124.3 mmol) was added dropwise and the stirred reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature overnight. The reaction mixture was washed successively with water, hydrochloric acid (0.1M), saturated sodium bicarbonate solution and brine before being dried over sodium sulphate. Filtration and evaporation gave 32.9 g of a yellow oil which was used in the next step without further purification. R_t = 1.30 min (Method 18). Detected mass: 306.3 ($M+H^+$).

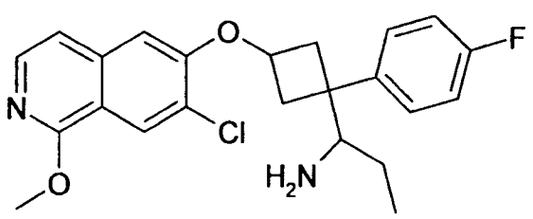
c) 1-(1-Aminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclobutan-3-ol (114)



3-cyano-3-(4-fluorophenyl)cyclobutan-1-yl-t-butyldimethylsilyl ether (113, 1.55 g, 5.1 mmol) was dissolved in toluene (4 mL) and ethyl magnesium bromide (3.4 mL, 10.2 mmol, 3M in ether) added dropwise. The reaction mixture was then stirred for 30

minutes at 90 °C. After cooling to 0 °C, the reaction was quenched by addition of methanol (20 mL) followed by addition of sodium borohydride (384 mg, 10.2 mmol). After stirring overnight dilute sodium hydroxide was added (50 mL, 1M aqueous solution) and the mixture extracted with methyl-tert-butyl ether. The organic phase was stirred with hydrochloric acid (2N, 100 mL) for 4 hours. The aqueous layer was then washed with methyl-tert butyl ether before being made basic with sodium hydroxide solution (5M) and extracted with dichloromethane/isopropanol (3/1). Evaporation of the organic layer gave 900 mg of (114) as a yellow oil. R_t = 1.04 min (Method 10). Detected mass: 224.2 ($M+H^+$).

d) 1-[3-(7-Chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclobutyl]-1-(4-fluorophenyl)-propylamine (115 and 116)

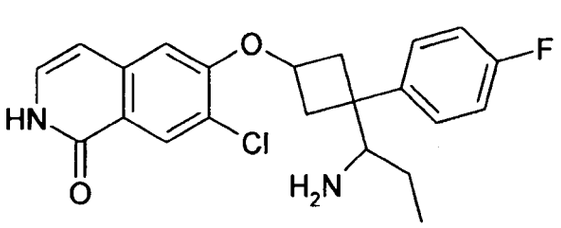


1-[3-(7-chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclobutyl]-1-(4-fluorophenyl)-propylamine (2 isomeric mixtures) were prepared from 1-(1-aminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclobutan-3-ol (114) and 7-chloro-6-fluoro-1-methoxyisoquinoline (10) as described for (109). The two stereoisomers could be separated by silica gel chromatography, relative stereochemistry was not assigned.

115: R_t = 1.50 min (Method 10). Detected mass: 415.2 ($M+H^+$)

116: R_t = 1.55 min (Method 10). Detected mass: 415.2 ($M+H^+$)

e) 6-[3-(1-Amino-propyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-cyclobutyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 125 and 126)



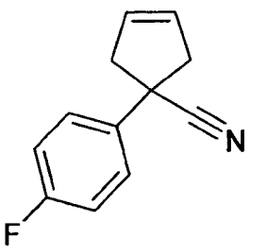
6-[3-(1-Amino-propyl)-3-(4-fluorophenyl)-cyclobutyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 125 and 126) were prepared from 1-[3-(7-chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclobutyl]-1-(4-fluorophenyl)-propylamines 115 and 116 as described for Example 117.

Example 125: R_t = 0.94 min (Method 11). Detected mass: 401.1 ($M+H^+$).

Example 126: R_t = 1.34 min (Method 10). Detected mass: 401.1 ($M+H^+$).

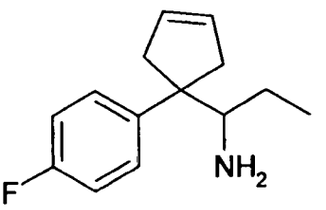
Example 127: 6-[3-(1-Amino-propyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-cyclopentyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

a) 1-cyano-1-(4-fluorophenyl)cyclopent-3-ene (117)



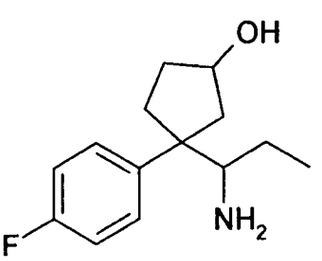
Sodium hydride (14.4 g, 0.36 mol, 60% in oil) was added to ice cooled DMSO (500 mL) under argon and stirred for 10 minutes. 4-Fluoroacetonitrile (22.4 g, 0.16 mol) was dissolved in DMSO (200 mL) and then added over 15 minutes to the stirred, cooled sodium hydride mixture. After dropwise addition of cis-1,4-dichlorobutene (17.7 g, 14.9 mL) the mixture was allowed to warm to room temperature and was then stirred overnight. The reaction was quenched by gentle addition to 1000 mL ice cold water and followed by extraction with dichloromethane. Evaporation gave crude product which was taken up in heptane/ethyl acetate (1/1) and washed with water three times. The organic phase was dried over sodium sulphate, filtered and evaporated to give 33.7 g red oil. This was purified by chromatography on silica gel, elution with heptane/ethyl acetate (1/2) gave 10.1 g of desired compound 117.

b) 1-(1-aminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclopent-3-ene (118)



1-cyano-1-(4-fluorophenyl)cyclopent-3-ene (117, 1.4 g, 7.48 mmol) was dissolved in toluene (3.5 mL) and ethyl magnesium bromide (5 mL, 15 mmol, 3M in ether) added. After stirring for 2.5 hours, the reaction mixture was added dropwise to ice cold methanol (50 mL), followed by sodium borohydride (560 mg, 15 mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The white suspension was treated with sodium hydroxide solution (aq, 1M, 125 mL) and then extracted with dichloromethane/isopropanol (3/1). The organic phase was washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to give 1.2 g of a yellow oil. This was taken up in dichloromethane and extracted twice with dilute hydrochloric acid (2M). The combined aqueous layers were made basic with aqueous sodium hydroxide solution (5M) and re-extracted with dichloromethane/isopropanol (3/1). Drying over sodium sulphate and evaporation gave 348 mg of the desired product R_t = 2.37 min (Method 2). Detected mass: 220.1 ($M+H^+$).

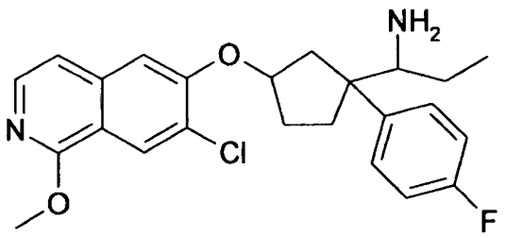
c) 1-(1-aminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclopentan-3-ol (119)



1-(1-aminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclopent-3-ene (118, 348 mg, 1.6 mmol) was dissolved in THF at 0 °C under argon. Borane (1.75 mL, 1.75 mmol, 1M in THF) was added dropwise over 10 minutes. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature before stirring overnight. After cooling to 0 °C, water was added (4 mL), followed by hydrogen peroxide (0.61 mL, 30% solution in water) and sodium hydroxide solution (1.75 mL, 1M aqueous solution). After stirring for 5 minutes the mixture was extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulphate and evaporated to give 458 mg of desired product, which was stirred for 15 minutes with dilute hydrochloric acid

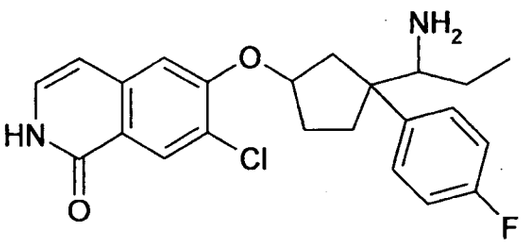
(10 mL, 2M aqueous solution). Evaporation, followed by freeze drying gave 514 mg of the desired product as mixture of four stereoisomers as a colourless hydrochloride salt. R_t = 1.83, 1.99, 2.36, 2.86 min (Method 2). Detected mass: 203.1 ($M-NH_3-H_2O+H^+$).

d) 1-[3-(7-chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclopentyl]-1-(4-fluorophenyl)-propylamine (120)



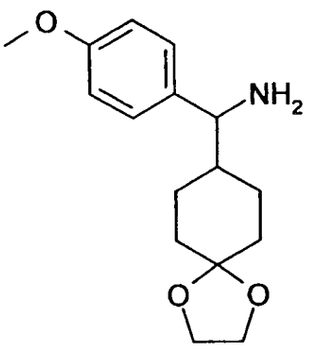
1-[3-(7-chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclopentyl]-1-(4-fluorophenyl)-propylamine (120) was prepared from 1-(1-aminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclopentan-3-ol (119) and 7-chloro-6-fluoro-1-methoxyisoquinoline (10) as described for 109. R_t = 1.11 min (Method 11). Detected mass: 429.3 ($M+H^+$). The product was obtained as a mixture of isomers, their relative stereochemistry was not assigned.

e) 6-[3-(1-Amino-propyl)-3-(4-fluorophenyl)-cyclopentyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 127)



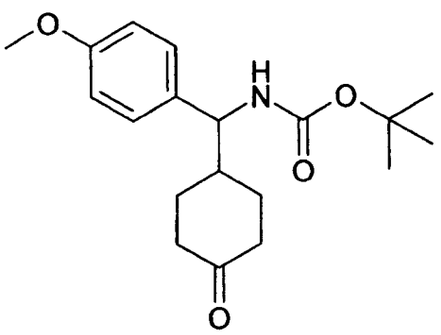
6-[3-(1-Amino-propyl)-3-(4-fluorophenyl)-cyclopentyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 127) was prepared from 1-[3-(7-chloro-1-methoxyisoquinolin-6-yloxy)-cyclopentyl]-1-(4-fluorophenyl)-propylamine (120) as described for Example 117. The material was obtained as a mixture of stereoisomers, their relative stereochemistry was not assigned. R_t = 1.34, 1.37 min (Method 10). Detected mass: 415.1 ($M+H^+$).

C-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-C-(4-methoxy-phenyl)-methylamine (32)



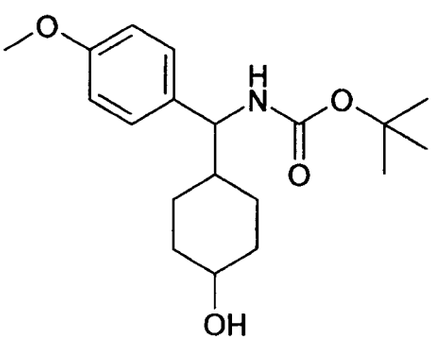
Under argon, 4-methoxy-phenylmagnesium bromide (0.5M in THF, 24 mL, 12 mmol) was added to a solution of 1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbonitrile (1.0 g, 6 mmol) in THF (100 mL). The mixture was stirred under reflux for 16 hours. The reaction mixture was then cooled to 0 °C. Saturated sodium sulphate solution was added dropwise until no more precipitate formed. The precipitate was removed by filtration and washed with THF. The combined organic phases were stirred with sodium borohydride (452 mg, 12 mmol) overnight at 25 °C. The reaction mixture was then diluted with t-butyl methyl ether (100 mL) and treated with 0.05M aqueous hydrochloric acid (three times with 100 mL). The combined aqueous phases were adjusted to alkaline pH with a 6M aqueous sodium hydroxide solution with cooling, before extraction with dichloromethane gave a solution of the desired product which was used directly in the next stage. R_t = 0.74 min (Method 5). Detected mass: 278.2 ($M+H^+$).

[(4-Methoxy-phenyl)-(4-oxo-cyclohexyl)-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (33)



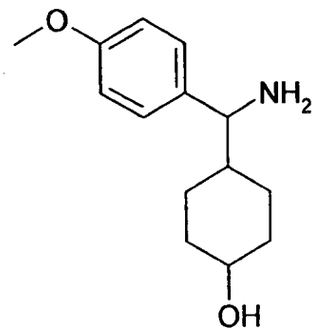
With cooling di-tert.-butyl dicarbonate (1.31 g, 6 mmol) and triethylamine (0.83 mL, 6 mmol) were added to the crude solution of C-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-C-(4-methoxy-phenyl)-methylamine (32) from the previous stage. After stirring overnight, the reaction was worked up by extraction with dichloromethane and washing with 1M HCl. The aqueous layer was treated with 1M NaOH solution to basic pH and then extracted with dichloromethane. After washing the combined organic phase with brine, and drying over sodium sulphate, the organic phase was evaporated to give crude product which was chromatographed on silica gel. Elution with ethyl acetate/hexane (30/70) gave 110 mg of the desired product. R_t = 4.42 min (Method 6). Detected mass: 278.1 (M-isobutene+H^+).

[(4-Hydroxy-cyclohexyl)-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (34)



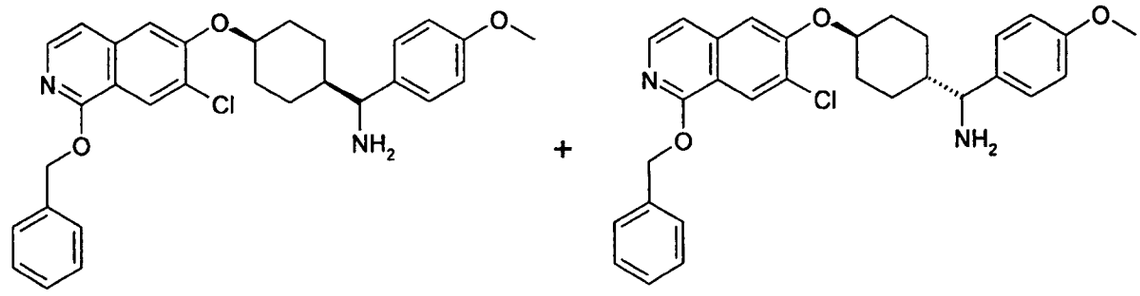
Sodium borohydride (12 mg, 0.34 mmol) and 2 drops methanol were added to a solution of [(4-methoxy-phenyl)-(4-oxo-cyclohexyl)-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (33, 110 mg) in THF (5 mL). After stirring for 7 hours the reaction was worked up by washing the solution with saturated sodium bicarbonate solution and brine. After drying the organic phase over sodium sulphate, followed by filtration, evaporation gave 101 mg of the desired cis/trans isomer mixture (34) as a colourless solid, which was used directly in the next stage. R_t = 1.36, 1.39 min (Method 5). Detected mass: 219.2 (M-C_4H_8 - CO_2 -H_2O^+).

4-[Amino-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexanol (35)



Trifluoroacetic acid (0.31 mL) was added to a solution of [(4-hydroxy-cyclohexyl)-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (34, 101 mg) in dichloromethane (6 mL). After stirring for 2 hours, 2M hydrochloric acid (3 mL) was added. Evaporation gave crude product as a colourless solid. Water and acetonitrile were added and the mixture was concentrated and then freeze dried to give 83 mg of 4-[amino-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexanol (35) as the hydrochloride salt. R_t = 0.71 min (Method 5). Detected mass: 219.2 ($M\text{-}NH_2^+$).

C-[4-(1-Benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-C-(4-methoxy-phenyl)-methylamine (36 and 37).



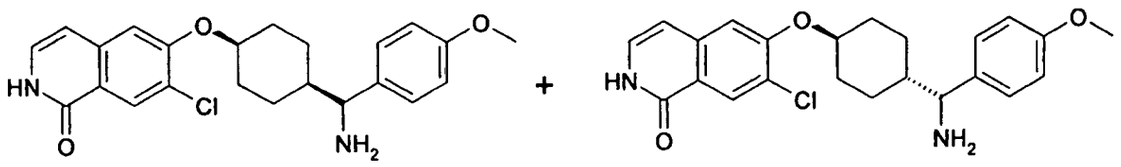
4-[Amino-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexanol (35, 83 mg, 0.3 mmol) was evaporated twice to dryness from toluene. The residue was dissolved in dimethylacetamide (1 mL) and the solution added dropwise to a suspension of sodium hydride, (37 mg, 0.92 mmol, 60% in mineral oil) in dimethyl acetamide (2 mL) under argon. After stirring for 1 hour a solution of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoroquinoline (38, 62 mg, 0.21 mmol) in dimethylacetamide (2 mL) was then added dropwise and the

mixture stirred overnight. Then mixture was then treated with water (6 mL) to quench the reaction. Product was isolated by extraction with dichloromethane/isopropanol(3:1) and the crude product was then obtained by evaporation of the organic phase under reduced pressure. Purification by column chromatography (silica gel, 5% methanol in dichloromethane) gave 40 mg of the earlier eluting isomer 1 (36) and 40 mg of the later eluting isomer 2 (37), both as colourless solids. The relative stereochemistry was not assigned.

36: R_t = 1.46 min (Method 5). Detected mass: 503.2 ($M+H^+$).

37: R_t = 1.51 min (Method 5). Detected mass: 503.2 ($M+H^+$).

Example 35 and Example 36: 6-{4-[Amino-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one



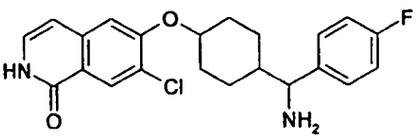
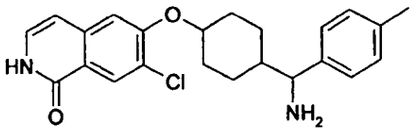
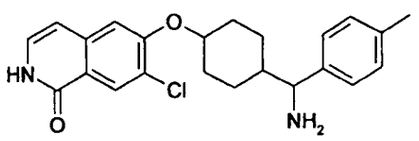
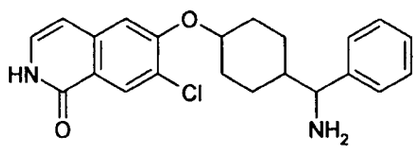
A 2M aqueous solution of hydrochloric acid (3.8 mL) was added to a solution of C-[4-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-C-(4-methoxy-phenyl)-methylamine (36, 40 mg, 0.08 mmol) in isopropanol (4 mL). The reaction mixture was stirred overnight. Isopropanol was removed under reduced pressure and the remaining aqueous solution freeze dried to give crude product as an amorphous powder. This was treated twice with acetonitrile/water and freeze dried to give the desired product as a colourless hydrochloride salt. The relative stereochemistry was not assigned.

Example 35: R_t = 2.56 min (Method 1). Detected mass: 396.2 ($M-NH_2^+$)

Example 36 was synthesized analogously starting from 37: R_t = 2.86 min (Method 1). Detected mass: 396.2 ($M-NH_3+H^+$)

The following four products were obtained by the same procedure described for the synthesis of example 35 and example 36 using 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoroisoquinoline and the corresponding 4-[amino-phenyl-methyl]-cyclohexanols,

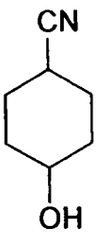
using the respective phenyl Grignard reagents and 1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbonitriles.

Ex. No.	Product	Chemical Name	[M+H$^+$]	Iso-mer	R_t/ [min]	Meth -od
37		6-{4-[Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclo hexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	401.2	1	2.61	1
38		6-[4-(Amino-p-tolyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	397.2	1	2.69	1
39		6-[4-(Amino-p-tolyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	397.0	2	2.63	1
40		6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	383.2	1	2.51	1

5

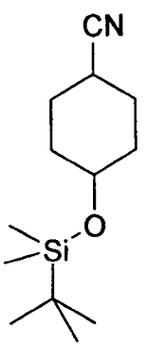
Alternative synthesis of Example 40: 6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

a) 4-Hydroxy-cyclohexanecarbonitrile (121)



A solution of 10.0 g (59.8 mmol) of 4-cyanocyclohexanone cyclic ethylene acetal in a mixture of 80 mL of acetic acid and 20 mL of water was heated in the microwave oven at 130 °C for 20 min. The mixture was cooled to room temperature and slowly poured onto 2.2 L of cold saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The mixture was extracted twice with dichloromethane, the organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered, 100 mL of ethanol were added and the dichloromethane was removed *in vacuo*. To the solution were then added 2.0 g (52.9 mmol) of sodium borohydride and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with water, and extracted twice with dichloromethane. The combined organic layer was concentrated *in vacuo* to give 6.4 g of 4-hydroxy-cyclohexanecarbonitrile as a mixture of cis/trans isomers in a purity sufficient for further conversion. R_t = 0.14 min (Method 18). Detected mass: 126.1 ($M+H^+$).

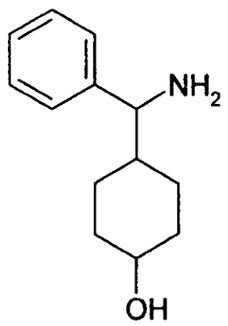
b) 4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohexane-carbonitrile (122)



6.4 g (51.1 mmol) of 4-hydroxy-cyclohexanecarbonitrile (121) were dissolved in 120 mL of dichloromethane, cooled to 0 °C and 14.9 mL (13.7 g, 128 mmol) of 2,6-lutidine

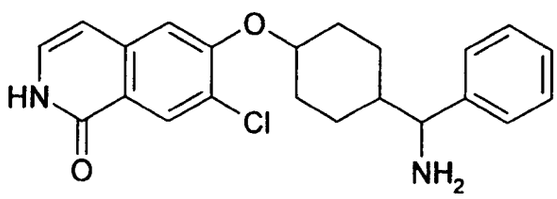
and 15.4 mL (14.9 g, 56.2 mmol) of tert-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate were added. The reaction mixture was stirred for 16h at room temperature, then additional 5.0 mL of tert-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate were added and stirring continued for 1 h. The reaction mixture was diluted with 100 mL of dichloromethane and washed with 100 mL of water, 80 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and 50 mL of brine. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered, concentrated *in vacuo* and purified by silica gel chromatography (heptanes:ethyl acetate) to give 9.76 g of the desired product. R_t = 0.95 min (Method 18). Detected mass: 240.1 ($M+H^+$).

c) 4-(Amino-phenyl-methyl)-cyclohexanol (123)



417 mg of 4-(Amino-phenyl-methyl)-cyclohexanol (123) as mixture of diastereoisomers was synthesized using the sequence described for the synthesis of 93, starting from 700 mg of 4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohexanecarbonitrile (122) and 2.09 mL (5.85 mmol) of phenylmagnesium bromide. R_t = 0.43 min (Method 18). Detected mass: 206.1 ($M+H^+$).

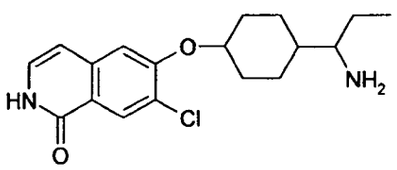
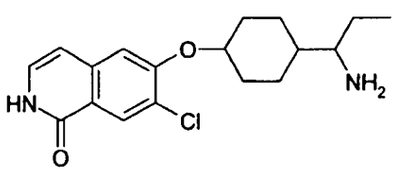
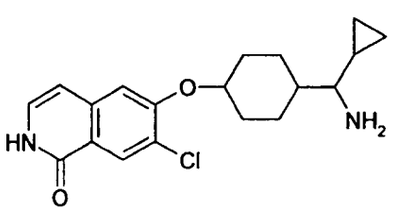
d) 6-[4-(amino-phenyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 40)

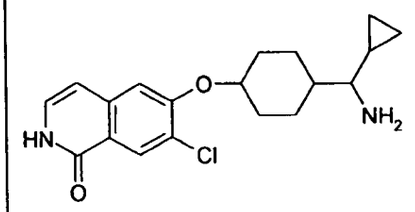


Example 40 was synthesized using the reaction sequence as decribed for the synthesis of Example 1. 240 mg of 4-(amino-phenyl-methyl)-cyclohexanol (123) and

272 mg of 7-chloro-6-fluoro-1-methoxy-isoquinoline (10) were used to give 51 mg of Example 40 as its hydrochloride. R_t = 1.34 min (Method 10). Detected mass: 383.1 ($M+H^+$). 28 mg of the other isomer of 4-(amino-phenyl-methyl)-cyclohexanol (Example 128) were also isolated as its hydrochloride. R_t = 1.31 min (Method 10). Detected mass: 383.1 ($M+H^+$). Separation of the two isomers was accomplished by silica gel chromatography after coupling of aminoalcohol 123 and 10. Relative stereochemistry was not assigned.

The following examples were obtained in a similar fashion as described for the alternative preparation of Example 40, using the corresponding isoquinolines and 4-(amino-methyl)-cyclohexanols (prepared following the sequence described for the synthesis of 123) as starting materials:

Ex.-No.	Product	Chemical Name	[M+H⁺]	Isomer	R_t/[min]	Method
129		6-[4-(1-Amino-propyl)-cyclohexyl oxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	335.1	1	1.24	10
130		6-[4-(1-Amino-propyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	335.1	2	1.19	10
131		6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	347.2	1	2.38	2

132		6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	347.2	2	2.36	2

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. In case of Example 41 and Example 42, enantiomeric separation was performed on stage of the racemic O-benzyl protected precursor (1-[trans-4-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-1-phenyl-methylamine) and the final products were liberated after separation, using the standard procedure described above. In the case of Example 41 and Example 42, data for retention times is given for said protected compounds.

Example	Racemate	Enantiomer	Method	R_t chiral [min]
41	21	1	B	6.84
42	21	2	B	9.01
43	01	1	A	6.18
44	01	2	A	9.22
45	03	1	A	4.98
46	03	2	A	7.05
47	26	1	A	6.24
48	26	2	A	8.87
49	24	1	A	4.56
50	24	2	A	7.96
51	37	1	C	5.53
52	37	2	C	8.12
53	32	1	A	11.60
54	32	2	A	15.03

The enantiomers obtained from these examples by separation of the racemate are trans-6-[4-((S)-Amino-phenyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-((R)-Amino-phenyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-1-Amino-ethyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-ethyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[(S)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[(R)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and
cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one.
(enantiomers have not been assigned to "Enantiomer 1" or "Enantiomer 2", respectively)

LC/MS-Methods:

Method 1:

Stationary phase: Waters XBridge C18

Gradient: ACN+0.05% TFA : H_2O+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 2:

Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2.1

Gradient: ACN+0.05% TFA : H_2O+0.05% TFA
2:98(0 min) to 2:98(1 min) to 95:5(5 min) to 95:5(6.25 min)

Flow: 1 mL/min

Method 3:

Stationary phase: Waters XBridge C18

Gradient: ACN+0.1% FA : H_2O+0.1% FA
3:97(0 min) to 60:40(3.5 min) to 98:2(4.0 min) to 98:2(5.0 min) to 3:97(5.2 min) to 3:97(6.5 min)

Flow: 1.3 mL/min

Method 4:

Stationary phase: YMCJsphere H80, 33x2

Gradient: H_2O+0.1% FA : ACN+0.08% FA
95:5 (0 min) to 5:95(2.5 min) to 5:95(3 min)

Flow: 1.3 mL/min

Method 5

Stationary phase: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

Gradient: ACN : H_2O+0.05% TFA
4:96(0 min) to 95:5(2.0 min) to 95:5(2.4 min)

Flow: 1 mL/min

Method 6:

Stationary phase: WatersXBridge C18

Gradient:	H_2O+0.1% FA : ACN+0.08% FA
	97:3(0 min) to 40:60(3.5 min) to 2:98(4 min) to 2:98
	(5 min) to 97:3(5.2min) to 97:3(6.5min)
Flow:	1.3 mL/min

Method 7:

Stationary phase:	Column Acquity BEH C18, 50x2.1 mm, 1.7 µm
Gradient:	H_2O+0.05% TFA : ACN+0.035% TFA
	98:2(0 min) to 0:100(1.6 min) to 0:100(2.1 min) to 98:2(3 min)
Flow:	1 mL/min

Method 8:

Stationary phase:	Column Gemini C18, 30x4.6 mm, 3 µm
Gradient:	H_2O+0.1% FA : ACN+0.1% FA
	95:5(0 min) to 0:100(5.5 min) to 0:100(7.5 min)
Flow:	1 mL/min

Method 9:

Stationary phase:	Column Gemini C18, 30x4.6 mm, 3 µm
Gradient:	H_2O+0.1% FA : ACN+0.1% FA
	95:5(0 min) to 95:5(1 min) to 0:100(9 min) to 0:100(12 min)
Flow:	1 mL/min

Method 10:

Stationary phase:	Merck Chromolith fast Grad
Gradient:	H_2O+0.05% TFA : ACN+0.035% 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)
Flow:	2 mL/min

Method 11:

Stationary phase:	Waters Aquity SDS

Gradient:	H_2O+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 12:

Stationary phase:	WatersXBridge C18
Gradient:	H_2O+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(3.6min) to 95:5(4.5min)
Flow:	1.7 mL/min

Method 13:

Stationary phase:	WatersXBridge C18
Gradient:	H_2O+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(3.3min) to 95:5(4.0min)
Flow:	1.7 mL/min

Method 14:

Stationary phase:	WatersXBridge C18
Gradient:	H_2O+0.05% TFA : ACN+0.05% TFA
	95:5(0 min) to 95:5(0.1 min) to 5:95(3.3 min) to
	95:5(3.85min) to 95:5(4.3min)
Flow:	1.7 mL/min

Method 15:

Stationary phase:	Luna 3µ C18(2) 10 x 2.0 mm
Gradient:	ACN : H_2O+0.05% TFA
	7:93(0 min) to 95:5(1.2 min) to 95:5(1.4 min)
Flow:	1.1 mL/min

Method 16:

Stationary phase:	Merck Chromolith fast Grad
Gradient:	H_2O+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)
Flow:	2.4 mL/min

Method 17:

Stationary phase:	Luna 3µ C18(2) 10 x 2.0 mm (????)
Gradient:	ACN : H_2O+0.05% TFA 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 18:

Stationary phase:	Luna 3µ C18(2) 10 x 2.0 mm
Gradient:	ACN : H_2O+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

Method 19:

Stationary phase:	Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2
Gradient:	ACN : H_2O+0.05% TFA 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 20:

Stationary phase:	WatersXBridge C18, 4.6, 6 x 50 2.5µ
Gradient:	Water+0.05%TFA:ACN+0.05%TFA

95:5(0 min) to 5:95(2.6 min) to 5:95(3.0 min) to 95:5(3.10 min) to 95:5 (4 min)

Flow 1.7 mL/min

Method 21:

Stationary phase: WatersXBridge C18, 4.6, 6 x 50 2.5µ

Gradient: Water+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

Methods for chiral resolution

Method A:

Stationary phase: Chiralpak AD-H, 250x4.6 mm

Eluent: MeOH:iPrOH 2:1 + 0.1% diethylamine

Flow: 1 mL/min

Detection: 249 nM

Method B:

Stationary phase: Chiralpak AD-H, 250x4.6 mm

Eluent: Heptane:EtOH:MeOH (5:1:1), column preconditioned with 0.1% diethylamine

Flow: 1 mL/min

Detection: 249 nM

Method C:

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

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

Flow: 1 mL/min

Detection: 249 nM

Determination of Rho kinase inhibition

To measure Rho-kinase inhibition, IC_{50} values were determined according to the following protocol:

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-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.

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, 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-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 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 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.

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	++++++
19	+++++
20	++++++
22	++++++
24	+++++++
25	+++++++
26	+++++++
27	++++++
28	+++++++

Example No.	pIC50
29	+++++++
31	++++++
32	++++++
34	++++++
35	+++++++
36	++++++
37	+++++++
38	+++++++
39	++++++
40	+++++
41	+++++
42	++++++
44	+++++++
45	+++++++
46	+++++++
51	+++++
52	+++++++
53	++++++
54	+++++
55	+++++++
56	+++++++
57	+++++++
58	+++++++
59	+++++++
60	+++++++
61	+++++
62	+++++++
63	+++++++
64	+++++++

Example No.	pIC50
65	+++++
66	+++++
67	+++++
69	+++++++
70	+++++++
77	+++++++
82	+++++++
83	+++++
84	+++++
85	+++++
86	+++++
87	++++++
88	+++++
89	+++++
90	+++++
92	+++++
94	+++++
97	+++++++
99	+++++++
100	+++++++
101	+++++
109	++++++
110	++++++
111	++++++
114	+++++++
115	+++++
116	++++++
117	++++++
118	+++++

Example No.	pIC50
119	+++++
120	+++++
121	++++++
122	++++++
123	++++++
124	++++++
125	+++++
126	+++++
128	+++++
129	++++++
130	++++++
131	+++++

The given activity is denoted as the negative decadal logarithm of the IC_{50} (pIC_{50}) as follows:

+: $pIC50 \leq 3.0$

++: $3.0 \leq pIC_{50} < 4.0$

+++: $4.0 \leq pIC_{50} < 5.0$

++++: $5.0 \leq pIC_{50} < 6.0$

+++++: $6.0 \leq pIC50 < 7.0$

++++++: $7.0 \leq pIC50 < 8.0$

+++++++: $8.0 \leq pIC50$

Determination of Protein Kinase A and Protein Kinase G inhibition

To measure PKA and PKG1-beta inhibition, IC_{50} values were determined according to the following protocol:

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) 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.

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 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 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 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.

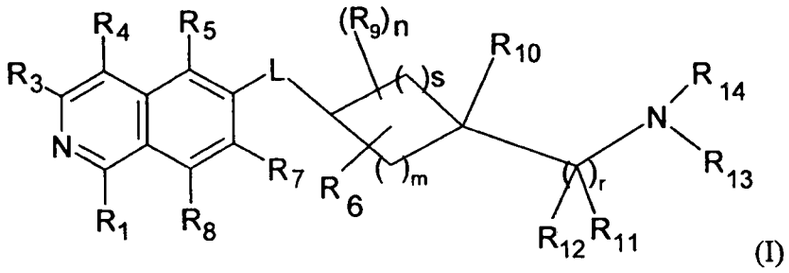
Example No.	Selectivity against PKA	Selectivity against PKG
1	>1000	>1000
2	>1000	>1000
3	>1000	>300
4	>1000	>100
5	>1000	>300
6	>1000	>300
7	>1000	>300
8	>1000	>300
9	>1000	>100
10	>100	>100
11	>300	>10
12	>100	>10
13	>300	>100
14	>100	>100
15	>1000	>300
16	>300	>100
17	>300	>100
19	>100	>100
20	>100	>100
22	>300	>100
24	>1000	>300
25	>1000	>100
26	>1000	>300
27	>100	>10
28	>1000	>1000
29	>1000	>1000
31	>300	>100
32	>1000	>300
34	>300	>10

Example No.	Selectivity against PKA	Selectivity against PKG
35	>1000	>100
36	>300	>300
37	>1000	>300
38	>1000	>300
39	>100	>100
41	>10	>10
42	>300	>300
44	>1000	>1000
45	>1000	>100
46	>1000	>1000
51	>100	>10
52	>1000	>300
53	>100	>100
55	>1000	>300
56	>1000	>300
57	>1000	>300
58	>1000	>100
59	>1000	>300
60	>1000	>100
61	>10	>1
62	>1000	>300
63	>1000	>300
64	>1000	>100
66	>10	>10
69	>1000	>300
70	>1000	>1000
77	>1000	>300
82	>1000	>1000
83	>100	>10

Example No.	Selectivity against PKA	Selectivity against PKG
84	>100	>10
85	>100	>10
86	>10	>10
87	>1000	>100
88	>10	>10
97	>1000	>300
99	>1000	>100
100	>1000	>1000
109	>300	>100
110	>300	>100
114	>1000	>1000
116	>100	>10
117	>300	>10
120	>100	>10
121	>100	>10
122	>300	>10
123	>100	>10
124	>100	>10
125	>10	>10
128	>10	>10
129	>100	>10
130	>300	>10
131	>10	>10
132	>100	>10

Claims

1. A compound of the formula (I)



(I)

wherein

R_1 is H, OH or NH_2;

R_3 is H, halogen, CN, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, OH, NH_2, or NHR';

R_4 is H, halogen, hydroxy, CN, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, R', or $(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R';

R_5 is H, halogen, CN, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, or R';

R_7 is H, halogen, CN, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, R', or $SO_2\text{-}NH_2$;

R_8 is H, halogen or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

R_9 is

R',

OH,

halogen,

$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R',

$(C_2$-$C_6)$alkenyl,

$(C_2$-$C_6)$alkynyl,

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

$(C_1$-$C_6)$alkylene-CH[R']$_2$,

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

$(C_1$-$C_6)$alkylene-C(O)NH_2,

$(C_1$-$C_6)$alkylene-C(O)NH-R',

$(C_1$-$C_6)$alkylene-C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alkyl,

$(C_1$-$C_6)$alkylene-C(O)N[$(C_1$-$C_6)$alkyl]$_2$,

$(C_1$-$C_6)$alkylene-C(O)N[R']$_2$;

$(C_1$-$C_6)$alkylene-C(O)O-$(C_1$-$C_6)$alkyl,

COOH,

C(O)O-$(C_1$-$C_6)$alkyl,

C(O)OR'

C(O)$(C_1$-$C_6)$alkyl,

C(O)R',

C(O)NH_2,

C(O)-NH-$(C_2$-$C_6)$alkenyl,

C(O)-NH-$(C_2$-$C_6)$alkynyl,

C(O)NH-$(C_1$-$C_6)$alkyl,

C(O)NHR',

C(O)-NH$(C_1$-$C_6)$alkylene-R',

C(O)N[$(C_1$-$C_6)$alkyl]R'

C(O)N[$(C_1$-$C_6)$alkyl]$_2$,

C(O)-$(C_1$-$C_6)$alkylene-R', or

C(O)O$(C_1$-$C_6)$alkylene-R';

R_6 is absent;

or is one $(C_1\text{-}C_4)$alkylene bound to the cycloalkyl ring, in which the $(C_1\text{-}C_4)$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 atomes are replaced by a group independently selected from O, N-R_{15}, S, SO or SO_2;

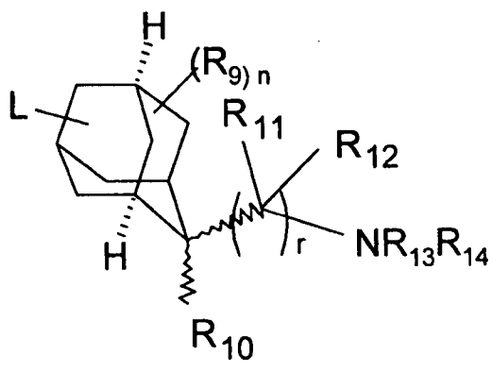
or, if m and s are 2, m is 3 and s is 1, or m is 4 and s is 0,

R_6 is CH_2-CH-$(CH_2)_2$ which is bound with one CH_2 to the cycloalkyl ring and the two other CH_2 are bound to different carbon atoms of the cycloalkyl ring;

and, if m is 3 and s is 3,

R_6 are two methylene groups bound to different carbon atoms of the cycloalkyl ring,

wherein the methylene groups or the CH_2-CH-$(CH_2)_2$ group are bound to carbon atoms of the cycloaalkyl 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 R_9;

R_{10} is

H,

$(C_6\text{-}C_{10})$aryl,

O-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl,

O-$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl, or

$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, wherein $(C_6$-$C_{10})$aryl or $(C_5$-$C_{10})$heteroaryl are unsubstituted or substituted;

R_{11} is
H,
$(C_1$-$C_6)$alkyl,
$(C_1$-$C_6)$alkylene-R',
$(C_3$-$C_8)$cycloalkyl,
$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl,
$(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl,
$(C_6$-$C_{10})$aryl;
or R_{11} and R_{12} together with carbon atom to which they are attached form a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl or a $(C_3$-$C_8)$-heterocycloalkyl ring;

R_{12} is
$(C_1$-$C_6)$alkyl,
$(C_3$-$C_8)$cycloalkyl,
$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl,
$(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, or
$(C_6$-$C_{10})$aryl;
or R_{12} is H, provided that r = 2 and the other R_{12} is not H;

or R_{11} and R_{12} together with carbon atom to which they are attached form a $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl or a $(C_3$-$C_8)$-heterocycloalkyl ring;

R_{13} and R_{14} are independently of each other
H,
R',
$(C_1$-$C_6)$alkyl,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-O-R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-CH[R']$_2$,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)-R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH_2,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH-R',

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]$_2$,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)N[R']$_2$,

$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)OR',

C(O)$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)R',

C(O)NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,

C(O)NHR',

C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]R'

C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]$_2$,

C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R',

C(O)O$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R', or

R_{13} and R_{14}, together with the N-atom to which they are attached, form a $(C_3\text{-}C_8)$ heterocycloalkyl;

R_{15} is H or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

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

m is 1, 2, 3 or 4;

s is 0, 1, 2, or 3;

r is 1 or 2;

L is $O(CH_2)p$, $S(CH_2)p$, $S(O)(CH_2)p$, $SO_2(CH_2)p$, $NH(CH_2)p$, $N(C_1\text{-}C_6)$alkyl-$(CH_2)p$, $N(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl-$(CH_2)p$; or $N[(C_1\text{-}C_3)$alkylene-R']-$(CH_2)p$;

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

R' is
$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl,
$(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl,
$(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl,
$(C_6\text{-}C_{10})$aryl;

wherein in residues R_3 to R_{15} alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally substituted one or more times by 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 $C(O)N(CH_3)_2$;

wherein in residues R_3 to R_{15} cycloalkyl or heterocycloalkyl is unsubstituted or optionally substituted one or more times by $(C_1\text{-}C_6)$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 $C(O)N(CH_3)_2$;

wherein in residues R_3 to R_{15} alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally substituted one or more times by halogen;

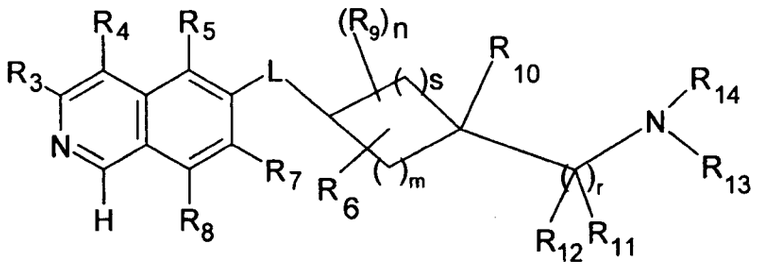
wherein in residues R_3 to R_{15} $(C_6\text{-}C_{10})$aryl and $(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl are unsubstituted or optionally substituted one or more times by a group independently selected from halogen, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, C(O)-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl, COOH, COO$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $CONH_2$, CONH$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, CON$[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}]_2$, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkylene-NH$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkylene-N$[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}]_2$, $(C_2\text{-}C_6)$alkenyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyl, O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, O-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, PO_3H_2, SO_3H, $SO_2\text{-}NH_2$, SO_2NH$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, SO_2N$[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}]_2$, S-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl; SO-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, SO_2-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, SO_2-N=CH-N$[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}]_2$, SF_5, C(NH)(NH_2), NH_2, NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, N$[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}]_2$, NH-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, NH-C(O)O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, NH-$SO_2$-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, NH-$SO_2$-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl, NH-$SO_2$-$(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl, NH-$SO_2$-$(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl, N$(C_1\text{-}C_6)$alkyl-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, N$(C_1\text{-}C_6)$alkyl-C(O)O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, N$(C_1\text{-}C_6)$alkyl-C(O)-NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl], $(C_6\text{-}C_{10})$aryl, $(C_1\text{-}C_6)$alkylene-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl, O-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl, O-$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl, $(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl, $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkylene-$(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl, $(C_1\text{-}C_6)$alkylene-$(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl, O-$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-$(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl, O-$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-$(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl, wherein said $(C_6\text{-}C_{10})$aryl, $(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl, $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl or $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl may be substituted one to three times by a group independently selected from halogen, OH, NO_2, CN, O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, NH_2, NH$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, N$[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}]_2$, SO_2CH_3, COOH, C(O)O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $CONH_2$, $(C_1\text{-}C_6)$alkylene-O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkylene-O-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl, or O-$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl; or

wherein $(C_6\text{-}C_{10})$aryl is vicinally substituted by a O-$(C_1\text{-}C_4)$alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to; and

wherein aryl substituents of $(C_6\text{-}C_{10})$aryl, $(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl, $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl or $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl groups may not be further substituted by an aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, or $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl containing group;

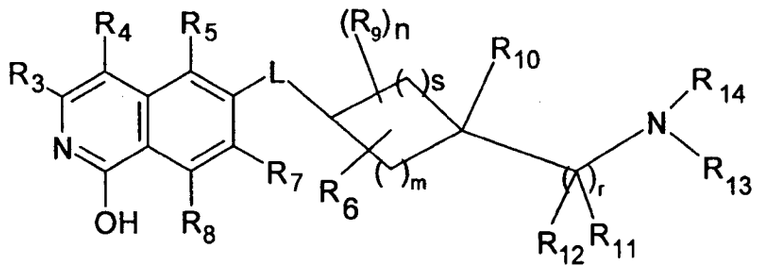
their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts.

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



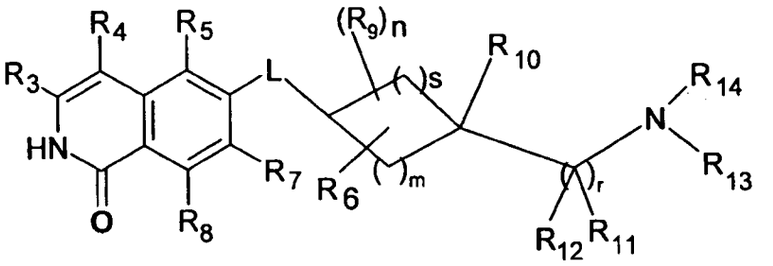
(II)

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



(IIIa)

or of the formula (IIIb)



(IIIb)

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.

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)alkylene-phenyl, wherein (C_1-C_6)alkyl or phenyl are unsubstituted or substituted.

8. A compound according to one of claims 1 to 7, wherein R_4 is H or halogen.

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_6-C_{10})aryl, (C_3-C_8)cycloalkyl or (C_5-C_{10})heteroaryl are unsubstituted or substituted.

10. A compound according to one of claims 1 to 9, wherein R_5 is H.

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.

12. A compound according to one of claims 1 to 11, wherein R_7 is H, methyl or chloro.

13. A compound according to one of claims 1 to 12, wherein R_8 is H.

14. A compound according to one of claims 1 to 13, wherein R_9 is

R',
OH,
halogen,
$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,
$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R',
$(C_2\text{-}C_6)$alkenyl,
$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH-R',
$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-C(O)NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,
C(O)OH,
$C(O)NH_2$,
C(O)NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,
C(O)NHR',
C(O)-NH-$(C_1\text{-}C_6)$alkynyl,
C(O)-NH$(C_1\text{-}C_6)$alkylene-R', or
C(O)N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]$_2$;
wherein $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkylene or R´ are unsubstituted or substituted.

15. A compound according to one of claims 1 to 14, wherein R_9 is OH, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, C(O)OH, $C(O)NH_2$, or O-CH_3, wherein $(C_1\text{-}C_6)$alkyl is unsubstituted or substituted.

16. A compound according to one of claims 1 to 15, wherein R_9 is unsubstituted or substituted $(C_1\text{-}C_6)$alkyl.

17. A compound according to any of claims 1 to 16, wherein R_{10} is H, phenyl, O-phenyl , or $(C_5$-$C_6)$heteroaryl, wherein phenyl or $(C_5$-$C_6)$heteroaryl is unsubstituted or substituted.

18. A compound according to any of claims 1 to 17, wherein R_{10} is H or phenyl optionally substituted by $(C_1$-$C_6)$alkyl, F, Cl, Br, OMe or CF_3.

19. A compound according to any of claims 1 to 18, wherein R_{10} is H.

20. A compound according to any of claims 1 to 19, wherein R_{11} is H or methyl.

21. A compound according to any of claims 1 to 20, wherein R_{12} is
$(C_1$-$C_6)$alkyl, wherein optionally one or more hydrogen are substituted by fluoro;
$(C_3$-$C_8)$cycloalkyl,
$(C_5$-$C_6)$heteroaryl, or
$(C_6$-$C_{10})$aryl,
wherein $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_5$-$C_6)$heteroaryl or $(C_6$-$C_{10})$aryl are unsubstituted or substituted.

22. A compound according to any of claims 1 to 21, wherein R_{12} is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, trifluoromethyl, thiazolyl or phenyl unsubstituted or substituted by $(C_1$-$C_4)$alkyl or halogen.

23. A compound according to any of claims 1 to 19, wherein R_{11} and R_{12} form a substituted or unsubstituted $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl ring.

24. A compound according to one of claims 1 to 23, wherein R_{13} and R_{14} are independently of each other
H,
R',

$(C_1$-$C_6)$alkyl,

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

$(C_1$-$C_6)$alkylene-O-$(C_1$-$C_6)$alkyl,

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

$C(O)(C_1$-$C_6)$alkyl,

C(O)R', or

$C(O)(C_1$-$C_6)$alkyene-R´

$C(O)N[(C_1$-$C_6)alkyl]_2$,

wherein R', $(C_1$-$C_6)$alkyl, or $(C_1$-$C_6)$alkylene are unsubstituted or substituted, or

R_{13} and R_{14}, together with the N-atom to which they are attached, form a unsubstituted or substituted $(C_3$-$C_8)$ heterocycloalkyl ring.

25. A compound according to one of claims 1 to 24, wherein R_{13} and R_{14} are independently of each other

H,

$(C_1$-$C_6)$alkyl,

$(C_3$-$C_8)$cycloalkyl,

$(C_1$-$C_4)$alkylene-$(C_3$-$C_8)$cycloalkyl,

$(C_1$-$C_4)$alkylene-$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl,

$(C_1$-$C_4)$alkylene-$(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl,

C_1-$C_4)$alkylene-$(C_6$-$C_{10})$aryl,

$(C_1$-$C_6)$alkylene-O-$(C_1$-$C_6)$alkyl,

$C(O)(C_1$-$C_6)$alkyl, or

R_{13} and R_{14}, together with the N-atom to which they are attached, form a $(C_3$-$C_8)$ heterocycloalkyl group,

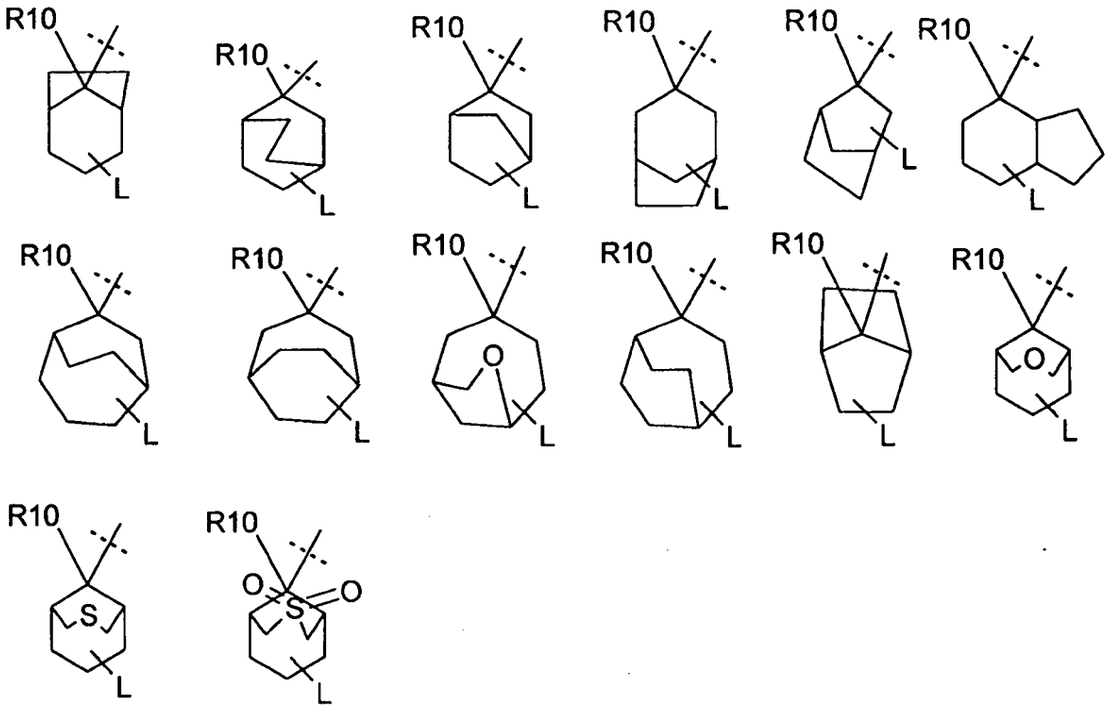
wherein $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_1$-$C_4)$alkylene, C_5-$C_{10})$heteroaryl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, or $(C_6$-$C_{10})$aryl are unsubstituted or substituted.

26. A compound according to any of claims 1 to 25, wherein
R_{13} is H or $(C_1\text{-}C_6)$alkyl; and
R_{14} is
H,
$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,
$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl,
$(C_1\text{-}C_4)$alkylene-$(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl,
$(C_1\text{-}C_4)$alkylene-$(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl,
$(C_1\text{-}C_4)$alkylene-$(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl,
$(C_1\text{-}C_4)$alkylene-$(C_6\text{-}C_{10})$aryl, or
$(C_1\text{-}C_4)$alkylene-O-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl,
wherein $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylene, $(C_5\text{-}C_{10})$heteroaryl, $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl, or $(C_6\text{-}C_{10})$aryl are unsubstituted or substituted.

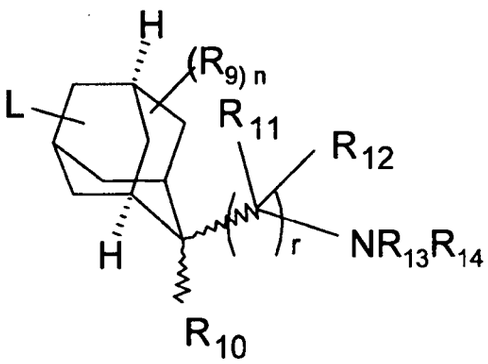
27. A compound according to any of claims 1 to 26, wherein
R_{13} is H, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl and
R_{14} is H, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl,
wherein $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl are unsubstituted or substituted.

28. A compound according to any of claims 1 to 27, wherein R_{13} and R_{14} are H.

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



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.

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.

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.

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 $SO_2(CH_2)p$.

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

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

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-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{[4-(1-aminopropyl)-4-phenylcyclohexyl]oxy}-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,
6-[4-(1-Amino-butyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-chloro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-3-methyl-butyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-phenyl-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-4-(2-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-phenyl-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-(4-[amino(cyclopropyl)methyl]-4-phenyl-cyclohexyl}oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-isopropyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy)-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, or
6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

41. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-on,
cis-6-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-{[4-(1-Amino-propyl)-4-phenylcyclohexyl]oxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amin-propyl)-4-(4-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-chloro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-bromo-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy)-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

trans-6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-Amino-3-methyl-butyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-4-phenyl-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-cyclopropyl)-4-(2-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-ethyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-phenyl-cyclo-hexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-(4-[amino(cyclopropyl)methyl]-4-phenyl-cyclo-hexyl}oxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-isopropyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-2-methyl-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-4-bromo-7-chloro-2H-isoquinolin-1-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
trans-6-[4-((S)-Amino-phenyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
trans-6-[4-((R)-Amino-phenyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-((S)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-Amino-cyclopropyl-methyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((S)-1-Amino-ethyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-ethyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[(S)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-{4-[(R)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and
cis-6-[4-((S)-1-Amino-propyl)-4-phenyl-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
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-pyridin-2-yl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-o-tolyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-ethoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methoxy-4-methyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-methoxy-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(2-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(4-trifluoro-methoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-1-methyl-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-5-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-5,7-dimethyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-fluoro-5-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-4-benzyl-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-4-[1-(1-Amino-propyl)-4-(7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-benzonitrile,
cis-3- [1-(1-Amino-propyl)-4-(7-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]benzonitrile,
6-[cis-4-(1-Amino-propyl)-4-(3-methanesulfonyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[(1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propyl)-5-phenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[(1R,4R,5R)-5-(1-Amino-propyl)-5-phenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Benzylamino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Diethylamino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
cis-7-Methyl-6-[4-(1-propylamino-propyl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Benzylamino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-7-Chloro-6-[4-(1-isobutylamino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Butylamino-propyl)-4-phenyl-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-7-Chloro-6-{4-[1-(cyclopropylmethyl-amino)-propyl]-4-phenyl-cyclohexyloxy}-2H-isoquinolin-1-one,

cis-6-[4-(2-Amino-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(2-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-2-fluoro-ethyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
cis-6-[4-(1-Amino-3-methoxy-propyl)-4-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
6-[3-(1-Amino-propyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-cyclobutyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
and
6-[3-(1-Amino-propyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-cyclopentyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
and their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

44. A compound according to claim 1 is selected from the group consisting of
cis-1-[4-(7-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,4-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-(3,5-Difluoro-phenyl)-4-(5,7-dimethyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-(3,5-Difluoro-phenyl)-4-(7-fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[1-(3,4-Difluoro-phenyl)-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(5-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(5,7-Dimethyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Fluoro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(5-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Fluoro-5-methyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,
cis-1-[4-(7-Methyl-isoquinolin-6-yloxy)-1-phenyl-cyclohexyl]-propylamine,

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

45. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of 6-[4-(1-Amino-1-phenyl-ethyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-{4-[Amino-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-{4-[Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-[4-(Amino-p-tolyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, or 6-[4-(Amino-phenyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

46. A compound according to claim 1 is selected from the group consisting of 6-{4-[1-Amino-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-{4-[1-Amino-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-{4-[1-Amino-1-cyclopentyl-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-{4-[1-Amino-1-ethyl-propyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-{4-[1-Amino-1-cyclopropyl-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-{4-[1-Amino-1-n-propyl-ethyl]-cyclohexyloxy}-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-[4-(1-Amino-propyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and 6-[4-(Amino-cyclopropyl-methyl)-cyclohexyloxy]-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, and their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts thereof.

47. A compound of formula (I) and/or its pharmaceutically acceptable salt according to one of claims 1 to 46 for use as a medicament.

48. Use of at least one compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 46 for producing a medicament.

49. Use of at least one compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 46 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, 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.

50. Use of a compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 46 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.

51. Use of a compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 46 for curative approaches associated with stem cell or induced pluripotent stem cell treatment, improvement of recognition or for treatment or prevention of depression, epilepsy, fibroid heart, renal papillary necrosis, tubulo-interstitial dysfunction, multiple sclerosis, vessel stenosis or lipid disorders.

52. 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 46, pharmaceutically tolerated excipients and carriers and, where appropriate, further additives and/or other active ingredients.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/004421

(00210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D217/24 A61K31/472 A61P9/00 A61P27/00 A61P25/00
A61P37/00

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 page 1, line 19 - page 2, line 12; claims 1-9; examples 7B-7M,9B-9H,10,11A-11E,12,13	1-52
P,A	WO 2008/077556 A (SANOFI AVENTIS [FR]; PLETTENBURG OLIVER [DE]; LORENZ KATRIN [DE]; GOER) 3 July 2008 (2008-07-03) page 100 - page 105; claims 1-58	1-52
A	WO 2007/012422 A (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; PLETTENBURG OLIVER [DE]; HOFMEISTER A) 1 February 2007 (2007-02-01) cited in the application abstract; claims 1-52	1-52

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 September 2009	14/09/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Rufet, Jacques

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IWAKUBO ET AL: "Design and synthesis of Rho kinase inhibitors (II)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 15, no. 1, 15 November 2006 (2006-11-15), pages 350-364, XP005764617 ISSN: 0968-0896 page 350; tables 1-4	1-52

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 2008077556 A	03-07-2008	AR 064531 A1	08-04-2009
		AU 2007338412 A1	03-07-2008
		CL 38202007 A1	01-08-2008
		UY 30845 A1	31-07-2008
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

ISOQUINOLINAS E ISOQUINOLINONAS SUSTITUIDAS EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE LA RHO-QUINASA

La presente invención se refiere a isoquinolinas e isoquinolinonas sustituidas, a su preparación y a su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con la inhibición de la Rho-quinasa y/o de la fosforilación mediada por la Rho-quinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina.

La activación de la pequeña GTPasa RhoA tras la estimulación con 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 Rho-quinasa. Se conocen dos isoformas, la Rho-quinasa 1 y la Rho-quinasa 2. La Rho-quinasa 2 se expresa en células del músculo liso vascular y en células endoteliales. La activación de la Rho-quinasa 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 miosina de cadena ligera y, de esta manera, a la regulación positiva de la actividad de la cadena ligera reguladora de la miosina (Uehata et al., Nature 1997, 389, 990-994).

Se sabe que la Rho-quinasa 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, 1940-8), 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 2000, 389, 103-106) y 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 cardiaca

(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), enfermedad cardiaca coronaria, aterosclerosis, reestenosis (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, complicaciones diabéticas, utilización de la glucosa y síndrome metabólico (Sandu et al. Diabetes 2000, 49, 2178-2189 ; Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-129), disfunción sexual, por ejemplo, disfunción eréctil del pene (Chitaley et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), retinopatía, inflamación, enfermedades inmunes, SIDA, osteoporosis, disfunciones endocrinas, por ejemplo 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, 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), vasoespasmo cerebral (Sato et al. Circ. Res. 2000, 87, 195-200; Kim et al. Neurosurgery 2000, 46, 440-447), dolor, por ejemplo dolor neuropático (Tatsumi et al. Neuroscience 2005, 131, 491-498 ; Inoue et al. Nature medicine 2004, 10, 712-718), infección del tracto digestivo con bacterias (documento WO 98/06433), desarrollo y progresión de cáncer, neoplasia donde se ha demostrado que la inhibición de Rho quinasa inhibe el crecimiento celular tumoral y la metástasis (Itoh et al. Nature Medicine 1999, 5, 221-225; So mlyo et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 652-659), angiogénesis (Uchida et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640; 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 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; Sanchez-Madrid, et al. J. Immunol. 2002, 168, 400-410), células madre y biología relacionada con células madre pluripotentes inducidas, por ejemplo interacción

célula-célula, proliferación, progresión del ciclo celular, regulación génica, migración, modulación del citoesqueleto de actina, y aplicaciones relacionadas, por ejemplo como viabilidad, supervivencia, recuperación, crecimiento, susceptibilidad hacia la apoptosis, diferenciación, desarrollo, modulación génica, modulación de la 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 e intercambio de 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 la señalización de SREB (elemento de unión de 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 Rho-quinasa y/o sobre la fosforilación mediada por la Rho-quinasa 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 Rho-quinasa 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 (PAOD), enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (lesión en órgano diana), pulmón fibroide, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal, riñón fibroide, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, ictus,

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

Además, dicho compuesto también es útil para enfoques curativos asociados con las células madre o el tratamiento con células madre pluripotentes inducidas, mejora del reconocimiento o para el tratamiento o prevención de depresión, epilepsia, corazón fibroide, necrosis papilar renal, disfunción tubulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de vasos, por ejemplo estenosis de la carótida o trastornos lipídicos.

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 inhibidor de la Rho-quinasa 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 tratamiento de enfermedades provocadas por Helicobacter pylori 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-[alquileno(C_1-C_6))]$_{0-1}$-Y donde X puede ser oxígeno e Y puede ser un arilo o un grupo heterocíclico.

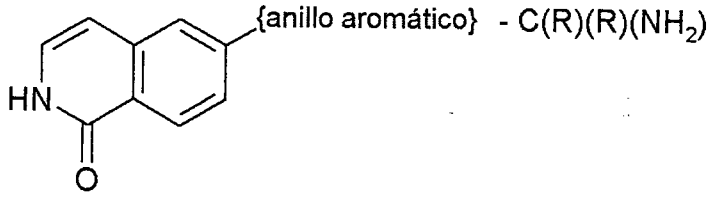
Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) describen la 6-benciloxi-isoquinolina para el tratamiento de infecciones provocadas por Helicobacter pilori.

El documento US 5.480.883 describe genéricamente como inhibidores del 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.

El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardiacas, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva, etc., derivados de isoquinolona que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ en el que 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 están sustituidos con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.

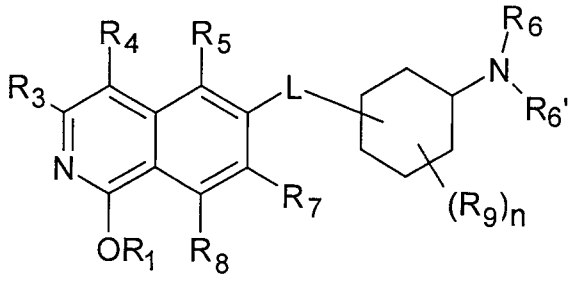
El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardiacas, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva etc., derivados de isoquinolina que pueden estar sustituidos con hidroxi en la posición 1 y están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ en el que 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 están sustituidos 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



como inhibidores de la Rho-quinasa.

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



como inhibidores de la Rho-quinasa.

El documento WO 2008/077556 (Sanofi-Aventis) describe derivados de isoquinolina e isoquinolona 6-sustituidos adicionales como inhibidores de la Rho-quinasa.

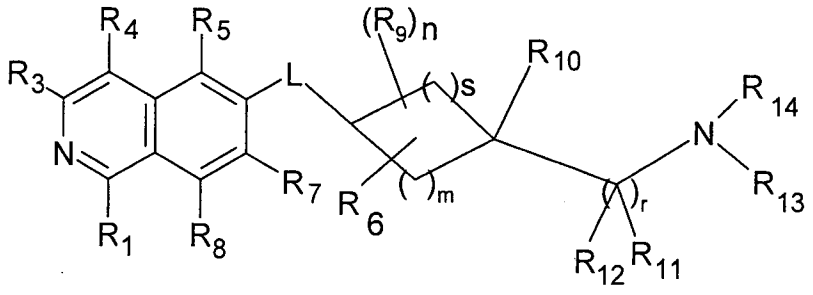
El documento WO 2008/020081 (Organon) describe derivados de isoquinolina-1-ona o isoquinolina 1-amina 6-sustituidos como inhibidores de la Rho-quinasa.

Iwakubo et. al. (Bioorganic & Med. Chemistry Vol. 15, No. 1, 15, Nov. 2006, p. 350 -364) describe derivados de isoquinolina e indazol 5-sustituidos como inhibidores de la Rho-quinasa.

En particular, se ha identificado la selectividad frente a otras quinasas como un pre-requisito para el uso de inhibidores de quinasa como agentes terapéuticos. Fasudil, por ejemplo, un inhibidor ampliamente descrito de la Rho quinasa, sólo muestra una selectividad modesta frente a varias quinasas distintas, por ejemplo Proteína Quinasa A y Proteína Quinasa G (véase, por ejemplo, Tamura et al., Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics (2005), 1754(1-2), 245-252. También otro inhibidor, Y-27632, sólo muestra una selectividad de 20 veces frente a la Proteína Quinasa G.

Por lo tanto, aunque se han descrito varios inhibidores de la Rho-quinasa, sigue existiendo la necesidad de compuestos adicionales útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la Rho-quinasa, en particular con selectividad mejorada.

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



(I)

en la que

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, hidroxi, CN, alquilo (C_1-C_6), R' o alquileno (C_1-C_6)-R';

R_5 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6) o R';

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,

halógeno,

alquilo (C_1-C_6);

O-alquilo (C_1-C_6),

alquileno (C_1-C_6)-R',

alquenilo (C_2-C_6),

alquinilo (C_2-C_6),

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

alquileno (C_1-C_6)-CH[R']$_2$,

alquileno (C_1-C_6)-C(O)-R',

alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH_2,

alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-R',

alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),

alquileno (C_1-C_6)-C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,

alquileno (C_1-C_6)-C(O)N[R']$_2$;

alquileno (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6),

COOH,

C(O)O-alquilo (C_1-C_6),

C(O)OR',

C(O)-alquilo (C_1-C_6),

C(O)R',

$C(O)NH_2$,

C(O)-NH-alquenilo (C_2-C_6),

C(O)-NH-alquinilo (C_2-C_6),

C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),

C(O)NHR',

C(O)-NH-alquileno (C_1-C_6)-R',

C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]R',

C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,

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

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

R_6 está ausente;

o es un alquileno (C_1-C_4) unido al anillo de cicloalquilo, donde el alquileno (C_1-C_4) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente del anillo de cicloalquilo para formar un sistema de anillos bicíclicos,

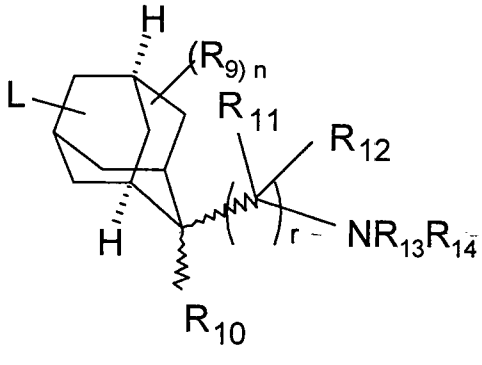
donde en el sistema de anillos bicíclicos opcionalmente uno o dos átomos de carbono se reemplazan por un grupo seleccionado independientemente entre O, N-R_{15}, S, SO o SO_2;

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 se une con un CH_2 al anillo de cicloalquilo y los otros dos CH_2 se unen a átomos de carbono diferentes del anillo de cicloalquilo;

y, si m es 3 y s es 3,

R_6 son dos grupos metileno unidos a átomos de carbono diferentes del anillo de cicloalquilo, donde los grupos metileno o el grupo CH_2-CH-$(CH_2)_2$ se unen a átomos de carbono del anillo de cicloalquilo de tal manera que forman un sistema de adamantano de la fórmula



en la que L puede unirse a cualquier átomo de carbono secundario o terciario y

en la que el sistema de anillos bicíclicos o el sistema de adamantano está sin sustituir u opcionalmente sustituido con R_9.

R_{10} es

H,

arilo (C_6-C_{10}),

arilo (C_6-C_{10}),

O-alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), o

heteroarilo (C_5-C_{10}), donde el arilo (C_6-C_{10}) o el heteroarilo (C_5-C_{10}) está sin sustituir o sustituido.

R_{11} es

H,

alquilo (C_1-C_6);

alquileno (C_1-C_6)-R',

cicloalquilo (C_3-C_8),

heteroarilo (C_5-C_{10}),

heterocicloalquilo (C_3-C_8),

arilo (C_6-C_{10});

o R_{11} y R_{12} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C_3-C_8) o heterocicloalquilo (C_3-C_8);

R_{12} es

alquilo (C_1-C_6);

cicloalquilo (C_3-C_8),

heteroarilo (C_5-C_{10}),

heterocicloalquilo (C_3-C_8), o

arilo (C_6-C_{10});

o R_{12} es H, con la condición de que r = 2 y el otro R_{12} no sea H;

o R_{11} y R_{12} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C_3-C_8) o heterocicloalquilo (C_3-C_8);

R_{13} y R_{14} son independientemente entre sí

H,

R',

alquilo (C_1-C_6);

alquileno (C_1-C_6)-R',

alquileno (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),

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

alquileno (C_1-C_6)-CH[R']$_2$,
alquileno (C_1-C_6)-C(O)-R',
alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH_2,
alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-R',
alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
alquileno (C_1-C_6)-C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,
alquileno (C_1-C_6)-C(O)N[R']$_2$,
alquileno (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6),
C(O)O-alquilo (C_1-C_6),
C(O)OR',
C(O)-alquilo (C_1-C_6),
C(O)R',
C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
C(O)NHR',
C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]R',
C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,
C(O)-alquileno (C_1-C_6)-R',
C(O)O-alquileno (C_1-C_6)-R', o
R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (C_3-C_8);
R_{15} 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;
L es O(CH_2)p, S(CH_2)p, S(O)(CH_2)p, SO_2(CH_2)p, NH(CH_2)p, N-alquil (C_1-C_6)-(CH_2)p, N-cicloalquil (C_3-C_6)-(CH_2)p; o N[alquileno (C_1-C_3)-R']-(CH_2)p;
p es 0, 1, 2, 3 ó 4;
R' es
cicloalquilo (C_3-C_8),
heteroarilo (C_5-C_{10}),
heterocicloalquilo (C_3-C_8),
arilo (C_6-C_{10});

donde en los restos R_3 a R_{15} el alquilo o alquileno está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con 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 $C(O)N(CH_3)_2$;

donde en los restos R_3 a R_{15} el cicloalquilo o heterocicloalquilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con 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 $C(O)N(CH_3)_2$;

donde en los restos R_3 a R_{15} el alquilo o alquileno está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno;

donde en los restos R_3 a R_{15} el arilo (C_6-C_{10}) y el heteroarilo (C_5-C_{10}) están sin sustituir u opcionalmente sustituidos una o más veces con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo (C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), COOH, COO-alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$, CONH-alquilo (C_1-C_6), CON[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-NH-alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), O-C(O)-alquilo (C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NH-alquilo (C_1-C_6), SO_2N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo (C_1-C_6); SO-alquilo (C_1-C_6), SO_2-alquilo (C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, SF_5,

$C(NH)(NH_2)$, NH_2, NH-alquilo (C_1-C_6), N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo (C_1-C_6), NH-SO_2-arilo (C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo (C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo (C_3-C_8), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)-alquilo (C_1-C_6), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_6)], arilo (C_6-C_{10}), alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), O-arilo (C_6-C_{10}), O-alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_{10}), alquileno (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_8), O-alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_{10}), O-alquileno (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),

donde dicho arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar sustituido de una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, OH, NO_2, CN, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2, NH-alquilo (C_1-C_6), N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, SO_2CH_3, COOH, C(O)O-alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$, alquileno (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-O-arilo (C_6-C_{10}) u O-alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}); o

donde el grupo arilo (C_6-C_{10}) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquileno (C_1-C_4)-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 (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8) pueden no estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo (C_3-C_8);

sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o a su sal farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento. También se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la Rho-quinasa tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia isquémica de órganos (lesión de órgano diana), pulmón fibroide, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, riñón fibroide, glomerulosclerosis renal, hipertrofia orgánica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión de 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 los vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sépsis o desarrollo y progresión del cáncer. La invención también se refiere a un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Otro objeto de la presente invención es un método para producir un compuesto de fórmula (I).

El término alquilo, como se usa en alquilo (C_1-C_2), alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_6) y los sustituyentes alquileno correspondientes, se entienden como un resto hidrocarbonado que puede ser lineal, es decir, de cadena lineal, 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 -O-alquileno (C_1-C_6)-O-, un grupo

alcoxicarbonilo 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 alquileno pueden estar opcionalmente halogenados una o más veces, por ejemplo, los grupos alquilo pueden estar fluorados, por ejemplo pefluorados. Son ejemplos de grupos alquilo halogenados CH_2F, CHF_2, CF_3 y CH_2CF_3, OCF_3, SCF_3 o $-O-(CF_2)_2-O-$.

La expresión alquenilo (C_2-C_6) se refiere a un resto hidrocarbonado cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada que comprende de 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 alquinilo (C_2-C_6) son restos hidrocarbonados cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada que 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 se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término heteroalquilo (C_1-C_8) o los sustituyentes heteroalquileno (C_1-C_8) correspondientes se entienden como grupos alquilo (C_1-C_8) o alquileno (C_1-C_8) en los que al menos un átomo de carbono, preferiblemente uno o dos átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de carbono, se reemplazan por un grupo seleccionado entre O, NH o S y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El heteroátomo puede reemplazarse en cualquier posición del grupo alquilo o alquileno. Los ejemplos de grupos heteroalquilo (C_1-C_8) incluyen $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_2-CH_3$, $-CH_2-N(CH_2-CH_3)_2$ $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-CH_3$, $-CH_2-O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ u $O-CH_2-CH_3$.

Los grupos cicloalquilo (C_3-C_8) son grupos alquilo cíclicos que contienen anillos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclooctilo, que también pueden estar sustituidos y/o contener 1 ó 2 dobles enlaces (grupos cicloalquilo insaturados) tales como, por

ejemplo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, que pueden enlazarse mediante cualquier átomo de carbono.

Un grupo arilo (C_6-C_{10}) se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillos que comprende dos anillos aromáticos que están condensados o unidos de otra manera, o que comprende dos anillos aromáticos condensados donde un anillo está saturado o parcialmente saturado, es decir, contiene al menos un enlace sencillo C-C, por ejemplo un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralon-, indanil- o indan-1-on-ilo. Un grupo arilo (C_6-C_{10}) preferido es fenilo.

Un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_8) se refiere a un sistema de anillos monocíclicos de carbono, saturados (que no contienen dobles enlaces), que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos en el anillo, donde 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 diferentes heteroátomos. Los restos heterocicloalquilo pueden estar enlazados en cualquier posición, por ejemplo en la posición 1, la posición 2, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8. También se incluyen los N-óxidos, sulfóxidos o sulfonas correspondientes de estos compuestos.

Son ejemplos de grupos heterocicloalquilo (C_3-C_8) oxiranilo, oxetanilo, aziridinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo, 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, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, 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.

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, 3 ó 4 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o combinaciones de diferentes heteroátomos. Los restos heteroarilo pueden estar enlazados en cualquier posición, por ejemplo en la posición 1, la posición 2, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8. Los grupos heteroarilo (C_5-C_{10}) pueden

ser (1) un sistema de anillos aromáticos, monocíclicos o bicíclicos o (2) un sistema de anillos bicíclicos en el que un anillo es aromático y el segundo anillo está al menos parcialmente saturado.

También se incluyen los N-óxidos, sulfóxidos o sulfonas correspondientes de estos compuestos.

Son grupos heteroarilo (C_5-C_{10}) adecuados bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, azaindolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, cromanilo, cromenilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piridoimidazolilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 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 y 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- o 4-piridilo.

Pueden producirse sustituciones en restos heteroarilo (C_5-C_{10}) sobre átomos de carbono libres o sobre átomos de nitrógeno.

Son ejemplos preferidos de restos heteroarilo (C_5-C_{10}) benzofurilo, quinolinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tetrazolilo.

Un heteroarilo (C_5-C_{10}) preferido es un grupo heteroarilo (C_5-C_6). Son restos heteroarilo (C_5-C_6) preferidos furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo. Son ejemplos preferidos de heteroarilo (C_5-C_6) 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2- o -5-ilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo.

En los restos R_3 a R_{15}, los restos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están sin sustituir o, si no se especifica de otra manera, opcionalmente sustituidos una o

más veces, preferiblemente de una a tres veces, más preferiblemente una vez, con un grupo seleccionado independientemente entre

halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo (C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), COOH, COO-alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$, CONH-alquilo (C_1-C_6), CON[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-NH-alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), O-C(O)-alquilo (C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NH-alquilo (C_1-C_6), SO_2N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo (C_1-C_6), SO-alquilo (C_1-C_6), SO_2-alquilo (C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, SF_5,

C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo (C_1-C_6), N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo (C_1-C_6), NH-SO_2-arilo (C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo (C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo (C_3-C_8), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)-alquilo (C_1-C_6), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_6)], arilo (C_6-C_{10}), alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), O-arilo (C_6-C_{10}), O-alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_{10}), alquileno (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_8), O-alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_{10}), O-alquileno (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),

donde dicho arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar sustituido de una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, OH, NO_2, CN, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2, NH-alquilo (C_1-C_6), N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, SO_2CH_3, COOH, C(O)O-alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$, alquileno (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-O-arilo (C_6-C_{10}) u O-alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}); o

donde el grupo arilo (C_6-C_{10}) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquileno (C_1-C_4)-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 (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8) pueden no estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo (C_3-C_8).

Son sustituyentes preferidos para grupos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) OH, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), O-fenilo, fenilo, C(O)O-alquilo (C_1-C_6), C(O)OH, C(O)-alquilo (C_1-C_4), halógeno, NO_2, SO_2NH_2, CN, SO_2-alquilo (C_1-C_4), SO_2-N=CH-N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, NH-SO_2-alquilo (C_1-C_4), NH_2, NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_8), alquil (C_1-C_4)-OH, C(O)N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, C(O)NH-

alquilo (C_1-C_6), C(O)NH_2, N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, alquileno (C_1-C_4)-N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, alquileno (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heteroarilo (C_5-C_6), heterocicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10}), donde el arilo (C_6-C_{10}) puede estar sustituido adicionalmente de una a tres veces, preferiblemente una vez, con halógeno, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), alquileno (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), O-alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), o puede estar sustituido vecinalmente con un grupo O-alquileno (C_1-C_4)-O, por lo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno.

Son sustituyentes más preferidos para arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4), C(O)-alquilo (C_1-C_4), C(O)-O-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), $CONH_2$, SO_2-NH_2, SO_2-alquilo (C_1-C_4) o SO_2-N=CH-N[alquilo (C_1-C_4)]$_2$, alquileno (C_1-C_4)-fenilo, alquileno (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) o heteroarilo (C_5-C_6), donde el fenilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido de una a tres veces, preferiblemente una vez, con OH, halógeno, alquilo (C_1-C_4) u O-alquilo (C_1-C_4).

Son sustituyentes aún más preferidos para arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) 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 está sin sustituir u opcionalmente sustituido de una a tres veces, preferiblemente una vez, con OH, halógeno, alquilo (C_1-C_4) u O-alquilo (C_1-C_4).

Son sustituyentes más especialmente preferidos para grupos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) 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 sustituido adicionalmente de una a tres veces, preferiblemente una vez, con OH, halógeno, alquilo (C_1-C_4), especialmente CH_3 o CF_3, u O-alquilo (C_1-C_4), especialmente O-CH_3.

Son sustituyentes aún más preferidos para grupos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) 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.

En los grupos fenilo monosustituidos, 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.

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 sin sustituir 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 estar sin sustituir o sustituidos en el subgrupo arilo así como en el subgrupo alquileno, bencilo, 1-feniletileno, 2-feniletileno, 3-fenilpropileno, 4-fenilbutileno, 1-metil-3-fenil-propileno.

En los restos R_3 a R_{15}, un alquilo o alquileno está sin sustituir o, si no se especifica de otra manera, opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno. Si está sustituido, el alquilo o alquileno está sustituido preferiblemente de una a tres veces con un halógeno seleccionado entre cloro o bromo pero puede estar sustituido una o más veces con flúor, por ejemplo, estar perfluorado. Preferiblemente, halógeno es flúor. Preferiblemente, el alquileno no está halogenado. Más preferiblemente, un grupo alquilo o alquileno no está halogenado.

En los restos R_3 a R_{15}, el alquilo o alquileno está sin sustituir o, si no se especifica de otra manera, opcionalmente sustituido una o más veces con un grupo seleccionado independientemente 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 alquileno no está sustituido con uno de estos grupos. Más preferiblemente, un alquilo o alquileno no está sustituido con uno de estos. Preferiblemente, el alquilo o alquileno de R_3, R_4, R_5, R_7 y R_8 no está sustituido. En una realización más, el alquilo o alquileno de R_4 a R_{15} no está sustituido con uno de estos grupos.

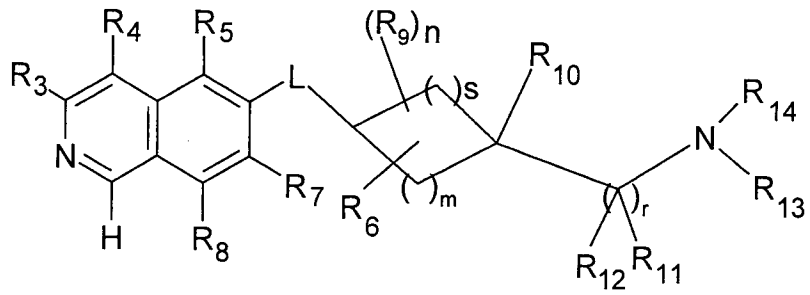
En los restos R_3 a R_{15}, el cicloalquilo o heterocicloalquilo está sin sustituir o, si no se especifica de otra manera, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo (C_1-C_6), halógeno, OH, OCH_3, C(O)OH, $C(O)OCH_3$, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$ o $C(O)N(CH_3)_2$. 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, el cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_3 a R_9 no está sustituido. En una realización más, el cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_3 a R_{15} no está sustituido. En una realización preferida, un heterocicloalquilo no está sustituido. En otra realización, el cicloalquilo no está sustituido.

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) que se han definido 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 que se describen en las siguientes realizaciones de un compuesto de fórmula (I).

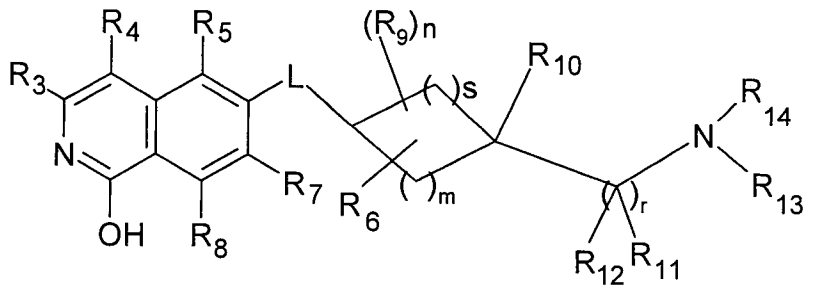
Las siguientes realizaciones de un compuesto de fórmula (I) caracterizan adicionalmente y son parte de la presente invención.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_1 es H y el compuesto se caracteriza por la fórmula (II)



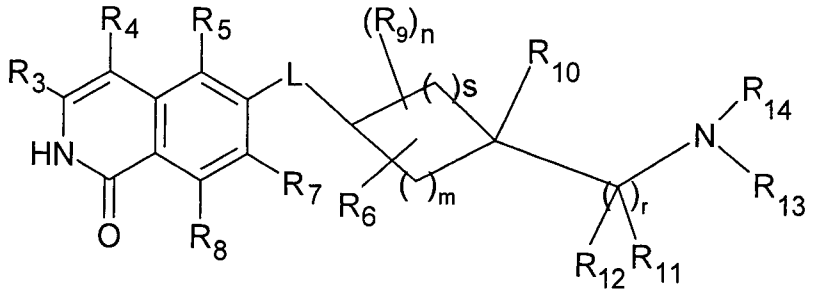
(II)

En otra realización de la presente invención, R_1 es OH y el compuesto se caracteriza por la fórmula (IIIa)



(IIIa)

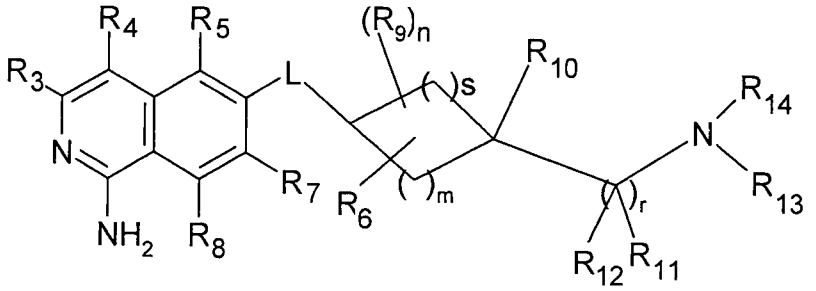
El derivado de isoquinolina de fórmula (I), en la que R_1 es OH, incluye el derivado tautomérico de 1-isoquinolona correspondiente que se caracteriza por la fórmula (IIIb)



(IIIb)

Esta forma tautomérica también es una realización de la presente invención.

En una realización más, R_1 es NH_2 y el compuesto se caracteriza por la fórmula (IV)



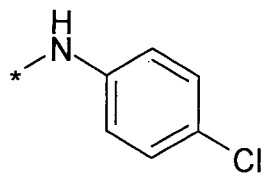
(IV)

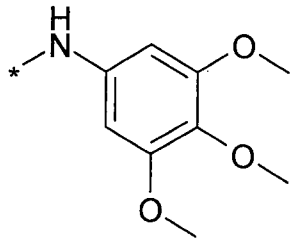
Las siguientes realizaciones adicionales se refieren igualmente a los compuestos de fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb) y (IV).

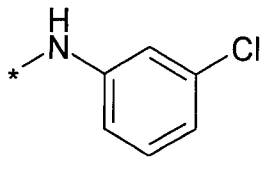
En una realización preferida, R_1 es H u OH; más preferiblemente, R_1 es OH.

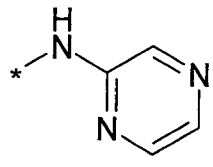
En una realización, R_3 es preferiblemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o NHR'. En otra realización más preferida, R_3 es H, halógeno, NH-heteroarilo (C_5-C_6) sin sustituir o sustituido, NH-heterocicloalquilo (C_3-C_8) sin sustituir o sustituido o NH-fenilo sin sustituir o sustituido. En una realización aún más preferida, R_3 es NH-heteroarilo (C_5-C_6) sin sustituir o sustituido que contiene uno o más átomos de N, o NH-fenilo sin sustituir o sustituido. En una realización todavía más preferida, R_3 es H.

Son ejemplos de sustituyentes NHR' en R_3









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 alquileno (C_1-C_2)-fenilo. En una realización más preferida, R_4 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_4) o alquileno (C_1-C_2)-fenilo sin sustituir o sustituido, preferiblemente alquilo (C_1-C_4) o alquileno (C_1-C_2)-fenilo sin sustituir. Aún más preferiblemente, R_4 es H o halógeno, prefiriéndose aún más H.

En una realización preferida, R_5 es H, CN, halógeno, alquilo (C_1-C_6) sin sustituir o sustituido, arilo (C_6-C_{10}) sin sustituir o sustituido, cicloalquilo (C_3-C_8)sustituido o sin sustituir o heteroarilo (C_5-C_{10}) sin sustituir o sustituido. Arilo (C_6-C_{10}) es preferiblemente fenilo. Son ejemplos de R_5 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, fenilo, tienilo o piridilo, nitrilo, (p-metoxi)-fenilo, N-anilina, ciclopropilo, tetrazol y 4-metoxi-anilina. En una realización más preferida, el alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) o heteroarilo (C_5-C_{10}) está sin sustituir. En una realización aún más preferida, R_5 es H, halógeno, metilo, etilo, fenilo, tienilo o piridilo, más específicamente H, halógeno, metilo o etilo. Aún más preferiblemente, R_5 es H.

En una realización preferida, R_7 es H, halógeno, nitrilo, alquilo (C_1-C_6) sin sustituir o sustituido, O-alquilo (C_1-C_6) sin sustituir o sustituido o R' sin sustituir o sustituido. En una realización más preferida, R_7 es H, halógeno, nitrilo, alquilo (C_1-C_4) sin sustituir o sustituido, O-alquilo (C_1-C_4) sin sustituir o sustituido, fenilo sin sustituir o sustituido, heteroarilo (C_5-C_6) sin sustituir o sustituido o cicloalquilo (C_3-C_6) sin sustituir o sustituido. Preferiblemente, el alquilo, fenilo o heteroarilo (C_5-C_6) está sin sustituir.

En una realización aún más preferida, R_7 es H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, fenilo, nitrilo, ciclopropilo o tienilo. Más preferiblemente, R_7 es H, flúor,

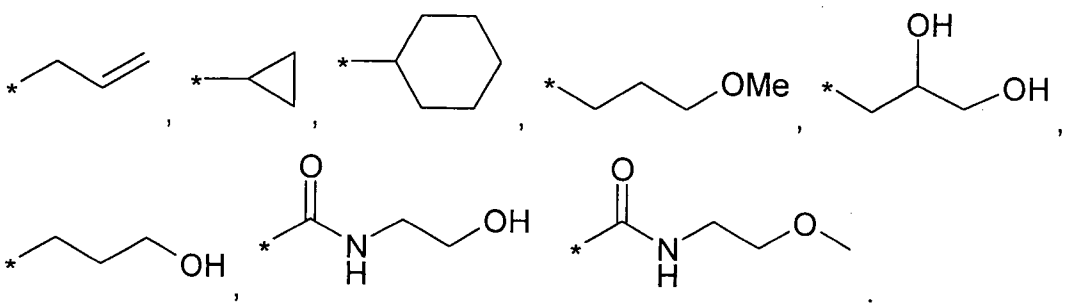
cloro, bromo, metilo o metoxi, en particular H, metilo o cloro. Aún más preferiblemente, R_7 es cloro.

En una realización preferida, R_8 es H, Cl, F, metilo o etilo. En una realización más preferida, R_8 es H.

En una realización preferida, R_9 es R', OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquileno (C_1-C_6)-R', alquenilo (C_2-C_6), alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-R', alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo (C_1-C_6), COOH, $CONH_2$, C(O)NH-alquilo (C_1-C_6), C(O)NHR', C(O)-NH-alquinilo (C_1-C_6), C(O)-NH-alquileno (C_1-C_6)-R' o C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$; donde el alquilo, alquileno y R' están sin sustituir o sustituidos. En una realización más preferida, R_9 es OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-R', alquenilo (C_2-C_6), COOH, $CONH_2$, C(O)NH-alquilo (C_1-C_6), C(O)NHR' o C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, donde el alquilo, alquileno y R' están sin sustituir o sustituidos. Más preferiblemente, R_9 es OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), COOH, $CONH_2$ u O-CH_3, donde el alquilo está sin sustituir o sustituido. En una realización aún más preferida, R_9 es alquilo (C_1-C_6) sin sustituir o sustituido, preferiblemente R_9 es alquilo (C_1-C_6) sin sustituir.

R_9 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_9 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

H,

arilo (C_6-C_{10}),

arilo (C_6-C_{10}),

O-alquileno (C_2-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), o

heteroarilo (C_5-C_6),

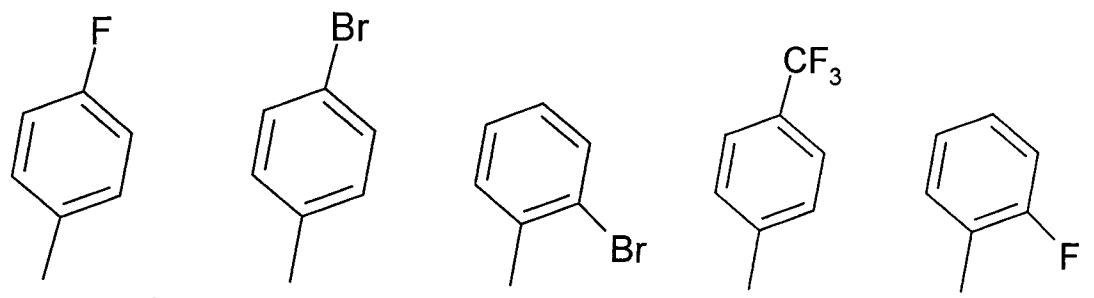
donde el arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_6) está sin sustituir o sustituido. Preferiblemente, arilo (C_6-C_{10}) es fenilo.

En una realización más preferida, R_{10} es H, fenilo, O-fenilo o heteroarilo (C_5-C_6), donde el fenilo o heteroarilo (C_5-C_6) está sin sustituir o sustituido.

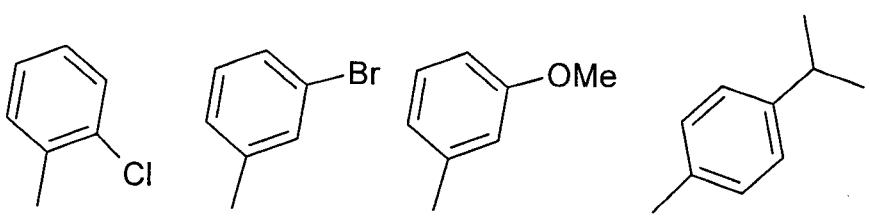
En una realización más preferida, R_{10} es H o fenilo opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces, preferiblemente una vez, con un grupo seleccionado independientemente entre $C(O)NH_2$, OH, CN, halógeno, alquilo (C_1-C_6) u O-alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno.

En una realización aún más preferida, R_{10} es H o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con un grupo seleccionado entre alquilo (C_1-C_6), F, Cl, Br, OMe o CF_3.

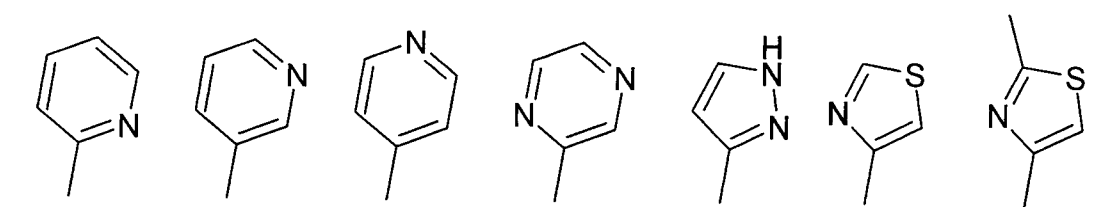
En una realización todavía más preferida, R_{10} es H. En otra realización aún más preferida, R_{10} es fenilo. Son ejemplos para realizaciones de restos R_{10}



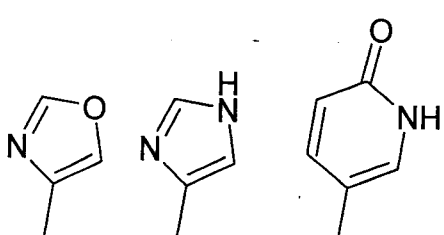
,



,



,



, o

En una realización preferida, R_{11} es

H,

alquilo (C_1-C_6);

cicloalquilo (C_3-C_8), o

heteroarilo (C_5-C_6), preferiblemente H o alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) o heteroarilo (C_5-C_{10}) está sin sustituir o sustituido, preferiblemente sin sustituir.

En una realización más preferida, R_{11} es H o alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo (C_1-C_6) está sin sustituir o sustituido, preferiblemente sin sustituir. Aún más preferiblemente, R_{11} es H o metilo. Más preferiblemente, R_{11} es H.

En una realización preferida, R_{12} es

alquilo (C_1-C_6), donde opcionalmente uno o más hidrógenos están sustituidos con flúor;

cicloalquilo (C_3-C_8),

heteroarilo (C_5-C_6), o

arilo (C_6-C_{10}), donde el cicloalquilo (C_3-C_8), heteroarilo (C_5-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) están sin sustituir o sustituidos, preferiblemente el cicloalquilo (C_3-C_8) y el heteroarilo (C_5-C_6) están sin sustituir. Preferiblemente, arilo (C_6-C_{10}) es fenilo que está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o dos veces con un grupo seleccionado independientemente entre sí entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) u O-alquilo (C_1-C_4), donde el alquilo (C_1-C_4) puede estar opcionalmente sustituido con flúor.

En una realización preferida, R_{12} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, trifluorometilo, tiazolilo o fenilo sin sustituir o sustituido con alquilo (C_1-C_4) o halógeno. Más preferiblemente, R_{12} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, o es fenilo opcionalmente sustituido con metilo o halógeno.

En otra realización, R_{10} es H, R_{11} es H y R_{12} es fenilo opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces, preferiblemente una vez, con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_6) u O-alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno.

En otra realización, R_{10} es fenilo opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces, preferiblemente una vez, con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_6) u O-alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno; R_{11} es H y R_{12} es cicloalquilo (C_3-C_8) sin sustituir o alquilo (C_1-C_6), donde en el alquilo opcionalmente uno o más hidrógenos están sustituidos con flúor; cicloalquilo (C_3-C_8) o fenilo.

En una realización más, R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo (C_3-C_8), que está sin sustituir o sustituido, preferiblemente sin sustituir. Más preferiblemente, el anillo es ciclopropilo.

En una realización más, R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo (C_3-C_8), que está sin sustituir 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 está preferiblemente sin sustituir.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_{13} y R_{14} son independientemente entre sí

H,

R',

alquilo (C_1-C_6);

alquileno (C_1-C_6)-R',

alquileno (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),

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

C(O)-alquilo (C_1-C_6),

C(O)R',

C(O)alquileno (C_1-C_6)-R',

C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, donde

R', alquilo (C_1-C_6) y alquileno (C_1-C_6) están sin sustituir o sustituidos.

En una realización más, R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo (C_3-C_8), que está sin sustituir o sustituido. Preferiblemente, un heterocicloalquilo (C_3-C_8) está sin sustituir.

En una realización preferida de un compuesto de fórmula, (I) R_{13} y R_{14} son independientemente entre sí

H,

alquilo (C_1-C_6);

cicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),

alquileno (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C4)-arilo (C_6-C_{10}),

alquileno (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6),

C(O)-alquilo (C_1-C_6), o

R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_8),

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) y arilo (C_6-C_{10}) están sin sustituir o sustituidos.

Preferiblemente, el grupo heterociclilo formado en R_{13} y R_{14} es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo es morfolinilo o piperazinilo.

En una realización más preferida de un compuesto de fórmula (I)

R_{13} es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8) o alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8); y

R_{14} es

H,

alquilo (C_1-C_6);

cicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),

alquileno (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10}),

alquileno (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6), o

C(O)-alquilo (C_1-C_6).

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4), heterocicloalquilo (C_3-C_8) y arilo (C_6-C_{10}) están sin sustituir o sustituidos.

En una realización aún más preferida de un compuesto de fórmula (I)

R_{13} es H o alquilo (C_1-C_6); y

R_{14} es

H,

alquilo (C_1-C_6);

cicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),

alquileno (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C4)-arilo (C_6-C_{10}), o

alquileno (C_1-C_4) -O-alquilo (C_1-C_6).

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4), heterocicloalquilo (C_3-C_8) y arilo (C_6-C_{10}) están sin sustituir o sustituidos.

Más preferiblemente, R_{13} es H o alquilo (C_1-C_6) y

R_{14} es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8), donde el alquilo (C_1-C_6) o el cicloalquilo (C_3-C_8) está sin sustituir o sustituido, preferiblemente sin sustituir.

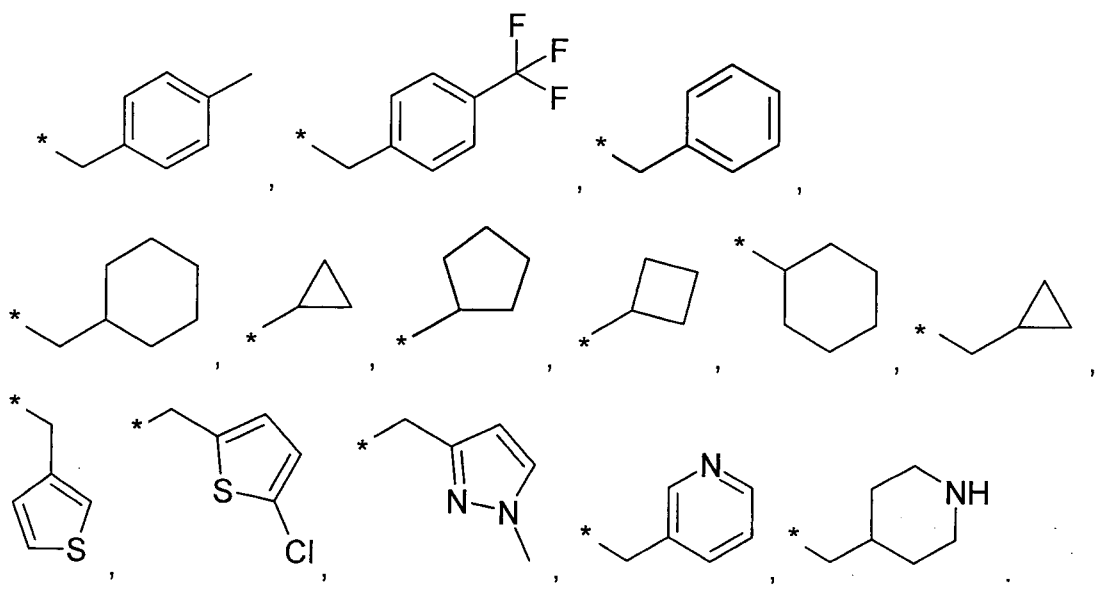
En una realización más, R_{13} es H y

R_{14} es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8)

donde el alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8) está sin sustituir.

Más preferiblemente, R_{13} y R_{14} son H.

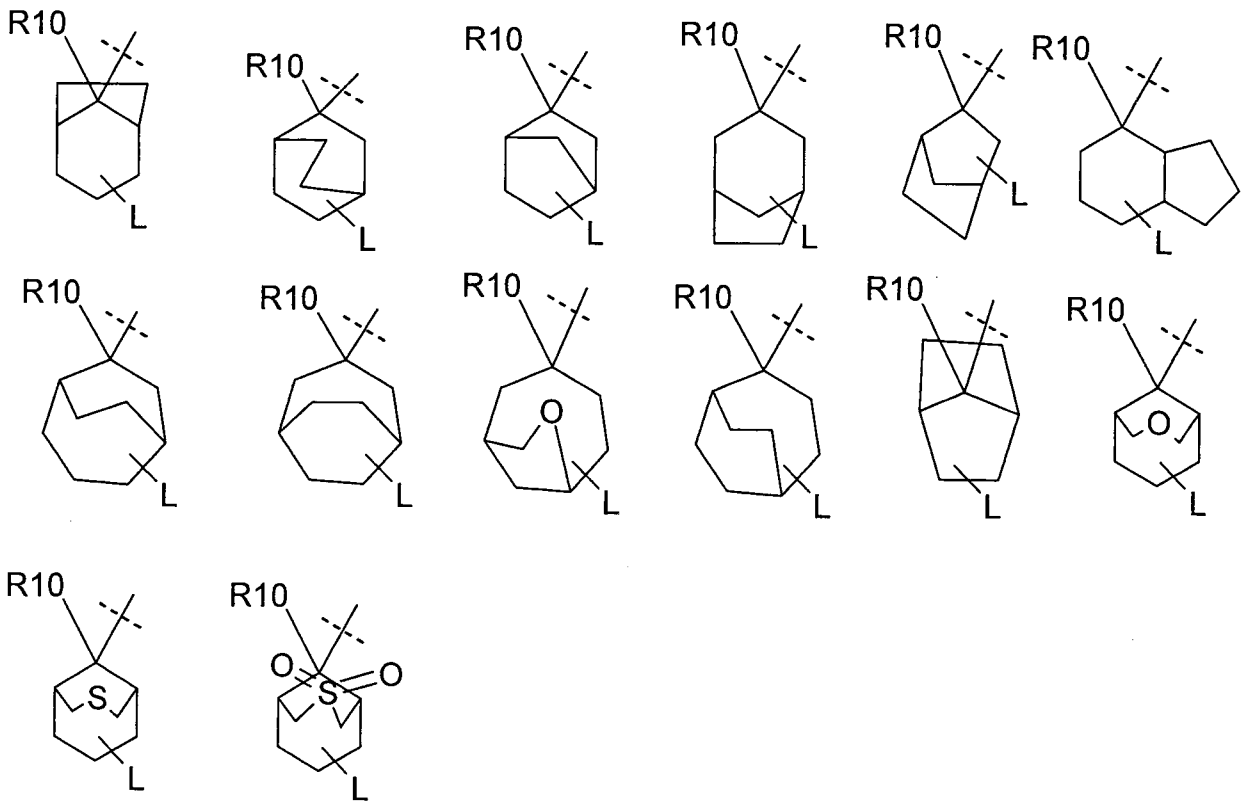
Como ejemplos para las realizaciones mencionadas anteriormente, R_{13} o R_{14} son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-metil-butilo, 2-metil-propilo, butilo, pentilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en



El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta con el átomo de N de la amina.

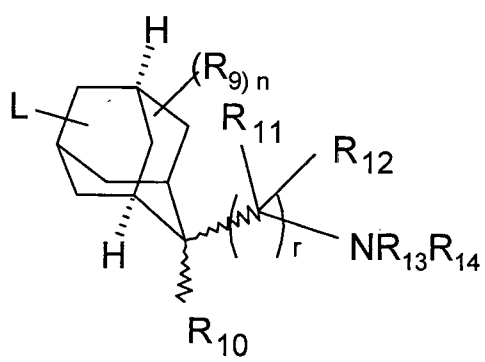
En una realización, R_{15} es H o alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir u opcionalmente sustituido, más preferiblemente R_{15} es H o alquilo (C_1-C_4), aún más preferiblemente H. Preferiblemente, el alquilo está sin sustituir.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_6 está ausente o el biciclo o el adamantano formado con R_6 se selecciona entre el grupo de



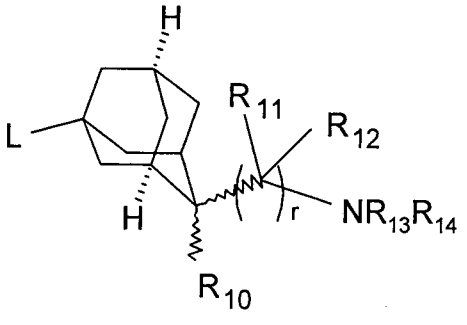
(el enlace con la línea discontinua indica la posición del resto $-(CR_{11}R_{12})_rNR_{13}R_{14}$)

o

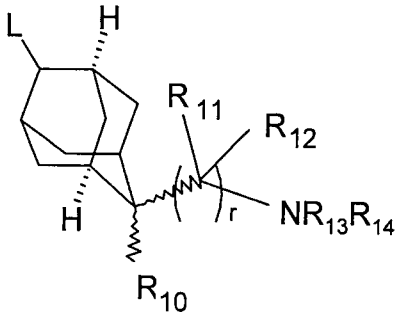


que está sin sustituir u opcionalmente sustituido con R_9. En una realización preferida, el biciclo o adamantano está sin sustituir (n es 0) o está sustituido una vez (n = 1).

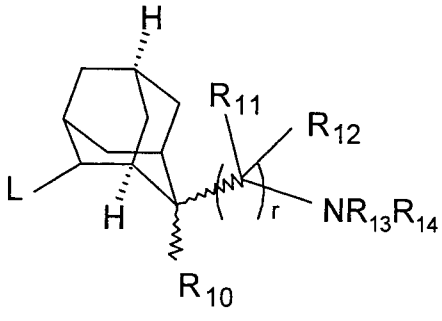
Preferiblemente, el adamantano sin sustituir o sustituido tiene la siguiente estructura



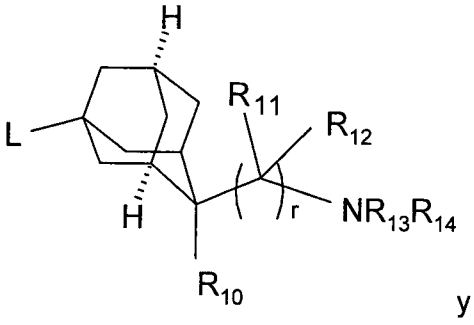
o



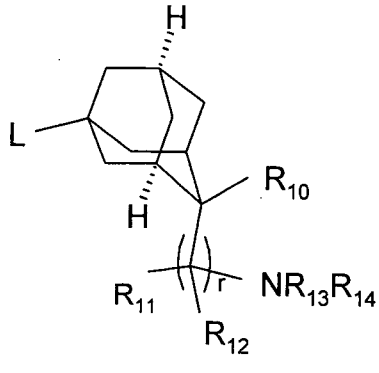
o



Se incluyen los isómeros cis y trans de estos restos adamantano tal como, por ejemplo, en las estructuras

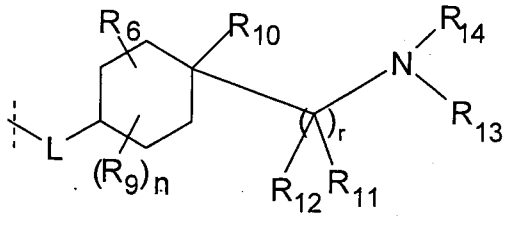


y



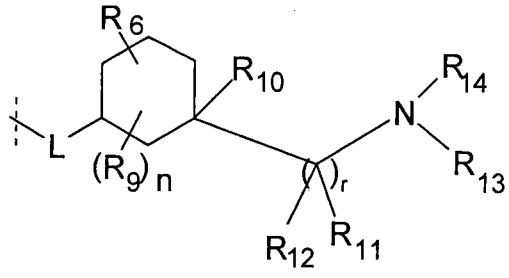
En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_6 está ausente, es decir, no se forma ningún biciclo ni adamantano.

En una realización, m es 2 y s es 2, dando como resultado un resto dentro de un compuesto de fórmula (I) de la fórmula



en todas sus formas estereoquímicas.

En otra realización, m es 3 y s es 1, dando como resultado un resto dentro un compuesto de fórmula (I) de la fórmula



En una realización más, m es 2 y s es 1. En otra realización más, m es 3 y s es 0. 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. Aún más preferiblemente, n es 0.

En una realización preferida, r es 1.

En otra realización, L es $O(CH_2)p$. En una realización más, L es $S(CH_2)p$, $S(O)(CH_2)p$ o $SO_2(CH_2)p$. En otra realización, L es $NH(CH_2)p$, N[alquil (C_1-C_6)]$(CH_2)p$, N[cicloalquil (C_3-C_6)]$(CH_2)p$, N[alquileno (C_1-C_3)-aril]$(CH_2)p$ o N[alquileno (C_1-C_3)-heteroaril (C_5-C_6)]$(CH_2)p$, donde se prefieren $NH(CH_2)p$ y N-alquil (C_1-C_6)-$(CH_2)p$. Un N-alquilo (C_1-C_6) preferido es N-alquilo (C_1-C_4), más preferiblemente, NCH_3 o NCH_2CH_3, prefiriéndose más NCH3. En una realización preferida, L es $O(CH_2)p$. En otra realización preferida, L es $S(CH_2)p$. En una realización más, L es $NH(CH_2)p$. Aún 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.

Más preferiblemente, m es 2, s es 2 y L es O, S o NH, preferiblemente O.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre el grupo que consiste en

6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-{[4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexil]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-[4-(1-amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-cloro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(amino-fenil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-3-metil-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-ciclopropil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-1-metil-etil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-(4-[amino(ciclopropil)metil]-4-fenil-ciclohexil}oxi)-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-metoxi)-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, o
6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona;
sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización más, un compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-{[4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexil]oxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-cloro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-metoxi)-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(amino-fenil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-3-metil-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-ciclopropil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-1-metil-etil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-(4-[amino(ciclopropil)metil]-4-fenil-ciclo-hexil}oxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización más, un compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo de

trans-6-[4-((S)-amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-((R)-amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[(S)-amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[(R)-amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización más, un compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-piridin-2-il-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-o-tolil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-etoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-metoxi-4-metil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-5-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-4-[1-(1-amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-benzonitrilo,
cis-3-[1-(1-amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-benzonitrilo,
6-[cis-4-(1-amino-propil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[(1S,4S,5S)-5-(1-amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[(1R,4R,5R)-5-(1-amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-dietilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-7-metil-6-[4-(1-propilamino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-7-cloro-6-[4-(1-isobutilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-butilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-7-cloro-6-{4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-fenil-ciclohexiloxi}-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(2-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(2-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[3-(1-amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclobutiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
6-[3-(1-amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclopentiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización más, un compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en

cis-1-[4-(7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-(3,5-difluoro-fenil)-4-(5,7-dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-(3,5-difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-(3,4-difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(5-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(5,7-dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(5-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina,
[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina, y
1-amino-[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina,
y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre el grupo que consiste en

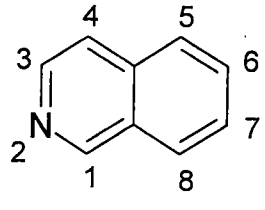
6-[4-(1-amino-1-fenil-etil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(amino-p-tolil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, o
6-[4-(amino-fenil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización más, un compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en

6-{4-[1-amino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[1-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[1-amino-1-ciclopentil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[1-amino-1-etil-propil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[1-amino-1-ciclopropil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[1-amino-1-n-propil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En cualquier realización 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 aún más preferidas de los grupos especificados anteriormente o cualquiera o alguna de la denotaciones especificas 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 las formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras 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:



Los términos isoquinolona e isoquinolinona se usan como sinónimos.

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 la presente memoria.

Las 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 (17ª edición, página 1418 (1985)). Debido a la estabilidad física y química y a la solubilidad, se da preferencia a grupos ácidos, entre otros, a sales de sodio, potasio, calcio y amonio; se da preferencia a grupos básicos, entre otros, a sales de ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, por ejemplo en forma de hidrocloruros, 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 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 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 tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico. La sal hidrocloruro es una sal preferida.

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.

La presente invención también incluye derivados fisiológicamente funcionales de un compuesto de fórmula (I). Un derivado fisiológicamente funcional como se usa 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.

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.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como sus formas estereoisoméricas, que incluyen racematos, mezclas enantioméricamente enriquecidas, enantiómeros y diastereómeros puros y mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Los compuestos de la invención también pueden existir 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.

Si los radicales o sustituyentes pueden darse más de una vez en los compuestos de la fórmula (I), todos pueden tener, independientemente unos de otros, el significado establecido y ser iguales o diferentes.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y/o a sus sales farmacéuticamente aceptables y/o a sus profármacos 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 Rho-quinasa y/o con la fosforilación mediada por la Rho-quinasa 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 cardiaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), pulmón fibroide, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y diabética, insuficiencia renal, riñón fibroide, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia

respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasmo 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, 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, sépsis, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón y sus metástasis.

En una realización más, la invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasmo cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, reestenosis de los vasos sanguíneos o desarrollo y progresión del cáncer.

En una realización más, la invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para enfoques curativos asociados con células madre o tratamiento con células madre pluripotentes inducidas, mejora del reconocimiento o para el tratamiento o prevención de depresión, epilepsia, corazón fibroide, necrosis papilar renal, disfunción tubulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de vasos, por ejemplo estenosis de la carótida o trastornos lipídicos.

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, 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 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 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 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 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 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, 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 tratar, 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 prepararse de la siguiente manera:

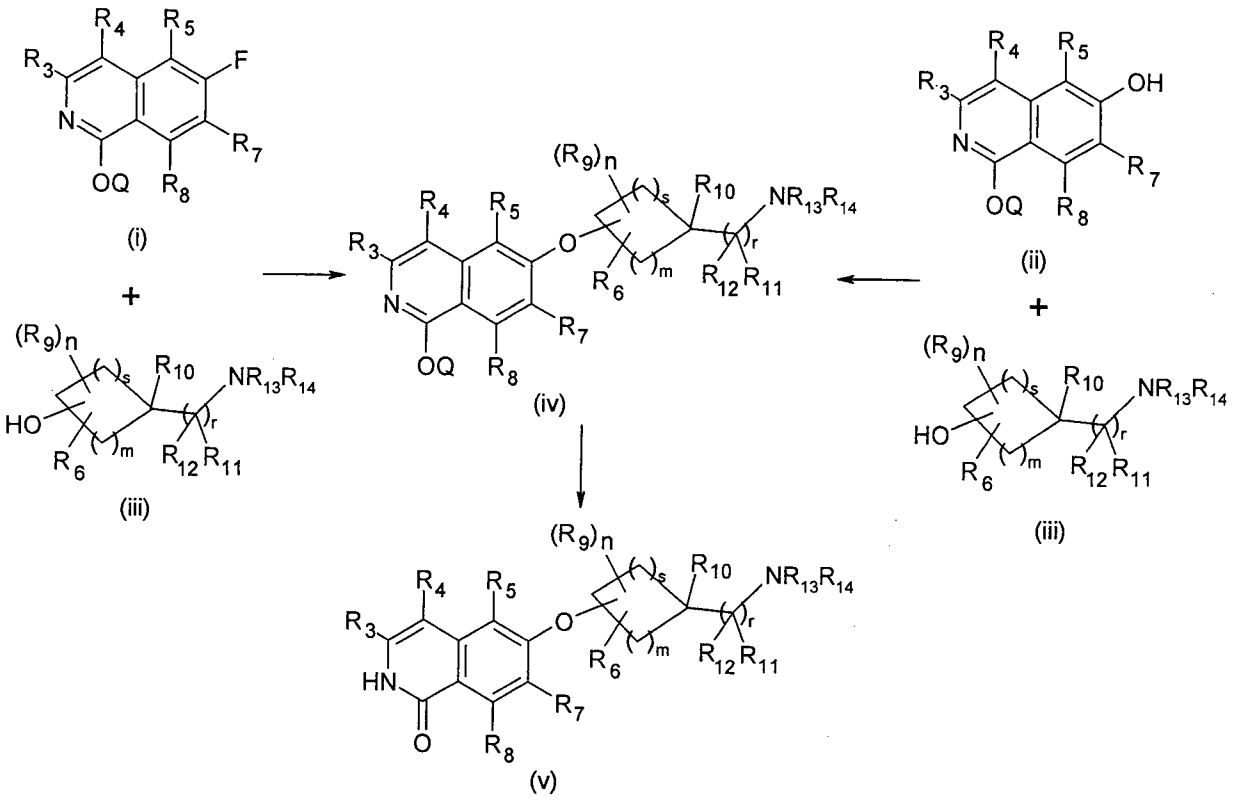
Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse a partir de un resto de isoquinolina adecuadamente sustituido y un resto de cicloalquil amina adecuadamente sustituido.

Las isoquinolinas e isoquinolonas de tipo (i) o (ii), que tienen un resto útil para el acoplamiento en la posición 6, pueden obtenerse por una gran diversidad de métodos, por ejemplo, revisados en Alvarez et al. Science of Synthesis 2005, 15, 661-838 y 839-906 y referencias citadas en ese documento. Las isoquinolinas también pueden convertirse en isoquinolonas por métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo, en el documento WO 2007/012421 o WO 2007/012422, como conversión de una isoquinolina adecuada en el N-óxido correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o ácido metacloroperbenzoico y posterior conversión en el derivado de 1-cloro correspondiente mediante un agente de cloración tal como oxicloruro de fósforo, seguido de desplazamiento del cloro mediante un alcohol en condiciones básicas tales como metóxido sódico en metanol o conversión en la 2H-isoquinolona correspondiente, por ejemplo, por tratamiento con acetato amónico en ácido acético a temperatura elevada. Además, el N-óxido puede convertirse directamente en el derivado de 1-alcoxi correspondiente por reacción del mismo con un cloroformiato adecuado en un disolvente alcohólico tal como metanol en presencia de una base tal como trietilamina. Se entiende que el grupo hidroxilo de la posición 6 de (ii) puede liberarse en una etapa adecuada de la síntesis, por ejemplo, a partir del tratamiento de un derivado de 6-metoxi correspondiente con ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio o tribromuro de boro. Además, también se entiende que las 2H-isoquinolonas pueden convertirse en 1-alcoxi isoquinolonas adecuadamente protegidas por una diversidad de métodos, por ejemplo, tratamiento de las 2H-isoquinolonas correspondientes con agentes de alquilación tales como bromuro de bencilo o yoduro de metilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de plata o trietil amina en un disolvente adecuado tal como tolueno o THF, o conversión de dichas 2H-isoquinolonas en sus derivados de 1-cloro por tratamiento con un agente de cloración tal como oxicloruro de fósforo, seguido de desplazamiento del cloro mediante un alcohol, por ejemplo, en condiciones básicas tales como metóxido sódico en metanol. Se entiende que los restos R_3, R_4, R_5, R_7 y/o R_8 pueden incorporarse en los materiales de partida para la síntesis de la isoquinolina o isoquinolona respectiva o pueden introducirse en una etapa posterior adecuada, por ejemplo, por halogenación tal como bromación o cloración y

posterior reemplazo de dicho halógeno por métodos que tienen precedentes en la bibliografía, tal como, por ejemplo, acoplamientos de Suzuki o de Hartwig Buchwald usando catalizadores apropiados y compañeros de acoplamiento tales como ácidos borónicos, aminas o anilinas.

A continuación se describe de una manera ejemplar una síntesis posible para una isoquinolinona (v) sustituida con cicloalquil amina con L=O, pero no limita la presente invención.

Las isoquinolinonas sustituidas con cicloalquil amina (por ejemplo, compuesto v) pueden sintetizarse mediante una diversidad de métodos. El siguiente esquema general 1 ilustra algunas de las rutas posibles para obtener las isoquinolinonas, pero no limita la presente invención.



Esquema 1

Las 6-fluoro-isoquinolonas (i), por ejemplo, sustituidas con R_3, R_4, R_5, R_7 y/o R_8 que son, por ejemplo, independientemente entre sí, sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo, alcoxi o haluro, pueden hacerse reaccionar con amino alcoholes sustituidos con R_{13} / R_{14} adecuados donde R_{13} / R_{14} son independientemente entre sí, por ejemplo, hidrógeno, alquilo o un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc o

Cbz en presencia de una base tal como DBU, carbonato de cesio o hidruro sódico a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a 100ºC para dar los derivados correspondientes (iv). 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 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.

Como alternativa, los amino alcoholes pueden acoplarse con 6-hidroxi-isoquinolonas, tales como (ii), bajo inversión del hidroxilo que tiene un centro de carbono de compuestos tales como (iii), protegidos con un grupo protector adecuado Q o desprotegidos, mediante una reacción de Mitsunobu usando trifenilfosfina y azodicarboxilatos de dialquilo tales como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o tolueno.

Los productos tales como (iv) obtenidos por estos métodos pueden liberarse después para dar compuestos de tipo (v) o, si está presente una funcionalidad amino adecuada, pueden hacerse 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 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, 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 protección usada.

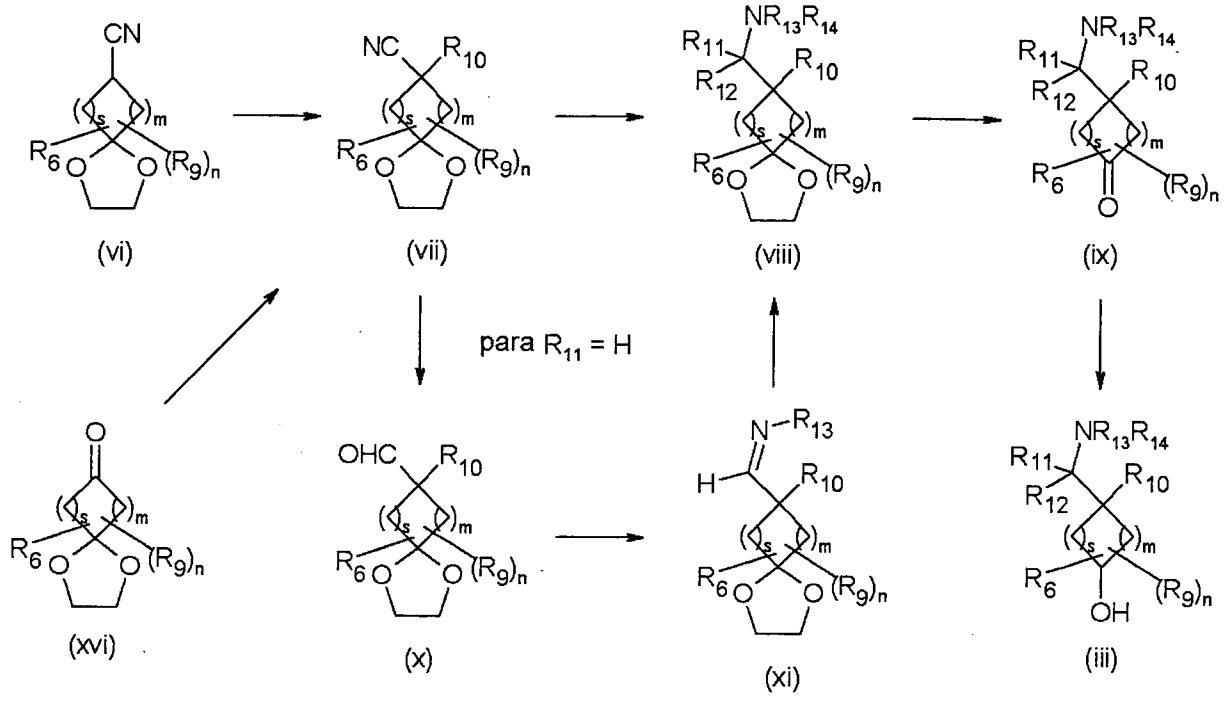
Los derivados de isoquinolona tales como (v) pueden obtenerse como bases libres o como diversas sales tales como, por ejemplo, hidrocloruros, hidrobromuros,

fosfatos, trifluoroacetatos, sulfatos o fumaratos. Las sales obtenidas pueden convertirse en la base libre correspondiente sometiéndolas a cromatografía de intercambio iónico o, por ejemplo, por tratamiento acuoso alcalino y posterior extracción con disolventes orgánicos adecuados tales como, por ejemplo, metil-terc-butil-éter, cloroformo, acetato de etilo o mezclas de isopropanol/diclorometano y posterior evaporación a sequedad.

Los restos cicloalquil amina tales como, por ejemplo, (iii), pueden sintetizarse por 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 las capacidades de una persona especialista en la técnica reemplazar los compuestos ejemplares mostrados en los esquemas y el reactivo ejemplar dado en el texto por compuestos o reactivos alternativos apropiados u omitir o añadir etapas sintéticas cuando sea apropiado.

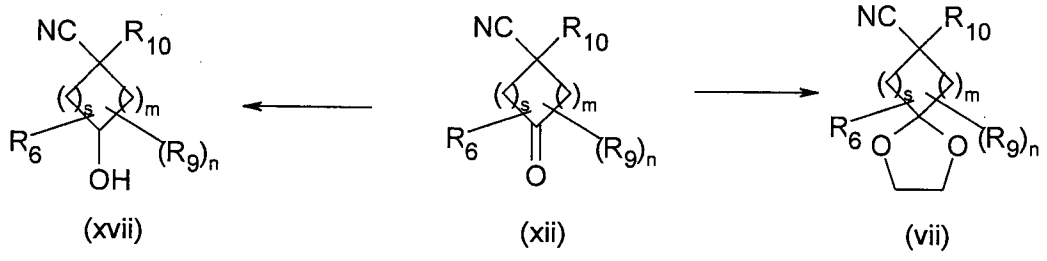
La síntesis de un cicloalquil aminoalcohol (iii) se describe de forma ejemplar en los esquemas 2 y 3 pero no limita el alcance de los sustituyentes de la presente invención.

Un resto cicloalquil amina (iii) con una subunidad de amina secundaria o terciaria puede obtenerse, por ejemplo, partiendo de un cicloalquilnitrilo sustituido adecuadamente (vi), que puede estar sustituido con funcionalidades tales como alquilo, alcoxi o acetales. Para introducir un resto R_{10}, si se desea, el nitrilo puede funcionalizarse en la posición alfa por reacción con electrófilos adecuados tales como los descritos en la bibliografía (Organic Process Research & Development, 5(6), 587-592; 2001), usando, por ejemplo, un compuesto de arilo fluorado adecuado y una base adecuada tal como KHMDS, LiHMDS o hidruro sódico en un disolvente inerte tal como tolueno. Como alternativa, un nucleófilo adecuado tal como reactivos de aril litio, puede hacerse reaccionar con una cetona adecuada (xvi) para dar el alcohol correspondiente, que puede convertirse en el nitrilo correspondiente (vii) por tratamiento con reactivos tales como TMSCN.



Esquema 2

Otra opción es la construcción del resto cicloalquilo, por ejemplo, por condensaciones de Dieckmann tales como las descritas en la bibliografía (Lednicer et al, J. Med. Chem. 1980, 23(4), 424-30; DeGraffenreid et al., J. Org. Chem. 2007, 72(19), 7455-7458) para dar cetonas tales como (xii), que pueden convertirse en sus acetales (vii) por tratamiento con dioles tales como etilendiol, o pueden convertirse directamente en los alcoholes correspondientes usando agentes reductores adecuados tales como borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol o THF. Después, el nitrilo obtenido puede convertirse adicionalmente, por ejemplo, como se describe en los esquemas 2 y 4.



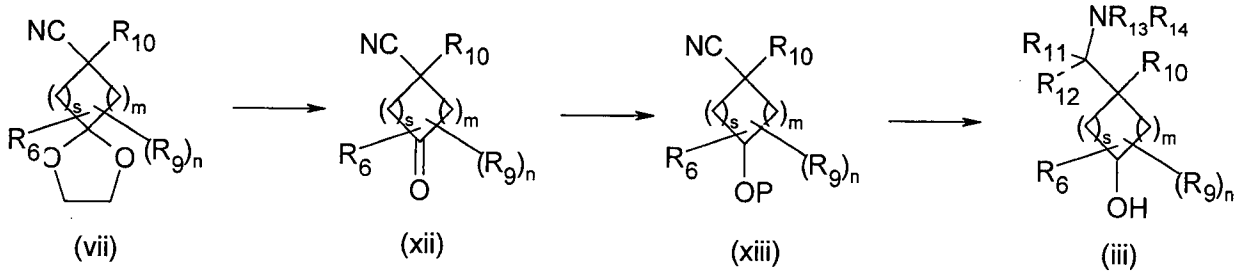
Esquema 3

Después, el nitrilo funcionalizado (vii o xvii) puede hacerse reaccionar directamente, por ejemplo, con nucleófilos adecuados para la introducción de grupos funcionales R_{11} y R_{12}, por ejemplo organilos de litio o reactivos de Grignard

para dar compuestos de tipo (viii o iii). Un grupo protector de N adecuado tal como t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo puede unirse o no unirse después de esta etapa, dependiendo de la naturaleza del nitrilo de partida y de la complejidad de las reacciones a seguir. Para R_{11} = R_{12}, pueden usarse organilos de litio como nucleófilos activados mediante la adición de ácidos de Lewis tales como isopropoxilato de titanio y cloruro de cerio.

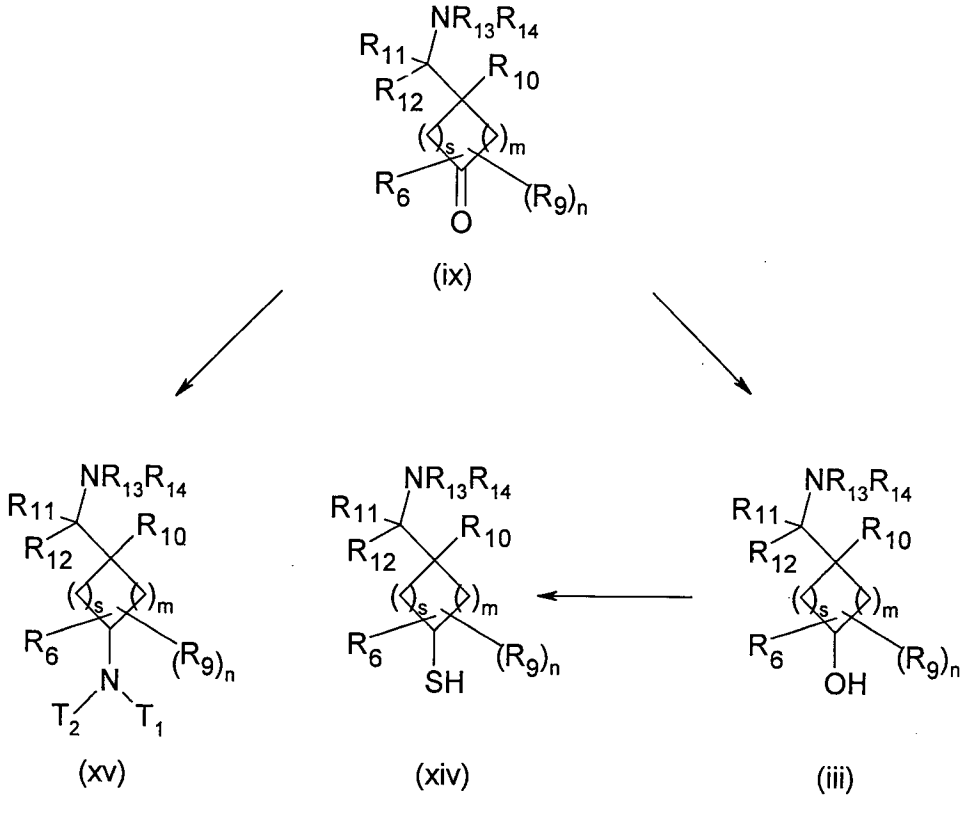
Para cuando R_{11} es H, la imina intermedia formada después de la adición de los nucleófilos puede aislarse y reducirse mediante agentes reductores adecuados tales como cianoborohidruros o borohidruros en disolventes tales como tetrahidrofurano o alcoholes. Como alternativa, el nitrilo (vii) puede reducirse para dar el aldehído (x) mediante reactivos donadores de hidruro adecuados tales como hidruro de diisobutilaluminio en disolventes orgánicos fríos tales como éter detílico o tolueno y convertirse en las iminas apropiadas (xi) tales como beciliminas o N-terc-butanosulfinil iminas mediante una reacción catalizada con un ácido de Lewis con aminas funcionalizadas adecuadamente. Después, estas iminas (xi) pueden hacerse reaccionar con reactivos nucleófilos adecuados tales como organilos de litio, reactivos de Grignard o trimetilsilanos junto con fluoruros de tetraalquilo para introducir una diversidad de sustituyentes tales como grupos alquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Después, la funcionalidad ceto puede liberarse por métodos conocidos por el especialista en la técnica, por ejemplo por tratamiento con ácidos acuosos tales como ácido acético o ácido clorhídrico en mezclas de acetona, y posteriormente reducirse para dar los alcoholes correspondientes (iii), generalmente en forma de mezclas cis/trans, mediante agentes reductores adecuados tales como borohidruros en alcoholes, tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas intensas.

Esta liberación, sin embargo, también puede realizarse después de la etapa de funcionalización de nitrilo (Esquema 4), dependiendo de la naturaleza del nitrilo usado y del patrón de sustitución. Si la cetona se reduce antes de que se funcionalice el nitrilo, generalmente sólo se obtiene un isómero (cis o trans) con alta selectividad. Para la conversión de nitrilos de tipo (xiii) en las aminas (iii), puede ser beneficioso el uso de un grupo protector adecuado en la funcionalidad alcohol. Los grupos protectores adecuados son conocidos por la persona especialista en la técnica y pueden ser éteres, tales como éteres de tetrahidropirano, metoximetilo o sililo.



Esquema 4

Para obtener restos cicloalquil amino distintos de cicloalquil aminoalcoholes, pueden aplicarse diversos métodos. El siguiente esquema general (esquema 4) ilustra algunas de las rutas posibles para obtener estas aminas, pero no limita la presente invención.



Esquema 5

Por ejemplo, la funcionalidad hidroxi de un compuesto (iii) puede convertirse en un tiol mediante una reacción de Mitsunobu usando tioacetato y posteriormente escisión básica con una base adecuada, conduciendo a restos amino de tipo (xiv). Posteriormente, estos tioles – después del acoplamiento con isoquinolinonas adecuadas en condiciones de reacción tales como, por ejemplo, de una manera

similar a la que se ha descrito anteriormente en el esquema 1 para el acoplamiento de (iii) – pueden usarse para obtener compuestos de fórmula (I) con la unidad enlazadora L = S – u opcionalmente oxidada por métodos conocidos por la persona especialista en la técnica para dar los sulfóxidos y sulfonas correspondientes (para obtener compuestos de fórmula (I) con la unidad enlazadora L = SO y SO_2). Las aminas correspondientes pueden obtenerse por una etapa de aminación reductora que parte de cetonas tales como el compuesto (ix o xii) usando aminas adecuadas en presencia de un agente reductor tal como triacetoxi borohidruro sódico, borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en presencia de un agente de eliminación de agua tal como tamices moleculares o un orto éster 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 la fórmula (I) por procesos conocidos.

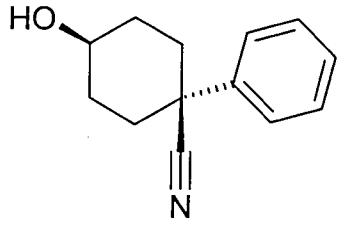
En general, se elabora una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de la fórmula (I) o un intermedio y, si se desea, a continuación el producto se purifica por procedimientos habituales conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, un compuesto sintetizado se puede purificar 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. De forma análoga, pueden usarse 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 diversas realizaciones de la presente invención y son parte de la presente invención.

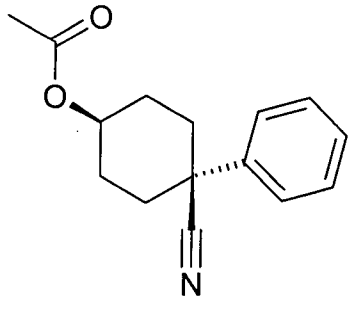
La nomenclatura cis y trans en el título de los compuestos respectivos se refiere a la configuración relativa del resto – $[CR_{11}R_{12}]_rNR_{13}R_{14}$ y del resto L en el anillo de cicloalquilo. Esta convención se mantiene para los precursores respectivos.

cis-4-Hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (1)



A una suspensión de 4-ciano-4-fenilciclohexanona (25 g, 125 mmol) en etanol absoluto (1 L) se le añadió en porciones borohidruro sódico (9,5 g, 251 mmol) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió hielo y la mezcla en bruto se agitó durante una hora más. El etanol se evaporó a presión reducida y la capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto cis-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (25 g, que contenía aprox. 10% del isómero trans) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R_t = 3,99 min (Método 8). Masa detectada: 202 ($M+H^+$).

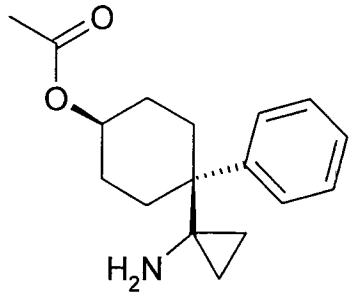
Acetato de cis-4-ciano-4-fenilciclohexilo (2)



A una solución de cis-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (1, 0,2 g; 1 mmol) en piridina anhidra (10 mL) se le añadieron anhídrido acético (0,1 mL, 1,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,024 g, 0,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se evaporó a sequedad. Al producto en bruto se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico

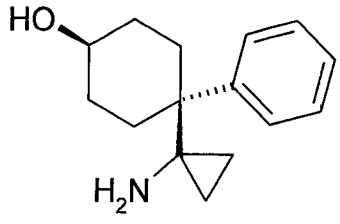
y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo de 0 a 40% en ciclohexano) para dar 3,39 g de acetato de cis-4-ciano-4-fenilciclohexilo (que contenía aprox. 10% del isómero trans). R_t = 7,34 min (Método 9). Masa detectada: 266 ($M+Na^+$).

Acetato de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-fenilciclohexil (3)



Un matraz de fondo redondo de tres bocas y de 250 mL equipado con una sonda de temperatura y una línea de argón se cargó con acetato de cis-4-ciano-4-fenilciclohexilo (2, 3,39 g, 13,9 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (140 mL). La solución resultante se enfrió a -75°C y se añadió gota a gota isopropóxido de titanio (IV) (4,5 mL, 15,3 mmol) mientras la temperatura de la reacción permanecía por debajo de -70°C. Cuando la adición se completó, se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico) (10,2 mL, 30,6 mmol). La mezcla se agitó a -70°C durante 10 minutos y después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, mientras la agitación se continuaba durante 30 minutos más. En esta etapa, se añadió eterato de trifluoruro de boro (3,5 mL, 28 mmol) y la agitación se continuó durante 1 hora. Se añadió agua (14 mL), seguido de HCl acuoso al 10% (140 mL) y éter dietílico (100 mL). A la mezcla transparente resultante se le añadió una solución ac. al 10% de NaOH hasta que el pH se hizo básico. El producto se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo de 0 a 100% en ciclohexano) para producir 0,65 g de acetato de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-fenilciclohexilo. R_t = 2,72 min (Método 7). Masa detectada: 274 ($M+H^+$).

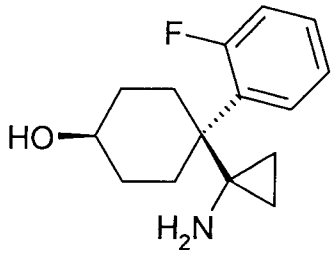
cis-4-(1-Aminociclopropil)-4-fenilciclohexanol (4)



A una solución de acetato de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-fenilciclohexilo (3, 0,54 g, 2 mmol) en metanol anhidro (20 mL) se le añadió metóxido sódico (0,5 N en metanol) (8,7 mL, 4,3 mmol). Después de agitar durante 72 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC, se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (10 mL) y el precipitado de color blanco resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se trituró con una mezcla de metanol/éter dietílico. El sólido de color beige se aisló por filtración para dar 400 mg de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-fenilciclohexanol en forma del hidrocloruro.

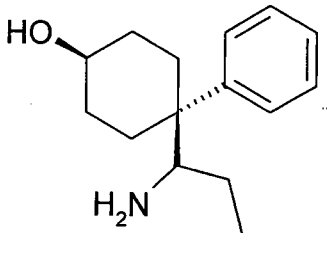
R_t = 2,33 min (Método 8). Masa detectada: 232 ($M+H^+$).

cis-4-(1-Aminociclopropil)-4-(2-fluorofenil)ciclohexanol (5)



Utilizando los procedimientos descritos para la síntesis de **4**, se obtuvieron 0,219 g de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-(2-fluorofenil)ciclohexanol (**5**) en forma del hidrocloruro (contaminado con 4% del isómero trans) partiendo de 4-ciano-4-(2-fluorofenil)ciclohexanona. R_t = 0,66 min (Método 7). Masa detectada: 250 ($M+H^+$).

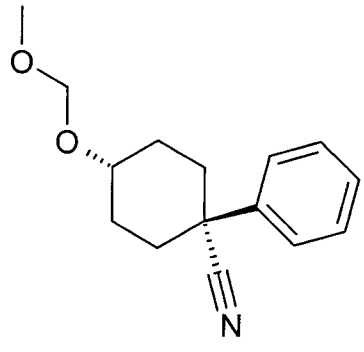
cis-4-(1-Aminopropil)-4-fenilciclohexanol (6)



A una solución de cis-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (1, 1,0 g, 4,97 mmol) en tolueno anhidro (100 mL) se le añadió gota a gota una solución de

bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico, 10 mL, 30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se vertió en hielo. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. A una solución de este producto en bruto en etanol absoluto (100 mL) se le añadió borohidruro sódico (0,257 g, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió HCl acuoso 1 N hasta alcanzar un valor de pH = 1,3. El etanol se evaporó a presión reducida y la fase acuosa resultante se lavó con éter dietílico, después se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después, finalmente, se extrajo con éter dietílico y cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se disolvió en 15 mL de metanol y se añadió gota a gota HCl (4 N en dioxano) (0,9 mL). La suspensión se agitó durante 30 min y después se evaporó a sequedad para producir 0,858 g de cis-4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexanol (6) en forma del hidrocloruro (contaminado con 10% del isómero trans). R_t = 2,59 min (Método 8). Masa detectada: 234 ($M+H^+$).

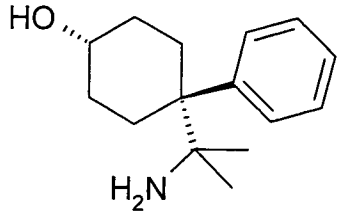
cis-4-(Metoximetoxi)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (7)



Una solución agitada de terc-butóxido potásico (1,6 M en terc-butanol, 37,3 mL, 37,3 mmol) se enfrió a 0°C y se añadió DMF anhidra (6 mL) antes de que la mezcla comenzara a congelarse. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cis-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (1, 3 g, 14,9 mmol) en DMF anhidra (30 mL). Después, se añadió gota a gota una solución de clorometil metil éter (2,83 mL, 37,3 mmol) a 2-4°C y la mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente mientras se continuaba la agitación durante una noche. La mezcla se vertió en una solución acuosa fría de bicarbonato sódico y después se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El

producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 2,2 g del compuesto del título. R_t = 7,01 min (Método 9). Masa detectada: 246 ($M+H^+$)

cis-4-(1-Amino-1-metiletil)-4-fenilciclohexanol (8)

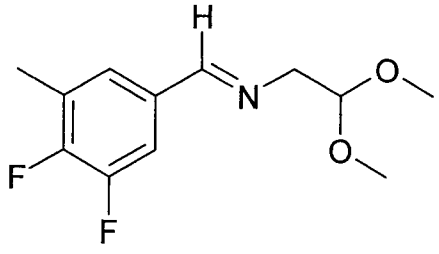


Una suspensión de cloruro de cerio anhidro disponible en el mercado (Alfa Aesar, 2 g, 8,15 mmol) en THF anhidro (12 mL) se calentó a 45°C durante 3 h con agitación vigorosa. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se trató con cis-4-(metoximetoxi)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (7, 1 g, 4,08 mmol). Después de enfriar a -10°C, se añadió gota a gota una solución 1,5 M de MeLi·LiBr (6,79 mL, 10,2 mmol) en éter dietílico durante 20 minutos y después la suspensión de color pardo resultante se agitó durante 20 min más. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4OH concentrado (2,6 mL) durante 10 min. La suspensión de color amarillo obtenida se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min, se diluyó con THF y después se filtró. La torta húmeda se aclaró varias veces con THF. Después, los filtrados combinados se concentraron casi a sequedad, se diluyeron con diclorometano y se lavaron con NaOH 0,1 N. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó.

La mezcla en bruto se suspendió en una mezcla de metanol (20 mL) y HCl acuoso 2 N (20 mL) y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del metanol y la filtración, el filtrado se concentró a sequedad para producir 0,38 g de una mezcla en bruto del compuesto del título (8). R_t = 2,43 min (Método 9). Masa detectada: 234 ($M+H^+$).

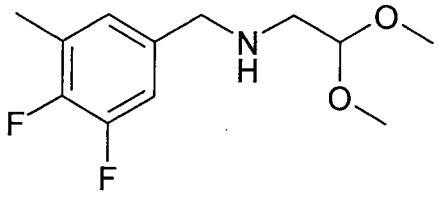
6,7-difluoro-5-metil-isoquinolina (43)

a) [1-(3,4-Difluoro-2-metilfenil)-metilideno]-2,2-dimetoxiamina (40)



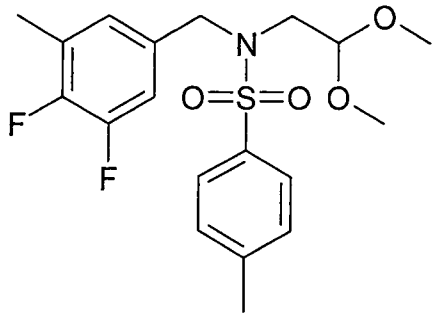
Se disolvió 3,4-difluoro-2-metilbenzaldehído (26 g, 166 mmol) en tolueno (182 mL) y se hizo reaccionar con 2-aminoacetaldehído dimetilacetal (19,3 g, 183 mmol) y ácido toluenosulfónico (3,2 g) durante 2 horas en un aparato Dean-Stark. La solución se dejó enfriar, se extrajo con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar 40,4 g de un aceite de color amarillo oscuro que se usó sin purificación adicional.

b) 3,4-Difluoro-2-metilbencil-2,2-dimetoxietilamina (41)



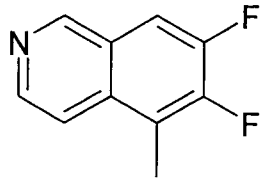
Se disolvió [1-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-metilideno]-2,2-dimetoxiamina (40, 40,4 g) en etanol (225 mL). Se añadió en porciones borohidruro sódico (4,8 g, 124 mmol). La agitación se continuó durante una noche. Para el tratamiento, se añadió ácido acético hasta que no se pudo observar desprendimiento de gas alguno. Después, la solución se evaporó a sequedad, se recogió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto en bruto obtenido (37,8 g) se usó sin purificación.

c) N-(3,4-Difluoro-2-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilfenil-sulfonilamina (42)



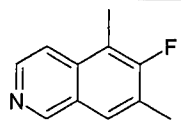
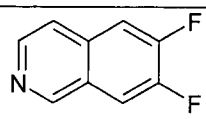
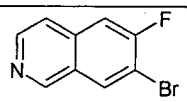
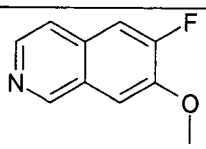
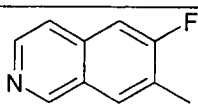
Se disolvió 3,4-difluoro-2-metilbencil-2,2-dimetoxietilamina (41, 37,8 g) en diclorometano (100 mL). Se añadió piridina (42 mL). A 0ºC, se añadió gota a gota una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (36,8 g, 193 mmol) en diclorometano. La reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y la agitación se continuó hasta que se completó la conversión. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1,5 M, dos veces con una solución de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad para dar un producto en bruto en forma de un aceite de color naranja (68,3 g). Éste material se usó sin purificar adicional.

d) 6,7-Difluoro-5-metil-isoquinolina (43)

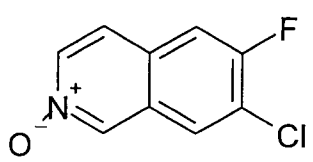


Se suspendió tricloruro de aluminio (112 g, 838 mmol) en diclorometano (250 mL) a 0ºC. Se añadió una solución de N-(3,4-difluoro-2-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilfenil-sulfonilamina (42, 68,3 g) en diclorometano (250 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50ºC durante 2 horas, antes de enfriarse a 0ºC y verterse en hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano/isopropanol (3:1). La fase orgánica combinada se extrajo dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 63,5 g de un producto semi-sólido en bruto de color pardo oscuro. Éste se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/heptano (de 5%:95% a 35%:65%) dio 11,3 g del compuesto del título 43 en forma de un sólido de color castaño. R_t = 0,86 min (Método 10). Masa detectada: 180,1 ($M+H^+$).

Las isoquinolinas de la siguiente tabla se obtuvieron siguiendo una secuencia de reacción similar a la usada para la síntesis de 43.

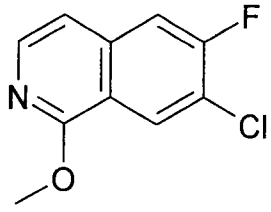
Compuesto	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H$^+$]	T_R/ [min]	Método
44	3,5-dimetil-4-fluoro-benzaldehído		5,7-dimetil-6-fluoro-isoquinolina	176,1	1,06	10
45	3,4-difluoro-benzaldehído		6,7-difluoro-isoquinolina	166,1	1,07	2
46	3-bromo-4-fluoro-benzaldehído		7-bromo-6-fluoro-isoquinolina	226,0 228,3	0,91	4
47	4-fluoro-3-metoxi-benzaldehído		6-fluoro-7-metoxi-isoquinolina	178,1	0,90	10
48	4-fluoro-3-metil-benzaldehído		6-fluoro-7-metil-isoquinolina	161,9	0,90	10

2-Óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (9)



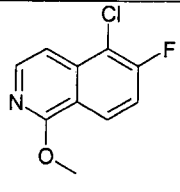
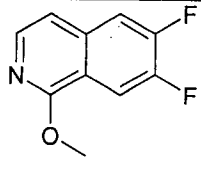
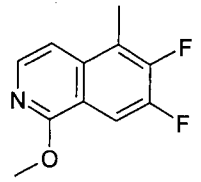
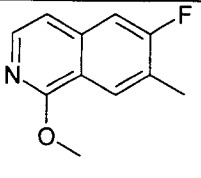
Se disolvieron 50 g de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (preparada de acuerdo con el documento WO 2007/012422) en diclorometano y la mezcla se enfrió a 5ºC. Se añadieron en porciones 69,6 g de ácido m-cloro-perbenzoico (al 70%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Cuando la conversión se completó, la mezcla se diluyó con 1,5 L de diclorometano y se lavó tres veces con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar 47,6 g del producto deseado 9. R_t = 0,98 min (Método 5). Masa detectada: 198,1 (M+H$^+$).

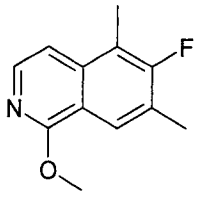
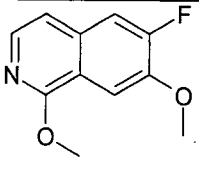
7-Cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10)



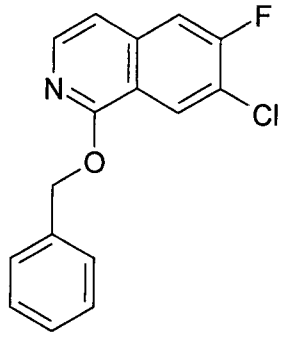
Se disolvieron 10 g de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (9) en 100 mL de metanol seco. Se añadieron gota a gota 12 mL de cloroformiato de etilo a -10°C. La mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos y después se añadieron gota a gota 28 mL de trietilamina, disuelta en 55 mL de metanol, a -20°C durante 1 h. Se añadieron 100 mL de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y el precipitado formado se filtró. Se precipitó más cantidad de producto mediante la adición a las aguas madre de una solución 2 N de hidróxido sódico y agua. Los sólidos combinados se secaron para dar 7,8 g del producto deseado (10). R_t = 3,75 min (Método 1). Masa detectada: 212,0 ($M+H^+$).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la descrita para la síntesis de 10, partiendo de las isoquinolinas respectivas.

Compuesto Nº	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
49	5-Cloro-6-fluoro-isoquinolina		5-Cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina	212,0	1,78	10
50	45		6,7-difluoro-1-metoxi-isoquinolina	196,1	3,53	1
51	43		6,7-Difluoro-1-metoxi-5-metil-isoquinolina	210,1	3,85	2
52	48		6-fluoro-1-metoxi-7-metil-	192,1	3,44	2

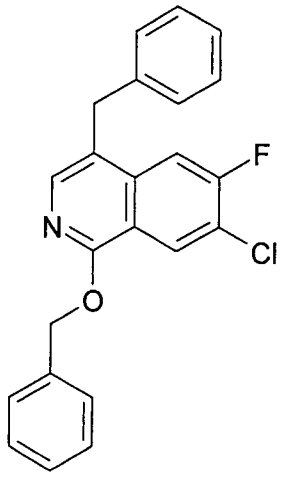
Compuesto Nº	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H+]	T_R/ [min]	Método
			isoquinolina			
53	44		6-Fluoro-1-metoxi-5,7-dimetil-isoquinolina	206,1	3,74	2
54	47		6-Fluoro-1,7-dimetoxi-isoquinolina	208,1	3,1	2

1-Benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (38)



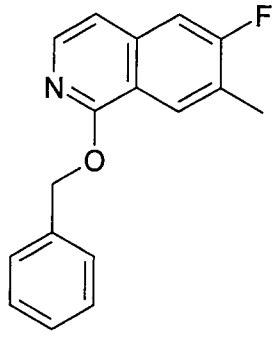
Se disolvió 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2007/012422; 52,2 g) en THF (1 L). Después de la adición de carbonato de plata (145,5 g) y bromuro de bencilo (40,6 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 6,2 mL más de bromuro de bencilo y la mezcla se agitó a 70ºC durante 2 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de 1 L de acetato de etilo y se filtró sobre celite. La torta de filtro se lavó minuciosamente y la capa orgánica se evaporó y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (n-heptanos: metil terc-butil éter) para dar 27,8 g del compuesto del título (38). R_t = 3,73 min (Método 1). Masa detectada: 288,1 ($M+H^+$).

1-Benciloxi-4-bencil-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (55)



Como un producto secundario de la preparación de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (38), pueden aislarse 8,45 g de 1-benciloxi-4-bencil-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (55) por cromatografía sobre gel de sílice. R_t = 4,04 min (Método 1). Masa detectada: 378,1 ($M+H^+$).

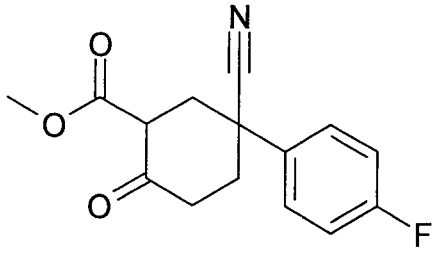
1-Benciloxi-7-metil-6-fluoro-isoquinolina (39)



Se ha preparado 1-benciloxi-7-metil-6-fluoro-isoquinolina (39) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de (38) partiendo de 7-metil-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (preparada de acuerdo con el protocolo descrito en el documento WO 2007/012421 o WO 2007/012422). R_t = 4,00 min (Método 1). Masa detectada: 268,1 (M+H+).

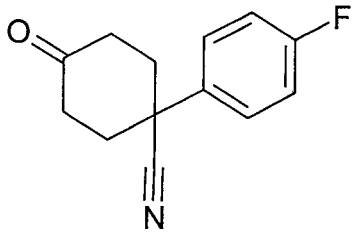
1-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (12)

a) Éster metílico del ácido 5-ciano-5-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-ciclohexanocarboxílico (11)



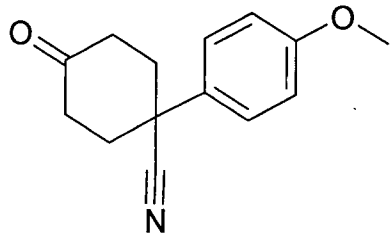
Se disolvieron 70 mL de acrilato de metilo y 50 g de 4-fluorofenilacetonitrilo en una mezcla de 200 mL de THF y 50 mL de metanol seco. Se añadieron gota a gota 150 mL de metilato sódico (al 30% en metanol), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se calentó durante 4 h más a 50°C. Cuando la reacción se completó, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 101,5 g del producto deseado. R_t = 1,59 min (Método 5). Masa detectada: 276,2 ($M+H^+$).

b) 1-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (12)



Se disolvieron 101,5 g de éster metílico del ácido 5-ciano-5-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-ciclohexanocarboxílico (11) en 680 mL de etanol y se añadieron 171 mL de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla se calentó a reflujo durante 40 h y después se evaporó. El residuo se recogió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 95,2 g del producto en bruto, que se purificó por filtración en gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para producir 50,4 g del producto deseado 12. R_t = 1,26 min (Método 1). Masa detectada: 218,2 ($M+H^+$).

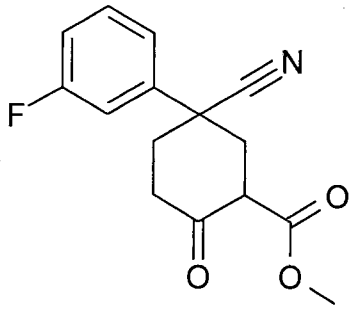
1-(4-Metoxi-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (56)



Se obtuvo 56 a partir de acrilato de metilo y 4-metoxifenilacetonitrilo de una manera similar a la descrita para la síntesis de (12). R_t = 4,24 min (Método 3). Masa detectada: 230,1 ($M+H^+$).

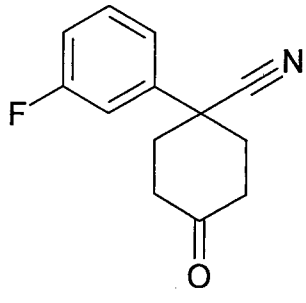
1-Ciano-1-(3-fluorofenil)ciclohexan-4-ona (58)

a) 1-Ciano-1-(3-fluorofenil)-3-metoxicarbonilciclohexan-4-ona (57)



Se añadió gota a gota t-butóxido potásico (62,3 g, 555 mmol) a una solución de 3-fluorofenilacetonitrilo (56, 25 g, 185 mmol) en THF (500 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico (3 M) y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se evaporaron para producir 57,2 g de un aceite de color naranja. R_t = 3,39 min (Método 3). Masa detectada: 275,1 ($M+H^+$).

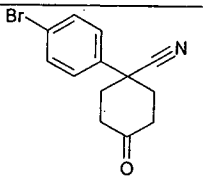
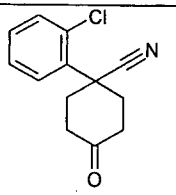
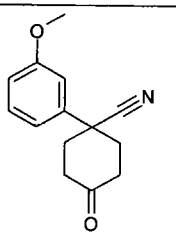
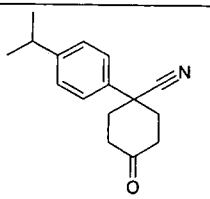
b) 1-Ciano-1-(3-fluorofenil)ciclohexan-4-ona (58)



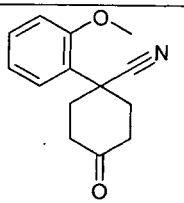
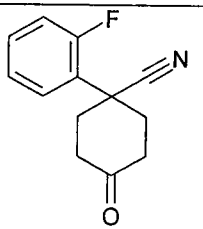
Una mezcla de 1-ciano-1-(3-fluorofenil)-3-metoxicarbonilciclohexan-4-ona (57, 51 g, 185 mmol), agua (54,8 mL) y DMSO (840 mL) se calentó y se agitó a 150°C

durante 3 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/heptano (de 5%:95% a 30%:70%) dio 28 g del material deseado en forma de un producto sólido. R_t = 3,89 min (Método 3). Masa detectada: 218,2 ($M+H^+$).

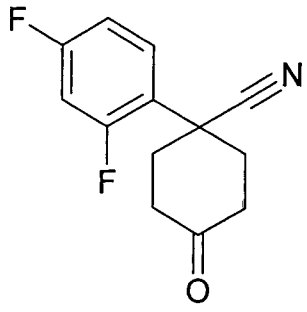
Las siguientes ciclohexanonas se prepararon usando el mismo procedimiento que se ha descrito para 58, partiendo de los fenilacetonitrilos respectivos.

Compuesto	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H$^+$]	T_R/ [min]	Método
59	4-bromo-fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(4-bromofenil)ciclo-hexan-4-ona	277,9	4,79	3
60	2-cloro-fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(2-clorofenil)ciclo-hexan-4-ona	275,2 (M+ CH_3CN +H$^+$)	1,87	4
61	3-metoxi-fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(3-metoxifenil)ciclo-hexan-4-ona	229,1	4,31	6
62	4-isopropil-fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(4-isopropilfenil)ciclo-hexan-4-ona	285,3 (M+ CH_3CN +H$^+$)	2,23	4

2412000

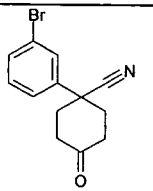
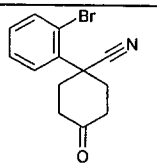
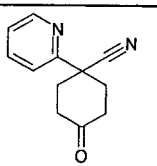
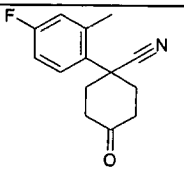
Compuesto	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	T_R/ [min]	Método
63	2-metoxi-fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(2-metoxifenil)ciclo-hexan-4-ona	230,2	3,81	6
64	2-fluoro-fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(2-fluorofenil)ciclo-hexan-4-ona	259,3 ($M+CH_3CN+H^+$)	1,79	4

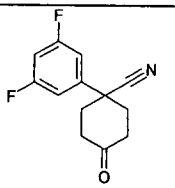
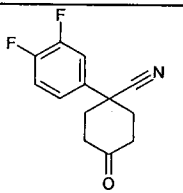
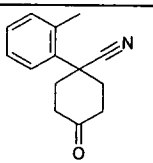
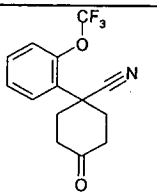
1-Ciano-1-(2,4-difluorofenil)ciclohexanona (65)



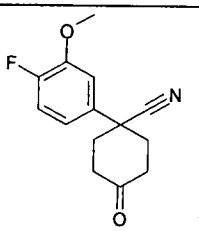
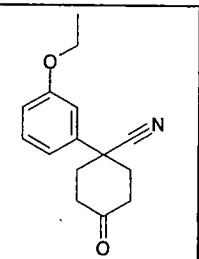
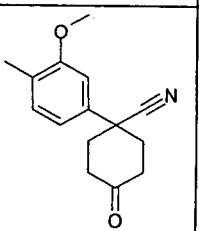
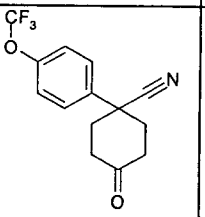
Se añadió t-butóxido potásico (55 g, 489 mmol) a una solución agitada de 2,4-difluorofenilacetonitrilo (25 g, 163 mmol) y acrilato de metilo (28,1 g, 29,4 mL, 326 mmol) en THF (475 mL) a temperatura ambiente. Después de una hora de agitación, se añadió agua (2,4 L) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 68°C. Después de la refrigeración, la mezcla se extrajo con metil terc-butil éter. Después del secado sobre sulfato sódico, la fase orgánica se evaporó para dar 34,7 g de un aceite de color naranja que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/heptano (de 5%:95% a 35%:65%) dio el producto deseado después de la evaporación en forma de 19 g de un sólido cristalino incoloro. R_t = 3,84 min (Método 3). Masa detectada: 236,3 ($M+H^+$).

Las siguientes ciclohexanonas se prepararon usando el mismo procedimiento que se ha descrito para 65, partiendo de los fenilacetonitrilos respectivos.

Compuesto	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	T_R/ [min]	Método
66	3-bromo-fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(3-bromofenil)ciclohexan-4-ona	278,1	4,26	18
67	2-bromo-fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(2-bromofenil)ciclohexan-4-ona	302,2 ($M+Na^+$)	4,45	6
68	Pirid-2-il acetonitrilo		1-ciano-1-(pirid-2-il)ciclohexan-4-ona	201,1	1,75	1
69	4-fluor-2-metilfenil acetonitrilo		1-ciano-1-(4-fluoro-2-metilfenil)ciclohexan-4-ona	232,3	4,02	6

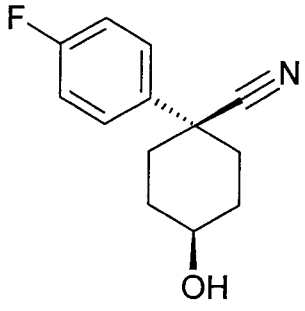
Compuesto	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H$^+$]	T_R/ [min]	Método
70	3,5-difluoro-fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(3,5-difluorofenil)ciclohexan-4-ona	236,1	4,02	6
71	3,4-difluoro-fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(3,4-difluorofenil)ciclohexan-4-ona	236,2	3,98	6
72	2-metil fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(2-metilfenil)ciclohexan-4-ona	214,3	3,92	6
73	2-trifluoro metoxi fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(2-trifluorometoxifenil)ciclohexan-4-ona	284,1	2,26	20

000281

Compuesto	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H$^+$]	T_R/ [min]	Método
74	4-fluoro-3-metoxi fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)ciclohexan-4-ona	248,2	3,89	6
75	3-etoxi fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(3-etoxifenil)ciclohexan-4-ona	244,3	4,19	6
76	3-metoxi-4-metilfenil acetonitrilo		1-ciano-1-(3-metoxi-4-metilfenil)ciclohexan-4-ona	244,0	4,53	6
77	4-trifluoro metoxi fenil acetonitrilo		1-ciano-1-(4-trifluorometoxifenil)ciclohexan-4-ona	284,2	4,36	6

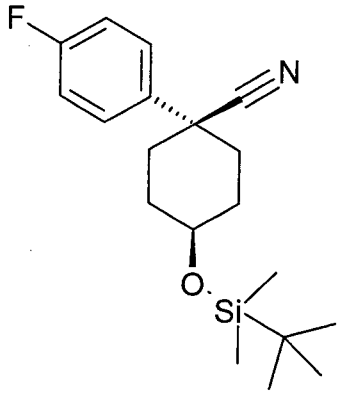
000092

cis-4-Hidroxi-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbonitrilo (13)



Se disolvieron 20 g de 1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (12) en 300 mL de etanol seco y la mezcla se enfrió a -20ºC. Se añadieron 3,83 g de borohidruro sódico y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Cuando la conversión se completó, se añadieron 150 mL de agua y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se extrajo con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se cristalizó en n-heptanos:acetato de etilo para dar 11,9 g del producto deseado. R_t = 2,78 min (Método 1). Masa detectada: 220,1 ($M+H^+$).

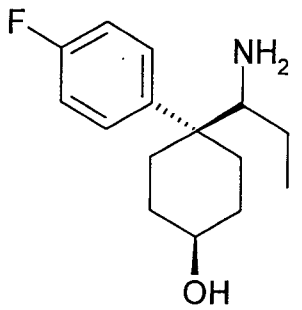
cis-4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-carbonitrilo (78)



Se disolvieron 30 g de cis-4-hidroxi-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbonitrilo (13) en 350 mL de diclorometano seco. Se añadieron 39,8 mL de 2,6-lutidina y la mezcla se enfrió a 0ºC. Se añadieron 37,7 mL de trifluorometansulfonato de terc-butildimetilsililo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se extrajo dos veces con agua, ácido clorhídrico 0,1 N y una vez con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó a sequedad y se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice para dar 43,8 g del producto deseado. R_t = 3,21 min (Método 12). Masa detectada: 334,2 ($M+H^+$).

cis-4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (14)



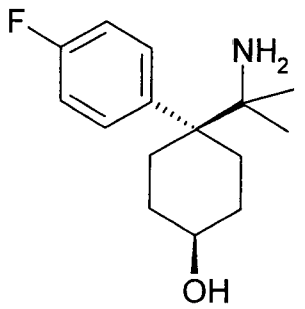
En una atmósfera de argón, se disolvieron 2 g de cis-4-hidroxi-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbonitrilo (13) con refrigeración en una solución 1 M de bromuro de etil magnesio en THF (o éter dietílico, como alternativa). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 600 mL de THF. La mezcla se inactivó mediante la adición de una cantidad mínima de metanol, se filtró sobre celite y se evaporó a sequedad. La espuma resultante se disolvió en 300 mL de etanol y se añadieron en porciones 690 mg de borohidruro sódico con refrigeración. La mezcla se dejó en agitación hasta que la reacción se completó, se evaporó a sequedad y el residuo resultante se repartió entre HCl acuoso 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo una vez con HCl 1 N y las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo y posteriormente se ajustaron a un valor de pH de 12 mediante la adición de una solución 5 N de hidróxido sódico. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las capas de diclorometano combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar 1,72 g del producto deseado. R_t = 2,25 min (Método 1). Masa detectada: 252,2 ($M+H^+$).

Como alternativa, puede obtenerse 14 empleando 78 en una reacción similar:

Se disolvieron 18,3 g de 78 en 183 mL de tolueno seco y se añadieron 36,6 mL de una solución de bromuro de etil magnesio (3 M en éter dietílico). La mezcla se agitó a 80ºC durante 16 h, se diluyó con THF, se enfrió a 5ºC y se inactivó mediante la adición de unos ml de etanol. La mezcla se filtró sobre celite, la solución se evaporó a sequedad y el residuo se recogió en 100 mL de etanol. Se añadieron en porciones 4,15 g de borohidruro sódico y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y la mezcla se recogió en

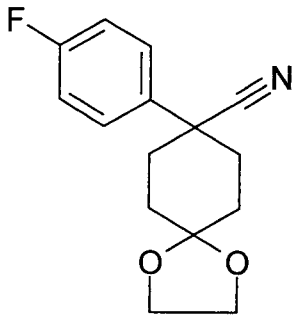
diclorometano y se extrajo con HCl 2 N y salmuera. La capa orgánica se evaporó y el residuo se recogió en metil terc-butil éter y se extrajo varias veces con HCl 2 N. Las capas de HCl combinadas se ajustaron a un valor de pH de 12 mediante la adición de hidróxido sódico 5 N y se extrajeron con diclorometano. La capa de diclorometano se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar 13,0 g del producto deseado.

cis-4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (79)



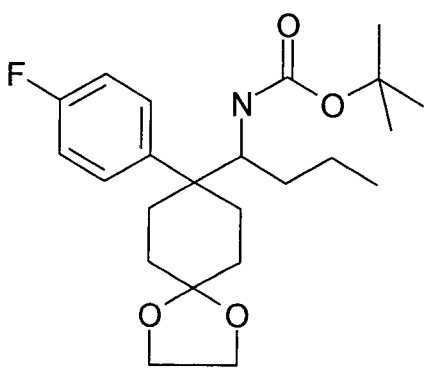
Se disolvieron 300 mg de 78 en 10 mL de éter dietílico seco. Después, se añadieron 0,3 mL de bromuro de metil magnesio (3 M en éter dietílico). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 0,85 mL de una solución de metil-litio (1,6 M). Después de 1 h, se añadieron 255 mg de isopropóxido de titanio (IV). 10 minutos después, se añadieron 1,4 mL de una solución de metil-litio (1,6 M) en éter dietílico. La mezcla se agitó durante la noche. Después, se añadieron lentamente 5 mL de hidróxido sódico 2 N a 0°C, se añadieron 30 mL de metil terc-butil éter y la capa de NaOH se extrajo varias veces con metil terc-butil éter. La capa orgánica combinada se secó y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en 5 mL de metil terc-butil éter, se enfrió a 0°C y se añadieron 5 mL de ácido clorhídrico 2 N. La agitación se continuó durante una noche, la capa de éter se extrajo de nuevo con ácido clorhídrico 2 N, la capa acuosa combinada se enfrió a 0°C y se añadieron 4 mL de una solución 5 N de hidróxido sódico. La capa acuosa se extrajo varias veces con diclorometano y las capas de diclorometano combinadas se secaron y se evaporaron para dar 80 mg del producto deseado. R_t = 2,33 min (Método 3). Masa detectada: 217,2 ($M+H^+$)

8-(4-Fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (15)



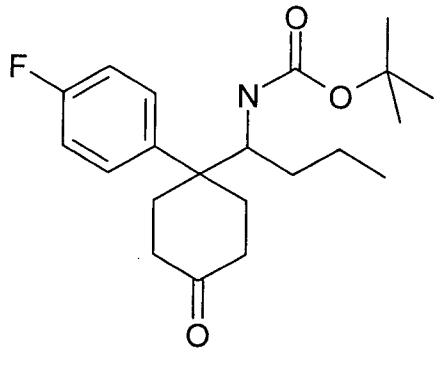
Se disolvieron 15 g de 1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (12) en 500 mL de tolueno, después se añadieron 900 mg de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla de reacción se calentó en un aparato Dean-Stark durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavo dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad para producir 17,9 g del producto deseado. R_t = 1,47 min (Método 5). Masa detectada: 262,2 ($M+H^+$).

Éster terc-butílico del ácido {1-[8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-butil}-carbámico (16)



Se disolvieron 1,5 g de 8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (15) en 2,9 mL de una solución 2 M de cloruro de propilmagnesio en éter dietílico. La mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se añadió otro equivalente de cloruro de propilmagnesio y el calentamiento se continuó durante un día más. La mezcla se diluyó con éter dietílico (como alternativa, podría usarse THF) y se añadió una cantidad mínima de una solución saturada de sulfato sódico. La mezcla se filtró sobre celite y el precipitado se lavó con éter dietílico. A la capa orgánica combinada se le añadieron 490 mg de borohidruro sódico y la mezcla se dejó en agitación hasta que se completó la conversión. Se añadió una mezcla de HCl 2 N, salmuera y agua (1:3:6). Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo dos veces con la mezcla de HCl 2 N, salmuera y agua (1:3:6). La capa acuosa combinada se ajustó a pH alcalino mediante la adición de una solución 2 M de hidróxido sódico y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa de diclorometano combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico.
A la capa de diclorometano se le añadieron 5 mL de trietilamina y 5,86 g de dicarbonato de di-terc-butilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con hidróxido sódico 1 N, una mezcla de ácido clorhídrico 2 N, salmuera y agua (1:3:6) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 1,22 g del producto deseado. R_t = 5,18 min (Método 3). Masa detectada: 815,4 ($2M+H^+$).

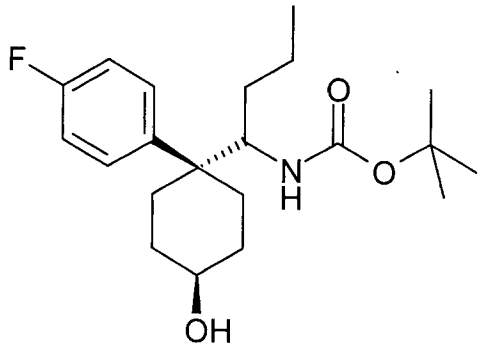
Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexil]-butil}-carbámico (17)



Se disolvieron 1,22 g de éster terc-butílico del ácido {1-[8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-butil}-carbámico (16) en 42 mL de acetona y se añadieron ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la conversión se completó. Se añadieron 40 mL de una solución acuosa saturada de

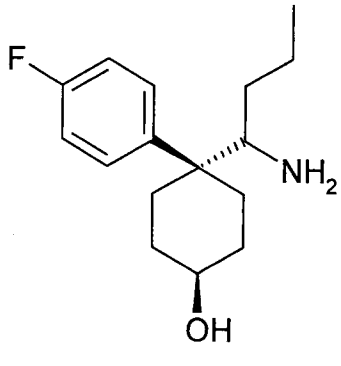
bicarbonato sódico y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se extrajo con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar 966 mg de (17) en bruto, que era lo suficientemente puro para la conversión adicional. R_t = 1,72 min (Método 5). Masa detectada: 308,2 (M-Isobuteno+H^+).

Éster terc-butílico del ácido trans-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-ciclohexil]-butil}-carbámico (18)



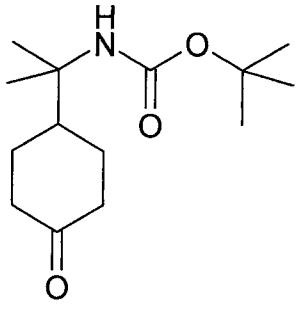
Se disolvieron 0,97 g de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexil]-butil}-carbámico (17) en 14 mL de etanol y se añadieron 119 mg de borohidruro sódico a -20°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2 N y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 619 mg de (18). R_t = 3,46 min (Método 1). Masa detectada: 366,3 (M+H^+).

trans-4-(1-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (19)



Se disolvieron 619 mg de éster terc-butílico del ácido trans-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-ciclohexil]-butil}-carbámico (18) en 2 mL de isopropanol y se añadieron 2 mL de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua y el isopropanol se retiró al vacío. El residuo se recogió en agua y se liofilizó dos veces más para dar 1,64 g de (19) en forma del hidrocloruro. R_t = 2,27 min (Método 1). Masa detectada: 266,2 ($M+H^+$).

Éster terc-butílico del ácido [1-metil-1-(4-oxo-ciclohexil)-etil]-carbámico (20)

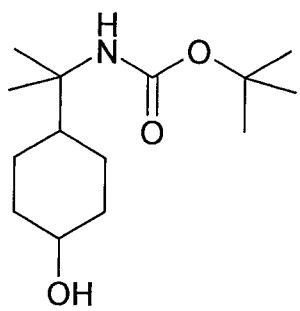


Una suspensión de cloruro de cerio anhidro disponible en el mercado (ABCR, 8,8 g) en THF anhidro (62 mL) se calentó durante 4 h a 60ºC con agitación vigorosa. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 3 g de 4-cianociclohexanona cíclica etileno acetal. Después de enfriar a -20ºC, se añadieron gota a gota 35 mL de una solución 1,5 M de MeLi·LiBr en éter dietílico. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h a -10ºC, después se añadieron 20 mL de THF y la reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4OH concentrado (10 mL) durante 10 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min, se diluyó con metil terc-butil éter y después se filtró. La torta de filtro se aclaró varias veces con metil terc-butil éter. Después, los filtrados combinados se concentraron al vacío.

El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se extrajo dos veces con HCl 0,1 N. Las capas de HCl combinadas se lavaron con diclorometano, se enfriaron y el pH se ajustó a 12 mediante la adición de una solución 5 N de hidróxido sódico. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se lavó con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se añadieron 1,82 g de trietilamina y 2,74 g de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla se agitó durante dos días a temperatura ambiente, se lavó con una solución 1 N de hidróxido sódico, dos veces con ácido clorhídrico 0,1 N y agua y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar 3,0 g del producto en bruto.

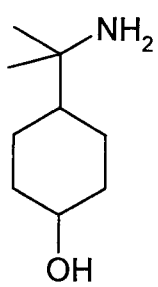
El producto en bruto se disolvió en 100 mL de acetona, se añadieron 10 mL de HCl 1 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de HCl y la agitación se continuó hasta que la conversión se completó. Se añadieron una solución de hidróxido sódico y metil-terc-butil éter y la capa acuosa se separó y se extrajo con metil-terc-butil éter. Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para dar 2,4 g de (20). R_t = 3,08 min (Método 1). Masa detectada: 256,2 ($M+H^+$).

Éster terc-butílico del ácido [1-metil-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-etil]-carbámico (21)



Se disolvieron 2,91 g de éster terc-butílico del ácido [1-metil-1-(4-oxo-ciclohexil)-etil]-carbámico (20) en 60 mL de etanol y se añadieron 473 mg de borohidruro sódico a -20°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2 N y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar 2,74 g de (21). R_t = 1,27 min (Método 5). Masa detectada: 194 (M-Isobuteno-H_2O+H^+).

4-(1-Amino-1-metil-etil)-ciclohexanol (22)

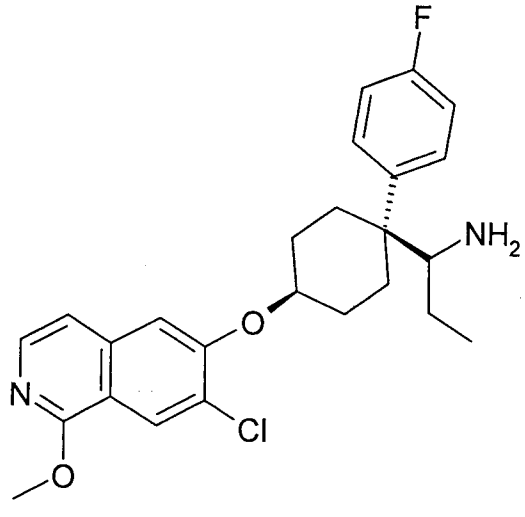


Se disolvieron 580 mg de éster terc-butílico del ácido [1-metil-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-etil]-carbámico (21) en 10 mL de isopropanol y se añadieron 10 mL de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua y el

isopropanol se retiró al vacío. El residuo se recogió en agua y se liofilizó dos veces más en agua para dar 515 mg de (**22**) en forma del hidrocloruro.
R_t = 0,18 min (Método 5). Masa detectada: 158,2 ($M+H^+$).

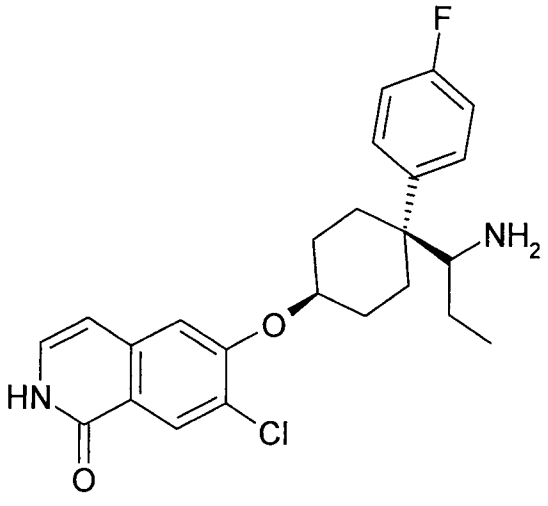
Ejemplo 1: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) cis-1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina (23)



Se disolvieron 1,7 g de cis-4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (14) en una atmósfera de argón en 50 mL de dimetilacetamida seca. Se añadieron en porciones 513 mg de hidruro sódico (al 95%) con refrigeración y la mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos. Se añadieron 1,57 g de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. La agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se añadieron cuidadosamente 50 mL de agua. La mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano:isopropanol (3:1) y la capa orgánica combinada se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. Se añadió agua y la mezcla se liofilizó. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar 1,66 g del producto deseado. R_t = 3,45 min (Método 1). Masa detectada: 443,2 ($M+H^+$).

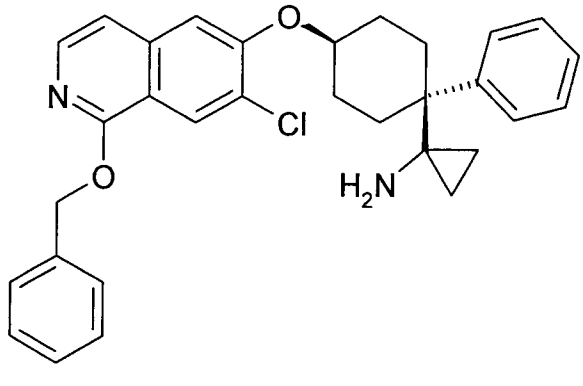
b) cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 1)



Se disolvieron 1,66 g de cis-1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina (23) en 16 mL de una mezcla de isopropanol y ácido clorhídrico 1 N (1:1) y la mezcla se calentó en un horno microondas durante 20 minutos a 120ºC. Se añadió agua, el isopropanol se retiró al vacío y la solución restante se liofilizó. El residuo se recogió en agua y se liofilizó dos veces más en agua para dar 1,64 g del producto deseado, Ejemplo 1, en forma del hidrocloruro. R_t = 2,67 min (Método 1). Masa detectada: 429,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 2: cis-6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

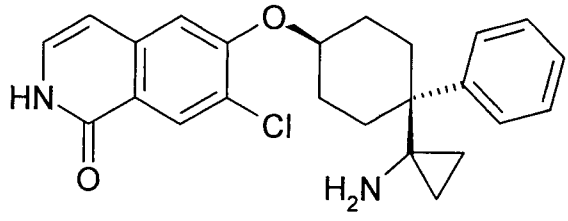
a) cis-1-[4-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-ciclopropilamina (24)



A una solución de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-fenilciclohexanol seco (4, 0,2 g, 0,75 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida anhidra (5 mL) a 0ºC se le añadió en porciones hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,12 g, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, después se añadió 1-

(benciloxi)-7-cloro-6-fluoroisoquinolina (38, 0,28 g, 0,97 mmol) y la agitación se continuó durante una noche. La suspensión se vertió en hielo y el precipitado resultante se filtró y se secó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con metanol de 0 a 5% en diclorometano que contenía amoniaco al 1%) para producir 0,252 g del producto deseado. R_t = 6,21 min (Método 9). Masa detectada: 499 ($M+H^+$).

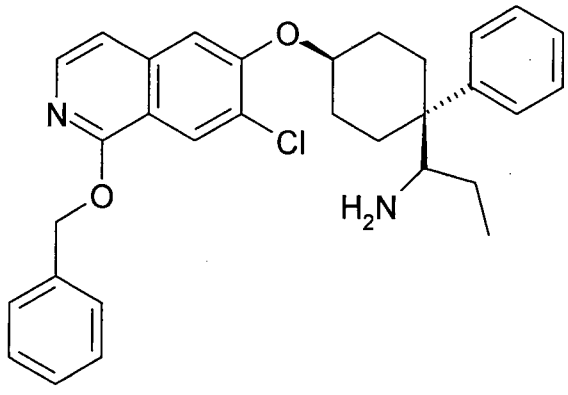
b) cis-6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 2)



A una solución de cis-1-[4-[[7-cloro-1-(fenilmetoxi)-6-isoquinolinil]oxi]-1-fenilciclohexil]-ciclopropanamina (24, 0,24 g, 0,48 mmol) en isopropanol (2,5 mL) se le añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 4 N (2,5 mL, 10 mmol) seguido de 2,5 mL de isopropanol, 2,5 mL de ácido clorhídrico acuoso 4 N (10 mmol) y finalmente 2,5 mL de metanol. La suspensión resultante se agitó durante una noche, se evaporó a presión reducida y se co-evaporó con una mezcla de metanol/tolueno. El producto en bruto se trituró con metanol/éter dietílico para producir 0,18 g del compuesto del título en forma de su hidrocloruro. R_t = 4,83 min (Método 9). Masa detectada: 409 ($M+H^+$).

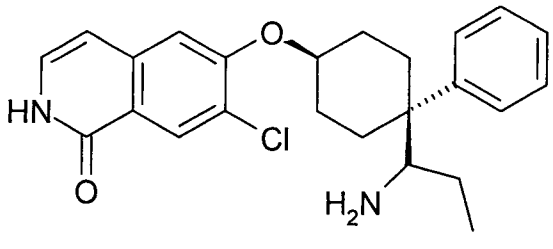
Ejemplo 3: cis-6-{[4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexil]oxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) cis-1-(4-{[1-(benciloxi)-7-cloroisoquinolin-6-il]oxi}-fenilciclohexil)-propanamina (25)



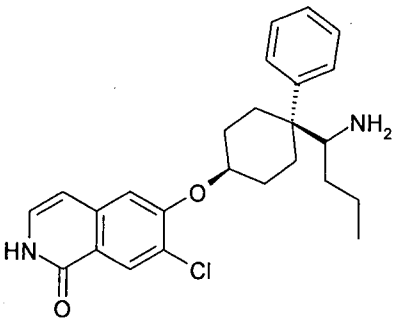
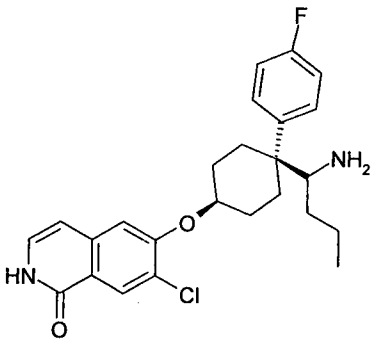
A una solución de cis-4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexanol (6, 0,39 g, 1,48 mmol) en N,N-dimetilacetamida anhidra (10 mL) se le añadió en porciones hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,24 g, 5,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, después se añadió 1-(benciloxi)-7-cloro-6-fluoroisoquinolina (38, 0,42 g, 1,48 mmol) y la agitación se continuó durante 72 horas. La suspensión se vertió en hielo y la capa acuosa resultante se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con metanol de 0 a 10% en diclorometano) para producir 0,604 g de cis-1-(4-{[1-(benciloxi)-7-cloroisoquinolin-6-il]oxi}-1-fenilciclohexil)propanamina (25). R_t = 4,18 min (Método 8). Masa detectada: 501 ($M+H^+$).

b) cis-6-{[4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexil]oxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 3)

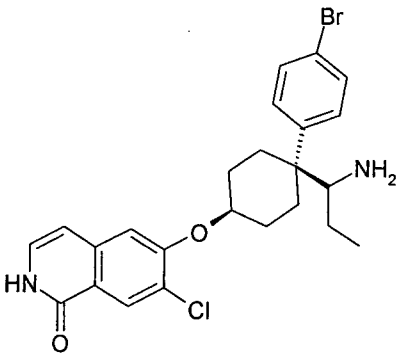
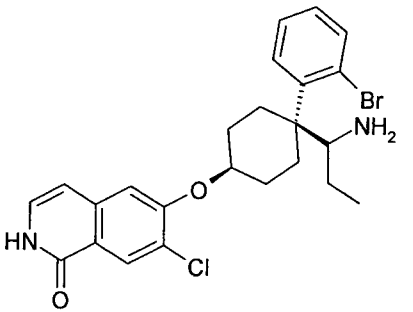


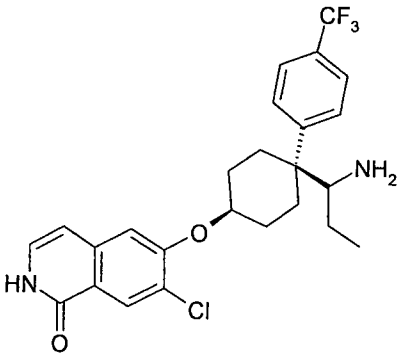
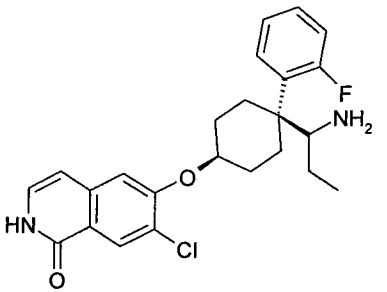
A una solución de cis-1-(4-{[1-(benciloxi)-7-cloroisoquinolin-6-il]oxi}-1-fenilciclohexil)propanamina (25, 0,604 g, 1,21 mmol) en isopropanol (6,3 mL) se le añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N (7 mL, 7 mmol). La suspensión resultante se agitó durante una noche y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (eluyendo con CH_3CN de 0 a 30% en agua) para producir el compuesto del título (0,32 g). R_t = 5,00 min (Método 9). Masa detectada: 411 ($M+H^+$).

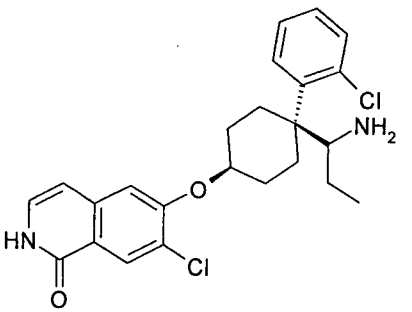
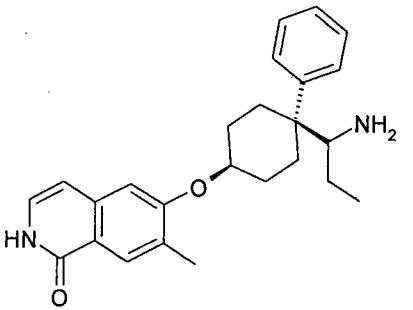
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la descrita para el Ejemplo 1, partiendo de una isoquinolinona protegida adecuadamente y el aminoalcohol respectivo. Los aminoalcoholes se sintetizaron a partir de los benzonitrilos y reactivos de Grignard correspondientes: Los trans-aminoalcoholes se obtuvieron de una manera similar a la descrita en la secuencia de reacción para producir (19), y los cis-aminoalcoholes se obtuvieron de una manera similar a la descrita en la secuencia de reacción para producir (14). Los aminoalcoholes dimetilados se obtuvieron de una manera similar a la descrita para (22). Todos los productos descritos se obtuvieron en forma de las sales hidrocloruro.

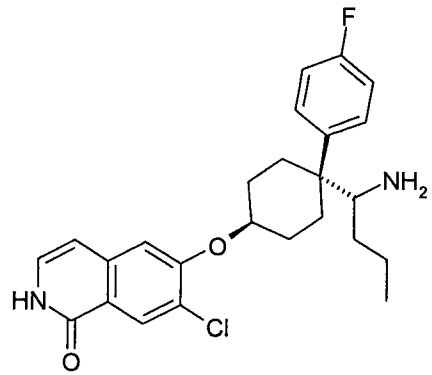
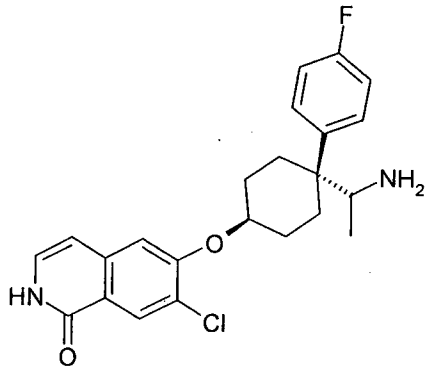
Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
4	10		cis-6-[4-(1-Amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,2	2,61	1
5	10		cis-6-[4-(1-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	443,2	2,66	1

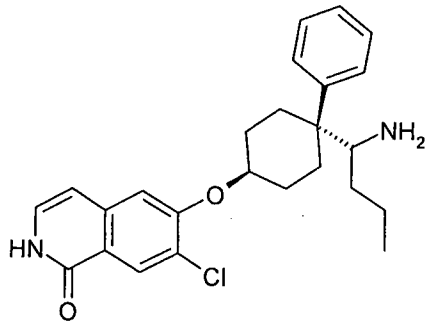
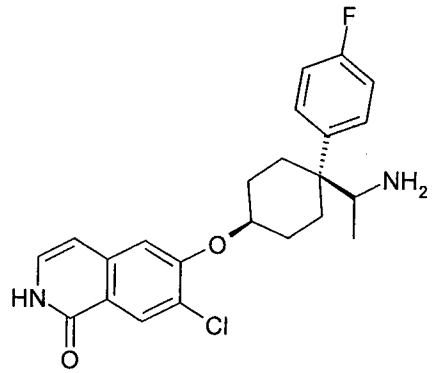
000396

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
6	10		cis-6-[4-(1-Amin-propil)-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	489,1	2,69	1
7	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	489,1	2,64	1

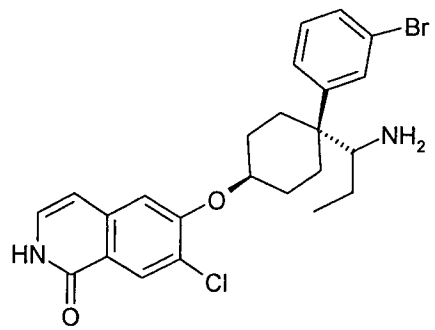
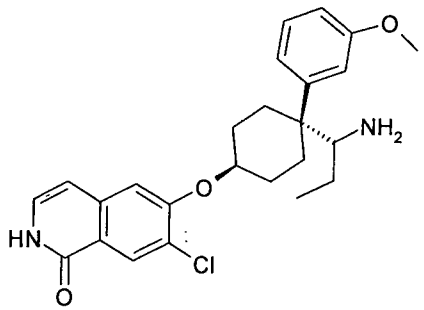
Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
8	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	479,2	2,74	1
9	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	429,2	2,52	1

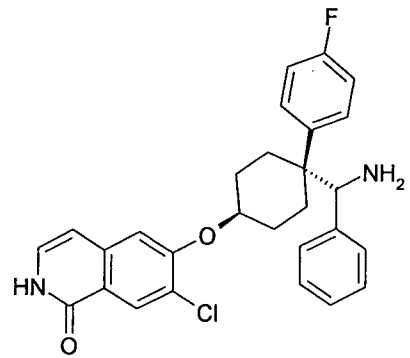
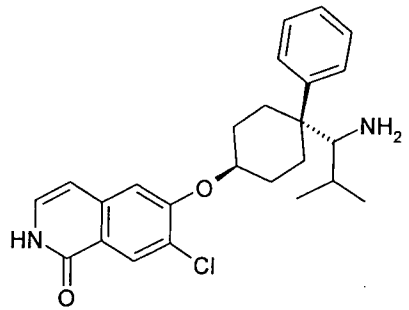
Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
10	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-cloro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	445,1	2,71	1
11	39		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	391,2	2,56	1

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
12	38		trans-6-[4-(1-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	443,2	2,63	1
13	38		trans-6-[4-(1-Amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	415,2	2,48	1

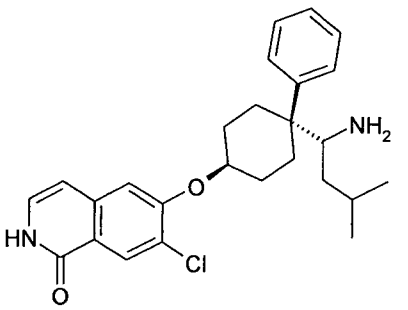
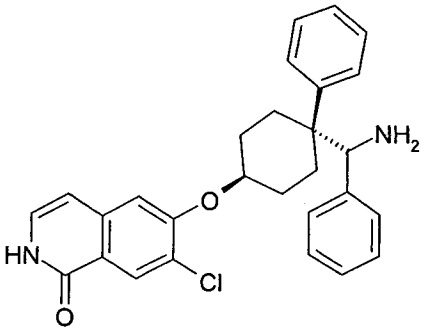
Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
14	38		trans-6-[4-(1-Amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,2	2,67	1
15	38		cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	415,2	2,48	1

000301

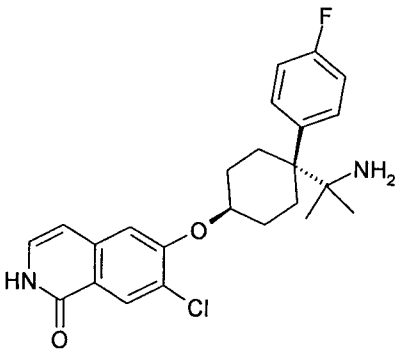
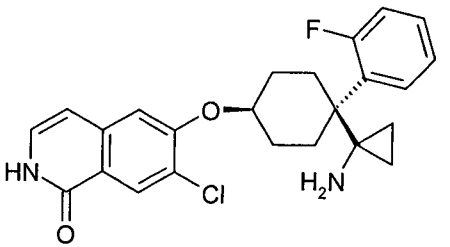
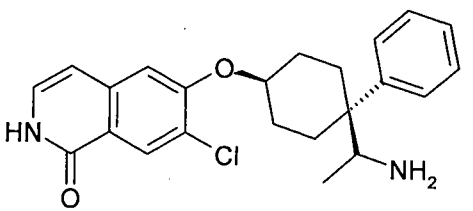
Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
16	10		trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	489,2	2,77	2
17	10		trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	441,2	2,65	2

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
18	10		trans-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	477,2	2,67	1
19	10		trans-6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,3	3,33	6

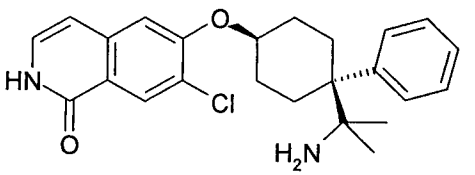
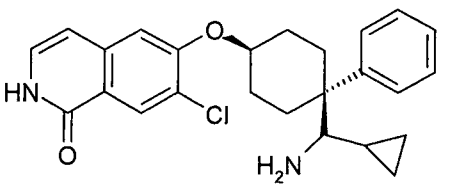
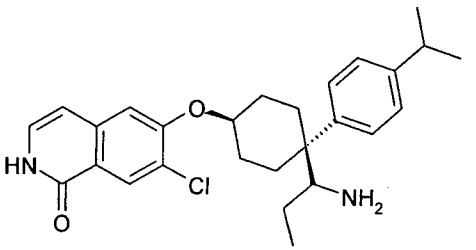
003303

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
20	10		trans-6-[4-(1-Amino-3-metil-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	439,4	2,74	1
21	10		trans-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	458,2	2,78	1

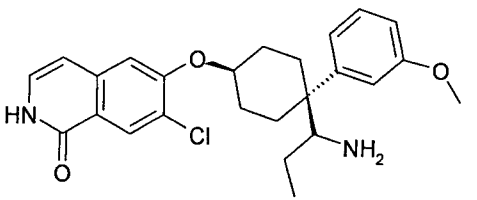
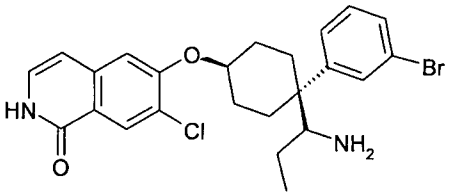
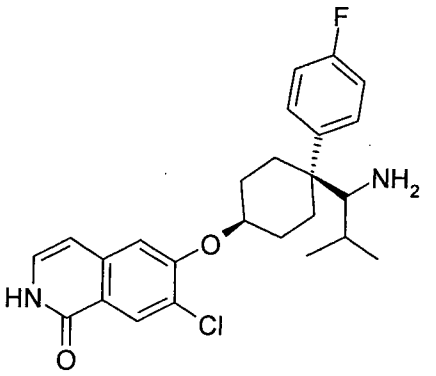
000304

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
22	38		trans-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	429,1	2,64	1
23	38		cis-6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	427	3,29	8
24	38		cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	397	3,19	8

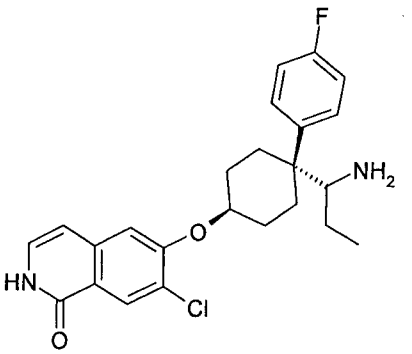
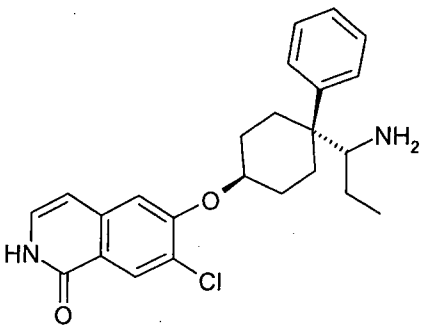
000305

Ej.N°	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
25	**38**		cis-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	411	0,62	7
26	**38**		cis-6-(4-[amino(ciclopropil)metil]-4-fenil-ciclo-hexil}oxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	423	5,10	9
27	**10**		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	453,2	1,20	5

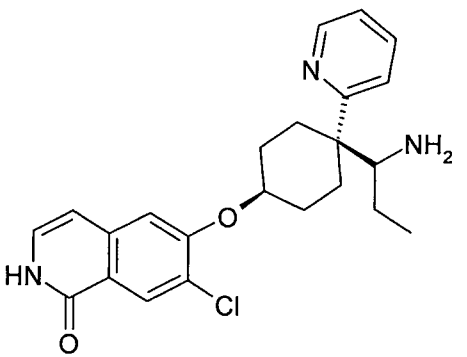
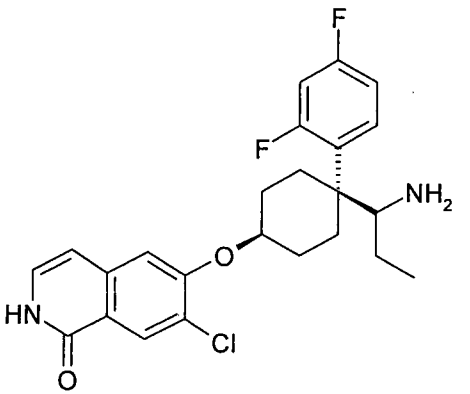
000309

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
28	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi)-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	441,2	1,07	5
29	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	503,1	1,34	5
30	10		cis-6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	443,2	2,66	1

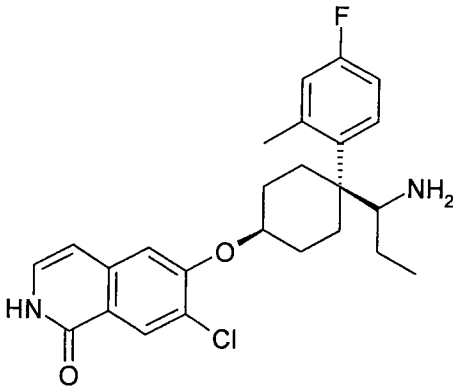
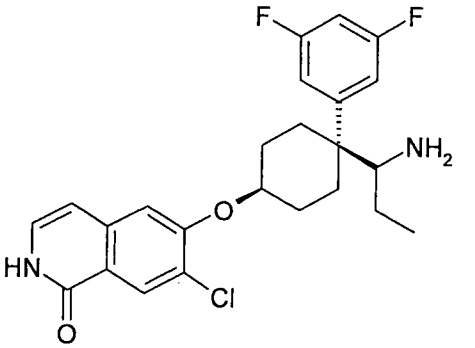
000307

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
31	10		trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	429,2	2,57	1
32	38		trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	411,2	2,69	1

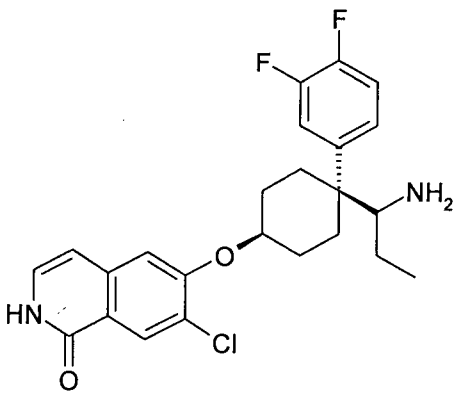
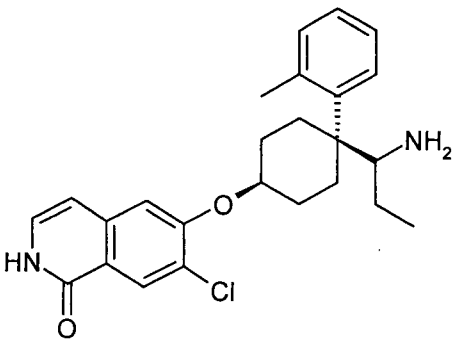
000208

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
55	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-piridin-2-il-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	412,2	1,77	13
56	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	447,1	1,84	12

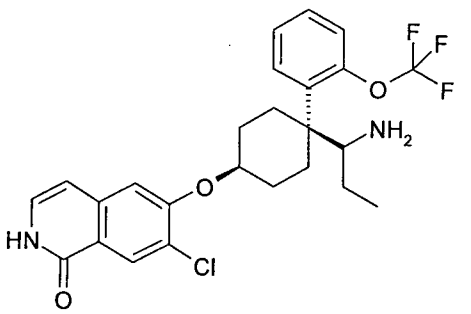
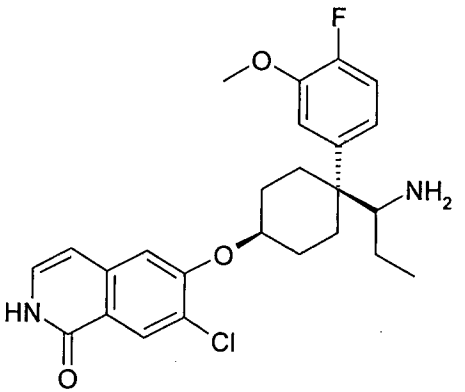
000009

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
57	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	443,1	1,89	12
58	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	447,1	1,86	12

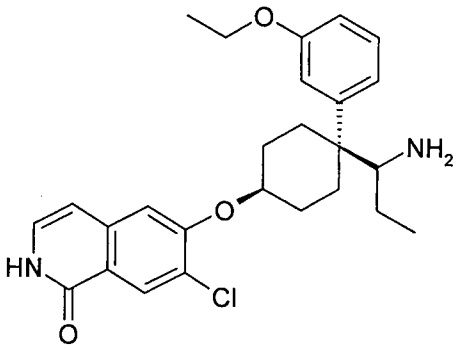
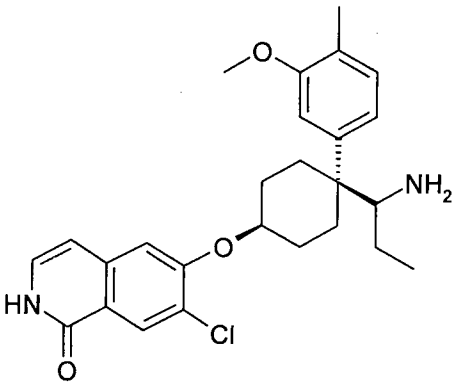
000210

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
59	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	447,1	1,87	12
60	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-o-tolil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,1	1,82	12

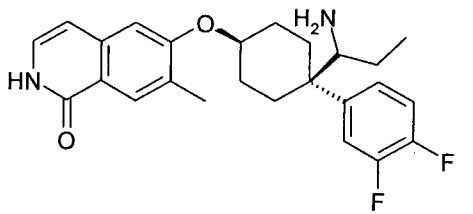
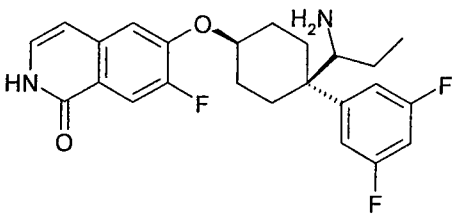
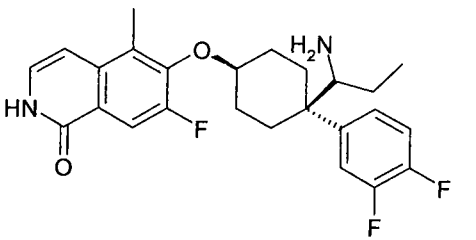
000311

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
61	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	495,2	1,97	12
62	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	459,3	1,28	16

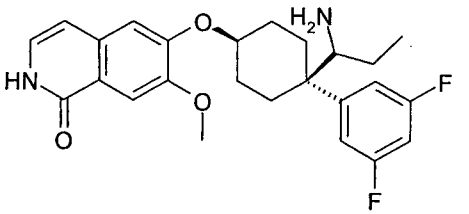
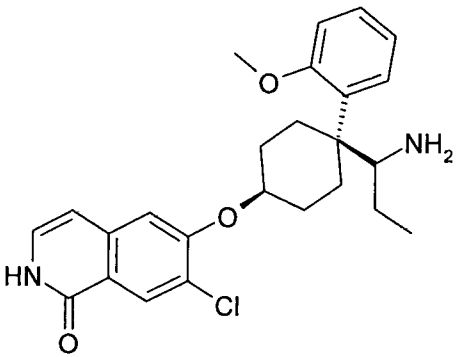
0053212

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
63	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-etoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	455,3	1,24	16
64	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi-4-metil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	438,2 (M+H⁺-NH_3)	3,69	3

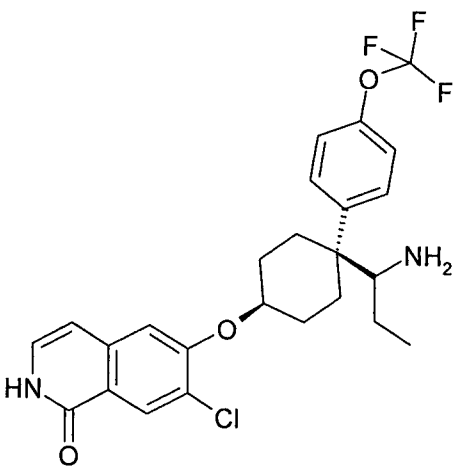
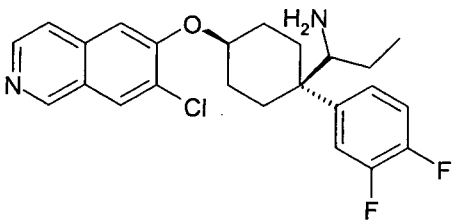
C00313

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
65	52		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	427,2	1,38	10
66	50		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona	431,2	1,36	10
67	51		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona	445,3	0,98	11

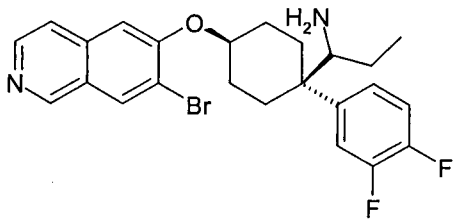
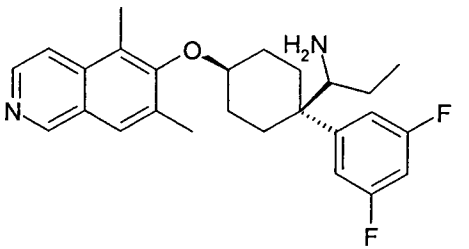
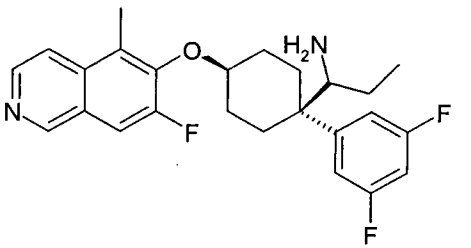
000314

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
68	54		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona	443,3	0,96	11
69	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H isoquinolin-1-ona	441,2	1,88	13

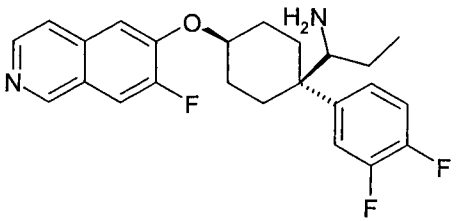
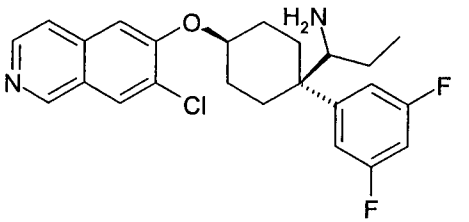
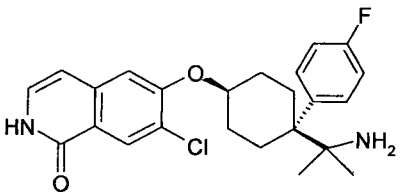
000315

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
70	**10**		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	495,2	2,32	14
71	7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina		cis-1-[4-(7-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina	431,3	2,28	2

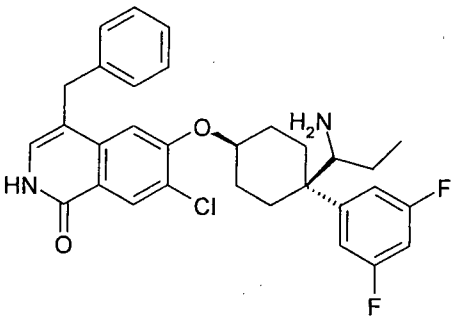
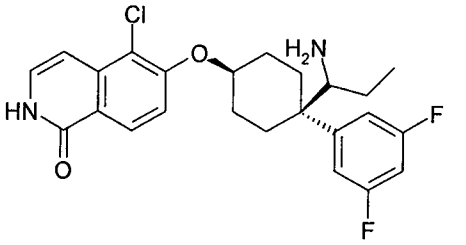
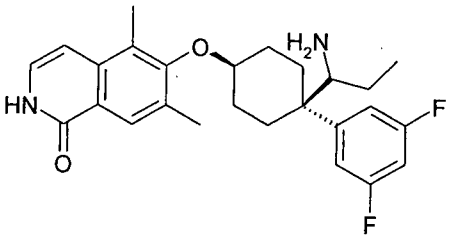
000316

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
72	**46**		cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina	475,3	2,34	2
73	**44**		cis-1-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-4-(5,7-dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	425,3	0,87	11
74	**43**		cis-1-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	429,3	1,30	10

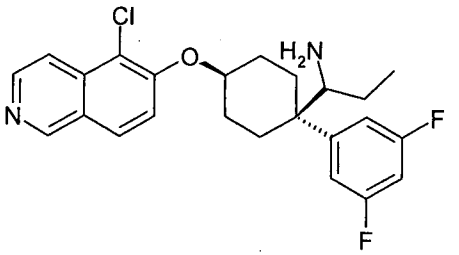
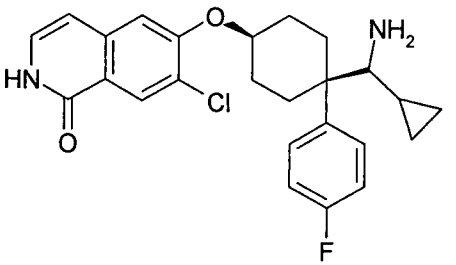
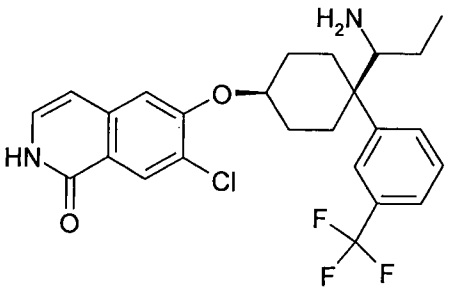
000317

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
75	45		cis-1-[1-(3,4-Difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	415,3	2,24	2
76	7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina		cis-1-[4-(7-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina	431,1	1,20	10
77	10		cis-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	431,3	0,70	15

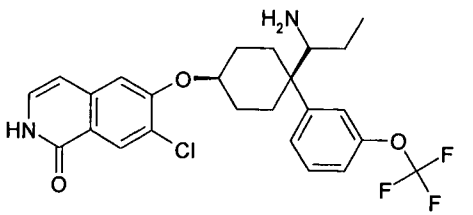
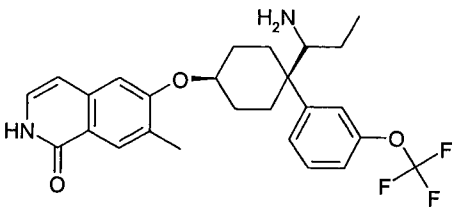
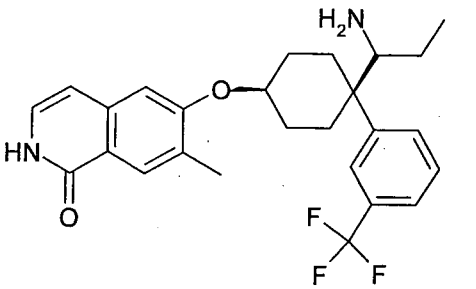
C003518

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
78	55		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	537,2	1,50	10
79	49		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-5-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	447,2	1,33	10
80	53		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona	441,3	3,24	6

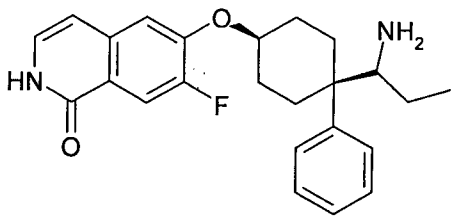
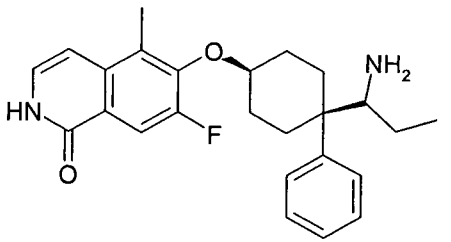
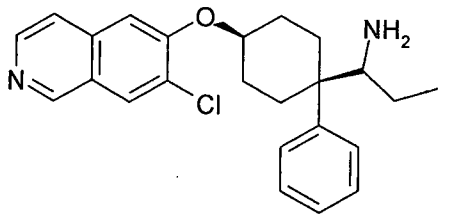
000319

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
81	5-Cloro-6-fluoro-isoquinolina		cis-1-[4-(5-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina	431,1	1,21	10
82	10		cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	441,2	1,86	13
83	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	479,1	3,26	3

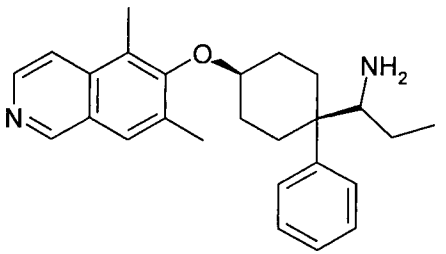
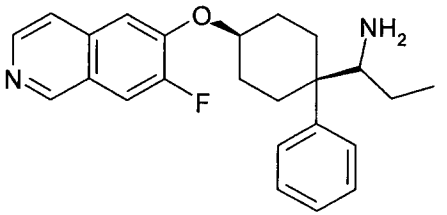
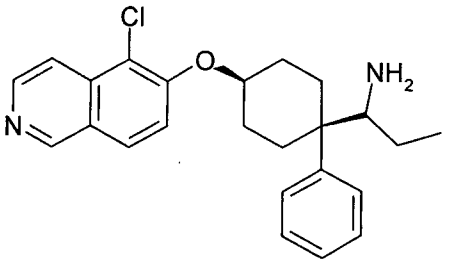
000320

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
84	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	495,1	1,97	12
85	52		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluoro-metoxi-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	475,3	1,36	16
86	52		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	459,2	1,32	16

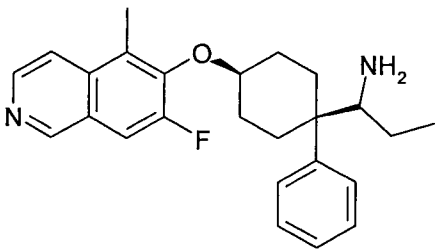
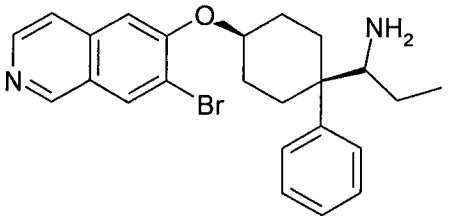
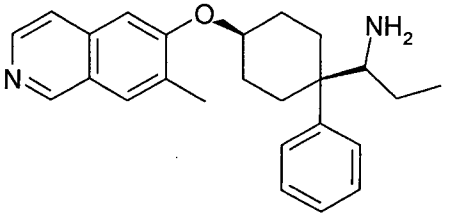
000321

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
87	**50**		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona	395,2	1,37	10
88	**51**		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona	409,3	0,96	11
89	**7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina**		cis-1-[4-(7-Cloro-iso-quinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	395,2	1,20	10

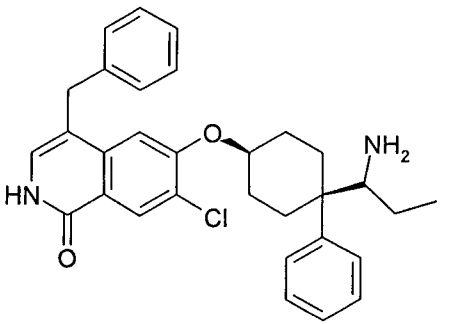
000322

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
90	44		cis-1-[4-(5,7-Dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	389,3	0,86	11
91	45		cis-1-[4-(7-Fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	379,2	1,16	10
92	5-Cloro-6-fluoro-isoquinolina		cis-1-[4-(5-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	395,2	1,18	10

000323

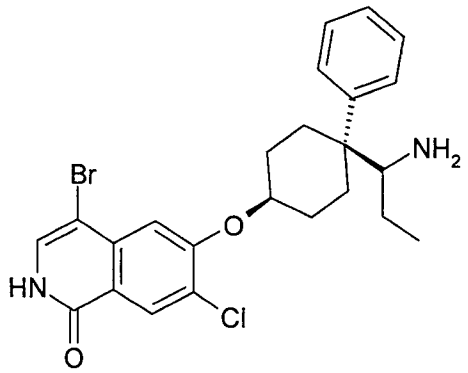
Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
93	**43**		cis-1-[4-(7-Fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	393,2	1,20	10
94	**46**		cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	439,1	1,19	10
95	**48**		cis-1-[4-(7-Metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	375,3	1,22	10

000324

Ej.Nº	Isoquinolina	Estructura	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
96	**55**		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	501,3	1,50	10

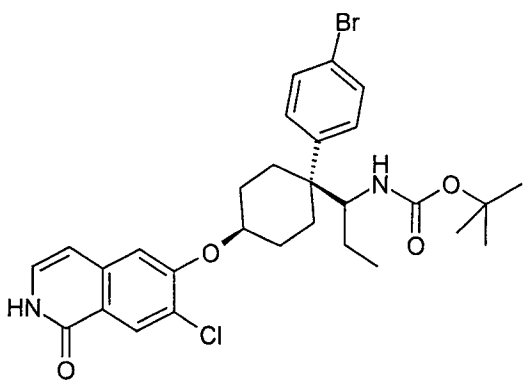
000325

Ejemplo 33: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



Se disolvieron 100 mg del Ejemplo 3 en 3 mL de cloroformo. Se añadieron 100 µL de trietilamina y 268 µL de una solución 1 M de bromo en cloroformo. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la conversión se completó. La mezcla se inactivó mediante la adición de 11 mL de una solución sat. de tiosulfato sódico. Se añadieron 5 mL de una solución 2 N de hidróxido sódico y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano:isopropanol (3:1). La capa orgánica combinada se lavó con NaOH 2 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La mezcla se purificó por HPLC y el producto obtenido se disolvió en 1 mL de isopropanol:HCl 1 N y se calentó en un horno microondas durante 20 minutos a 100ºC. La mezcla se evaporó a sequedad, se recogió en agua y se liofilizó para dar 29 mg del producto deseado en forma del hidrocloruro. R_t = 2,77 min (Método 1). Masa detectada: 491,1 ($M+H^+$).

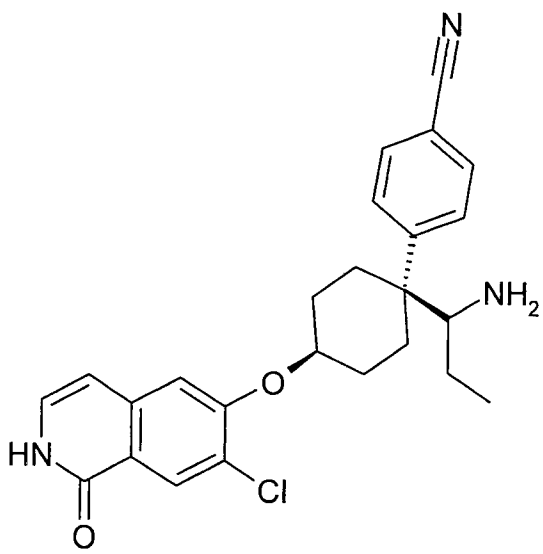
Éster terc-butílico del ácido cis-{1-[1-(4-bromo-fenil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propil}-carbámico (81)



Se disolvieron 1,11 g del Ejemplo 6 en 100 mL de diclorometano seco. Se añadieron 1,2 mL de trietilamina y 1,44 g de dicarbonato de di-terc-butilo. Después de que se completara la conversión, la mezcla se extrajo con una solución 1 N de

hidróxido sódico, ácido clorhídrico 0,2 N, agua y salmuera, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por filtración en gel de sílice para dar 886 mg del producto deseado. R_t = 4,00 min (Método 1). Masa detectada: 533,0 (M+H-isobuteno$^+$).

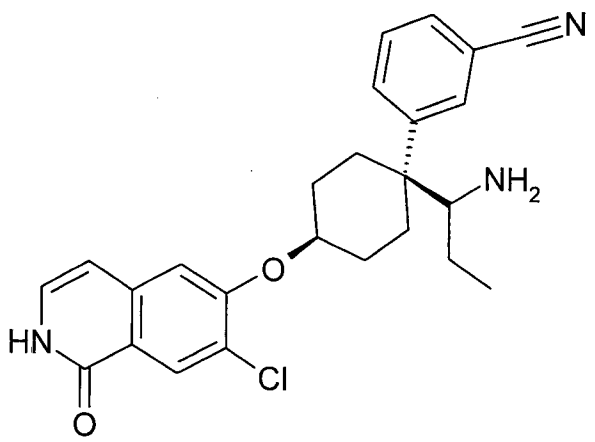
Ejemplo 97: cis-4-[1-(1-Amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-benzonitrilo



Se disolvieron 200 mg de 81 en 10 mL de dimetilformamida desgasificada y se añadieron 50 mg de cianuro de cinc y 18 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó en un horno microondas durante 30 minutos a 150ºC. La mezcla se diluyó con metil terc-butil éter y se filtró sobre Celite. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y posteriormente se recogió en 2 mL de isopropanol y 2 mL de ácido clorhídrico 1 N y se calentó en un horno microondas a 100ºC durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se liofilizó. El residuo se recogió en agua y se liofilizó de nuevo para dar 65 mg del producto deseado en forma del hidrocloruro.

R_t = 2,55 min (Método 2). Masa detectada: 436,2 (M+H$^+$).

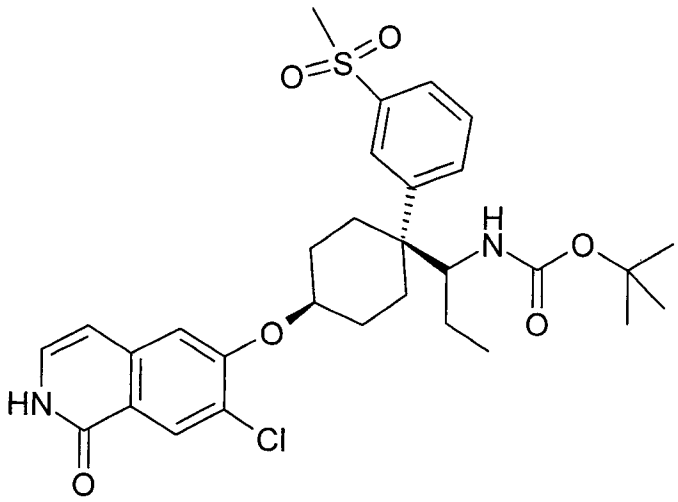
Ejemplo 98: cis-3-[1-(1-Amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]benzonitrilo



El Ejemplo 98 puede obtenerse siguiendo una secuencia de reacción similar a la usada para la síntesis del Ejemplo 97, partiendo del Ejemplo 16, R_t = 2,98 min (Método 3). Masa detectada: 436,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 99: 6-[cis-4-(1-Amino-propil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

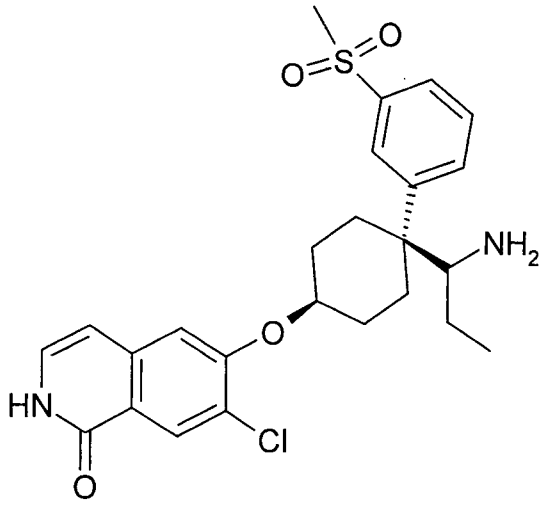
a) Éster terc-butílico del ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexil]-propil-carbámico (82)



Se disolvieron 330 mg (559 µmol) de éster terc-butílico del ácido cis-{1-[1-(3-bromo-fenil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propil}-carbámico (obtenido a partir del Ejemplo 29 como se ha descrito para la síntesis de 81), 213 mg (1,1 mmol) de CuI y 114 mg (1,1 mmol) de sal sódica del ácido metanosulfínico en 10 mL de NMP anhidro. La mezcla se agitó a 150°C durante 1 h con irradiación de microondas, después se vertió en 100 mL de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces usando cada vez 30 mL de

acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó cinco veces usando cada vez 20 mL de agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo produjo 143 mg de 82 en forma de un aceite viscoso. R_f (acetato de etilo): 0,33

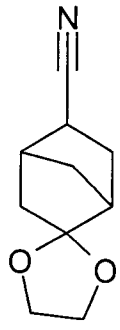
b) Ejemplo 99: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



Se disolvieron 140 mg (238 µmol) de éster terc-butílico del ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexil]-propil-carbámico (82) en 3 mL de isopropanol y se añadieron 3 mL de una solución acuosa 2 N de HCl. La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, se diluyó con 30 mL de agua y se liofilizó para producir 120 mg del Ejemplo 99 en forma de su hidrocloruro en forma de un sólido amorfo. R_t = 0,66 min (Método 18). Masa detectada: 489,2 ($M+H^+$)

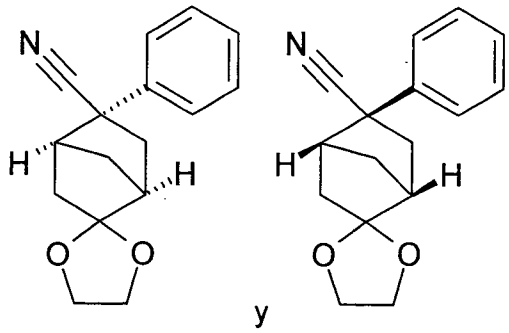
Ejemplo 100: 6-[(1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 5-Oxo-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo etileno cetal (83)



Se mezclaron 9,0 g (71 mmol) de 2-ciclopen-1-ona etileno cetal, 11,4 g (214 mmol) de acrilonitrilo y 150 mg (1,4 mmol) de hidroquinona y la mezcla se calentó a 150°C durante 1 h con irradiación de microondas. El exceso de acrilonitrilo se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió usando 150 mL de éter dietílico. Esta solución se lavó tres veces usando cada vez 50 mL de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en 200 mL de ciclohexano y 100 mL de éter dietílico, se lavó tres veces usando 50 mL de una solución acuosa 0,1 N de NaOH y dos veces usando 100 mL de una solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó para producir 7,3 g de 83 en forma de un aceite incoloro.

b) (1S,2S,4S)-5-Oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo etileno cetal y **(1R,2R,4R)-5-Oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo etileno cetal** (**84** y **85**)



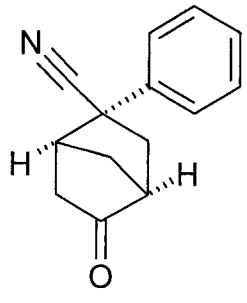
y

Se disolvieron 7,5 g (42 mmol) de 5-oxo-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo etileno cetal (83) y 4,4 g (46 mmol) de fluorobenceno en 10 mL de tolueno anhidro. La mezcla se agitó a 65°C durante 20 h, después se vertió en 300 mL de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces usando cada vez 100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se secó usando $MgSO_4$ y se evaporó. La cromatografía sobre fase inversa (acetonitrilo/agua) produjo 3,4 g de la mezcla racémica en forma de un solo diastereómero en forma de un aceite incoloro.

La cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm) usando 5:1:1 de n-heptano:2-propanol:metanol produjo 1,4 g de 84 (R_t = 7,4 min) y 1,4 g de 85 (R_t = 9,3 min). R_t = 1,44 min (Método 5). Masa detectada: 256,3 ($M+H^+$)

La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

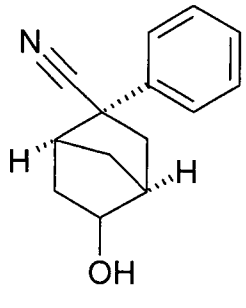
c) (1S,2S,4S)-5-Oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (86)



Se disolvieron 1,3 g de (1S,2S,4S)-5-oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo etileno cetal (84) en una mezcla de 30 mL de THF y 30 mL de una solución acuosa al 5% de HCl y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla se diluyó usando 100 mL de una solución acuosa saturada de NaCl y 100 mL de acetato de etilo. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo dos veces usando cada vez 50 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se secó usando $MgSO_4$ y se evaporó para dar 1,2 g de (86) en forma de un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = +5,6° (c = 0,013 en metanol), R_t = 1,27 min (Método 5).

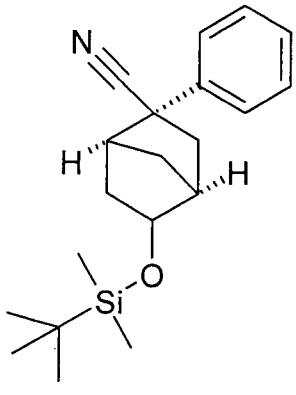
d) (1S,2S,4S)-5-Hidroxi-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (87)



Se disolvieron 0,9 g (4,3 mmol) de (1S,2S,4S)-5-oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (86) usando 20 mL de etanol y se añadieron 161 mg (4,3 mmol) de $NaBH_4$ a -70°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron 100 mL de una solución acuosa saturada de NaCl y el valor del pH se ajustó a 2-3 usando una solución acuosa de HCl. La mezcla se extrajo tres veces usando cada vez 50 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se

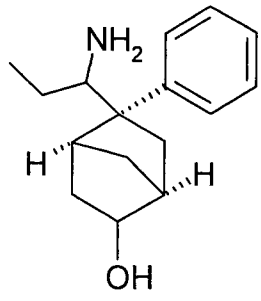
secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para producir 0,9 g de (87) en forma de un solo diastereómero en forma de un aceite incoloro. R_t = 0,76 min (Método 18). Masa detectada: 214,1 ($M+H^+$)

e) (1S,2S,4S)-5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (88)



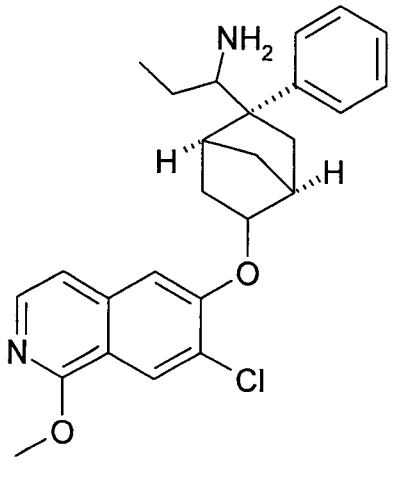
Se disolvieron 0,9 g (4,2 mmol) de (1S,2S,4S)-5-hidroxi-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (87) y 1,1 g (10,6 mmol) de 2,6-lutidina en 40 mL de diclorometano. Se añadieron 1,3 g (5,1 mmol) de trifluormetanosulfonato de terc-butildimetilsililo a -10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Después, se añadieron 500 mg más de 2,6-lutidina y 600 mg de trifluormetanosulfonato de terc-butildimetilsililo a -10°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después, se añadieron 1,1 g más de 2,6-lutidina y 1,3 g de trifluormetanosulfonato de terc-butildimetilsililo a -10°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se evaporó, el residuo se disolvió usando 100 mL de acetato de etilo y se lavó tres veces usando cada vez 50 mL de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3, tres veces usando cada vez 50 mL de una solución acuosa 0,5 N de HCl y finalmente usando 50 mL de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3. La capa orgánica se secó usando una mezcla de $MgSO_4$ y K_2CO_3, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 1:2 de acetato de etilo/n-heptano produjo 970 mg de (88) en forma de un aceite incoloro. R_f (1:2 de acetato de etilo/n-heptano) = 0,8, R_t = 1,32 min (Método 18).

f) (1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (89)



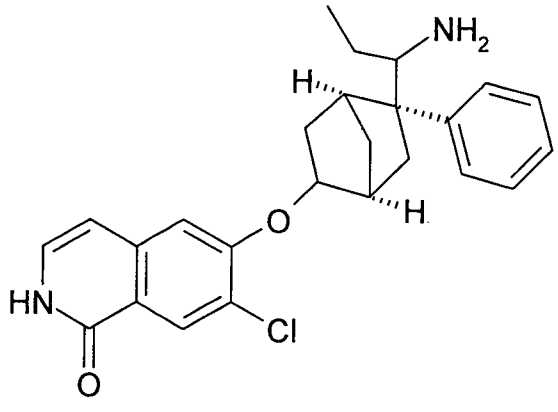
Se disolvieron 930 mg (2,8 mmol) de (1S,2S,4S)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (88) en 10 mL de tolueno anhidro. Después, se añadieron 5,7 mL de una solución 1 M de bromuro de etilmagnesio en THF y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Después, la mezcla se trató con 3 mL de etanol y se evaporó. El residuo se disolvió en 20 mL de etanol y se añadieron 215 mg (5,7 mmol) de $NaBH_4$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se evaporó. El residuo se disolvió usando 100 mL de agua y el valor del pH se ajustó a 3 usando una solución acuosa de HCl para retirar el exceso de $NaBH_4$ y después se ajustó a un valor de pH = 12 usando una solución acuosa saturada de Na_2CO_3. La mezcla se extrajo tres veces usando cada vez 30 mL de t-butil metil éter. Después, la capa orgánica se extrajo dos veces usando cada vez 20 mL de una solución acuosa 1 N de HCl y la capa acuosa se ajustó a un valor de pH >11 usando una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo tres veces usando cada vez 30 mL de t-butil metil éter. La capa orgánica se secó usando $MgSO_4$ y se evaporó, produciendo 200 mg del producto deseado 89, usado sin purificación adicional. R_t = 0,58 min (Método 18).

g) 1-[(1S,2S,4S)-5-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-2-fenil-biciclo[2.2.1]-hept-2-il]-propilamina (90)



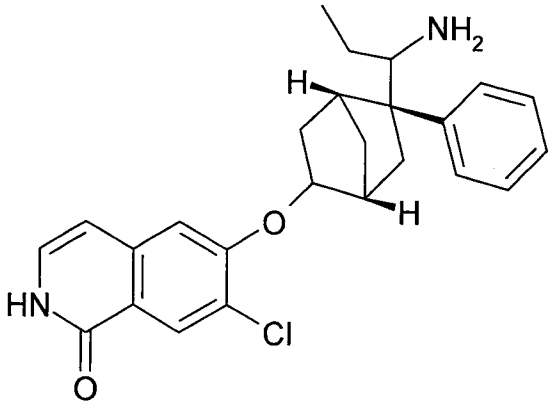
Se disolvieron 200 mg (0,82 mmol) de (1S,4S,5S)-5-(1-amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (89) en 5 mL de dimetilacetamida anhidra. Después, se añadieron 39 mg (1,63 mmol) de NaH, seguido de la adición de 173 mg (0,82 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se añadieron 50 mL de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo tres veces usando cada vez 30 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se secó usando $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se purificó usando cromatografía sobre fase inversa (acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron hasta alcanzar la mitad de su volumen original, se añadieron 10 mL de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y la mezcla se extrajo tres veces usando cada vez 20 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo 34 mg del producto deseado 90. R_t = 0,86 min (Método 18). Masa detectada: 437,3 ($M+H^+$)

h) 6-[(1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 100)



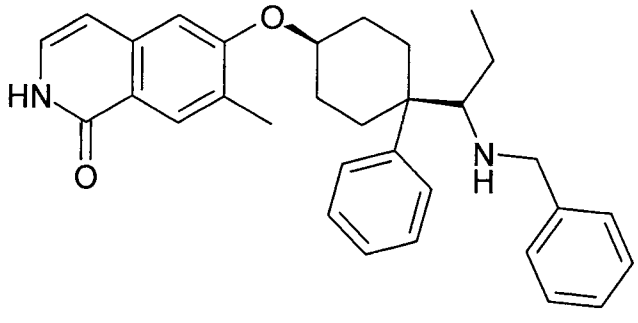
Se disolvieron 35 mg de 1-[(1S,2S,4S)-5-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-2-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-propilamina (90) usando 1 mL de 2-propanol y 1 mL de una solución acuosa 1 N de HCl. La mezcla se calentó a 100°C durante 1 h con irradiación de microondas. Después, se añadieron 20 mL de agua y la mezcla se liofilizó. El residuo se trató de nuevo una vez más con 20 mL de agua y se liofilizó para producir 34 mg del producto deseado en forma de su hidrocloruro. R_t = 0,75 min (Método 18). Masa detectada: 423,2 ($M+H^+$)

Ejemplo 101: 6-[(1R,4R,5R)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



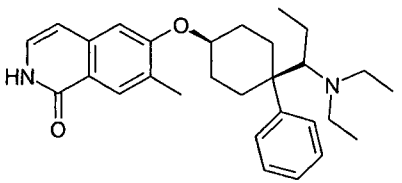
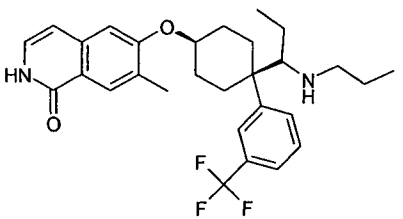
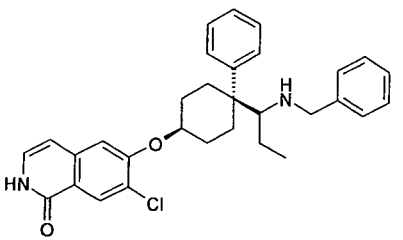
El Ejemplo 101 se ha sintetizado en forma de su hidrocloruro de forma análoga a la síntesis del ejemplo 100 partiendo de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) y (1R,2R,4R)-5-oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo etileno cetal (85). R_t = 0,75 min (Método 18). Masa detectada: 423,2 ($M+H^+$)

Ejemplo 102: cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

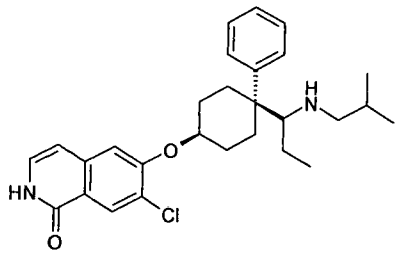
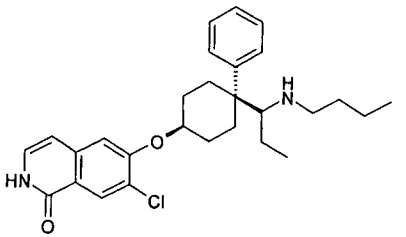
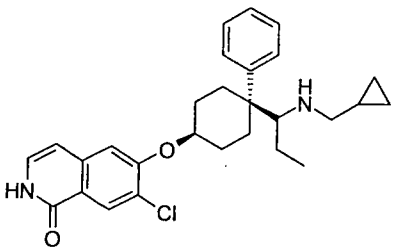


Se disolvieron 60 mg del Ejemplo 11 en 850 µL de metanol, después se añadieron 39 µL de trietilamina, 80 µL de ácido acético, 50 mg de tamices moleculares en polvo y 43 µL de benzaldehído y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h. Se añadió una solución de 26 mg de cianoborohidruro sódico en 200 µL de metanol y la mezcla se agitó a 40ºC durante 5 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 50 mL de diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó y el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua) para producir 27 mg del producto deseado en forma de sal del ácido trifluoroacético. R_t = 2,94 min (Método 2). Masa detectada: 481,4 ($M+H^+$).

Los siguientes ejemplos se obtuvieron de una manera similar a la descrita para el ejemplo 102, usando las isoquinolinas y aldehídos respectivos como materiales de partida:

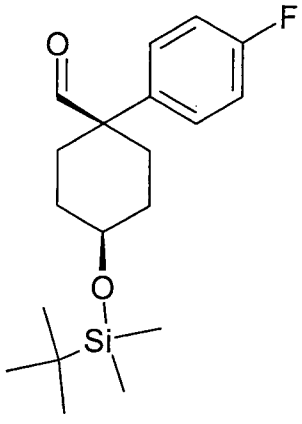
Ej. Nº	Producto	Producto de partida	Aldehído	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
103		Ej. 11	acetaldehído	cis-6-[4-(1-Dietilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	447,4	2,73	2
104		Ej. 86	Propanal	cis-7-Metil-6-[4-(1-propilamino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	501,2	1,50	10
105		Ej. 3	Benz aldehído	cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	501,3	1,47	10

000337

Ej. Nº	Producto	Producto de partida	Aldehído	Nombre químico	[M+H⁺]	T_R/ [min]	Método
106		Ej. 3	Iso-butiraldehído	cis-7-Cloro-6-[4-(1-isobutilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	467,3	1,45	10
107		Ej. 3	butanal	cis-6-[4-(1-Butilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	501,3	1,46	10
108		Ej. 3	Ciclopropil carboxaldehído	cis-7-Cloro-6-{4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-fenil-ciclohexiloxi}-2H-isoquinolin-1-ona	465,3	1,43	10

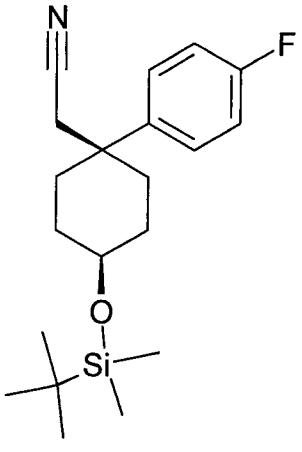
000338

cis-4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbaldehído (91)



A una solución de 9,74 g (29,2 mmol) de cis-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-carbonitrilo (78) en 290 mL de diclorometano a -70ºC se le añadieron durante un periodo de 20 min 73 mL (73 mmol) de una solución de hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano (1 M). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -70ºC, antes de que se añadieran 250 mL de una solución acuosa al 10% de tartrato de sodio y potasio y el sistema bifásico resultante se agitó vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron 200 mL de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 150 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 8,38 g del producto deseado. R_t = 1,09 min (Método 17). Masa detectada: 337,2 ($M+H^+$).

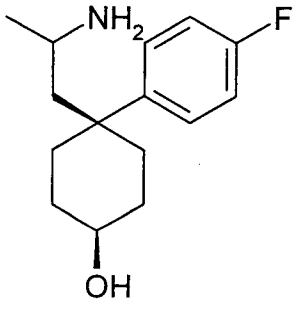
cis-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-acetonitrilo (92)



A una solución enfriada con hielo de 6,60 g (19,6 mmol) de cis-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbaldehído (91) en 50 mL de metanol seco se le añadieron en porciones 1,48 g (39,2 mmol) de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0ºC y después durante 16 h a temperatura ambiente, antes de inactivarse mediante la adición de 70 mL de agua. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 mL cada vez). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

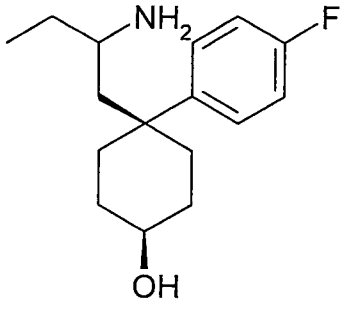
El alcohol resultante (6,17 g en bruto) se disolvió en 50 mL de diclorometano seco y se enfrió a 0ºC. Se añadieron 2,56 mL (1,84 g, 18,2 mmol) de trietilamina y la mezcla se agitó durante 5 min. Después, se añadieron gota a gota 3,53 mL (5,22 g, 45,6 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la solución se agitó durante 2,5 h a 0ºC. La mezcla de reacción se trató con 50 mL de agua y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 mL de diclorometano. La fase orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 5,20 g del mesilato deseado, que se disolvió en 200 mL de dimetilformamida seca y se trató con 4,06 g (62,4 mmol) de cianuro potásico y 6,60 g (25,0 mmol) de 18-corona-6. La solución de color naranja se calentó a 155ºC durante 36 h y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente antes de verterse sobre 200 mL de una mezcla de agua y hielo. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 1,22 g del producto deseado 92. R_t = 1,04 min (Método 17). Masa detectada: 348,2 ($M+H^+$).

cis-4-(2-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (93)



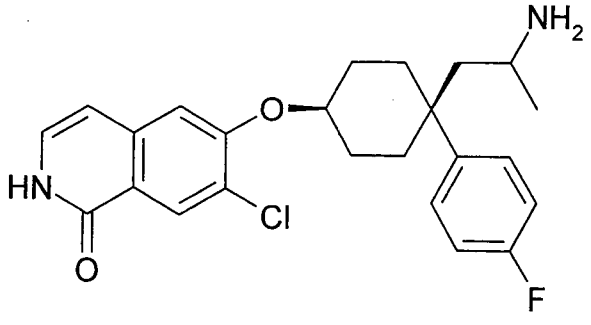
En una atmósfera de argón, se disolvieron 260 mg (0,75 mmol) de cis-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-acetonitrilo (92) en 5 mL de tolueno absoluto. Después, se añadieron gota a gota 500 µL de bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 3 mL de metanol seco. Después de un periodo de 10 min, se añadieron 28,3 mg (1,45 mmol) de borohidruro sódico y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con éter dietílico (100 mL cada vez). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 80 mL y se añadieron 50 mL de ácido clorhídrico acuoso 2 N. El sistema bifásico se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 h. Las fases se separaron y la capa acuosa se ajustó a un valor de pH de 12 mediante la adición de una solución 5 N de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con una mezcla 3:1 de diclorometano y 2-propanol (80 mL cada vez). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron para dar 92 mg del producto deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa. R_t = 0,64 min (Método 18). Masa detectada: 252,2 ($M+H^+$).

cis-4-(2-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (94)



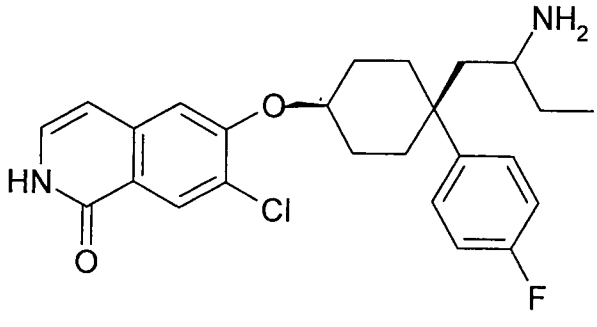
Se prepararon 355 mg de cis-4-(2-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (94) de forma análoga a la preparación de cis-4-(2-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (93), partiendo de 500 mg (1,44 mmol) de cis-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-acetonitrilo (92), 960 µL (2,88 mmol) de bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico) y 54,4 mg (2,88 mmol) de borohidruro sódico. R_t = 0,66 min (Método 18). Masa detectada: 266,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 109: cis-6-[4-(2-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



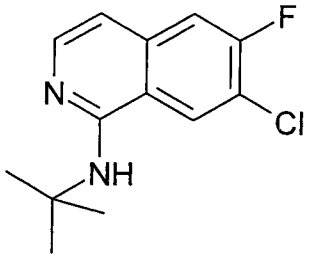
El Ejemplo 109 se sintetizó usando la secuencia de reacción que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 1. Se usaron 90 mg de cis-4-(2-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (93) y 79,6 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) para dar 35 mg del Ejemplo 109 en forma del hidrocloruro. R_t = 1,31 min (Método 16). Masa detectada: 429,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 110: cis-6-[4-(2-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



El Ejemplo 110 se obtuvo en forma del hidrocloruro siguiendo la secuencia de reacción que se usó para la síntesis del Ejemplo 109, partiendo de cis-4-(2-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (94) y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10). R_t = 1,45 min (Método 16). Masa detectada: 443,2 ($M+H^+$).

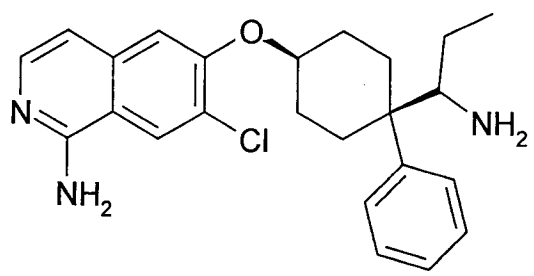
terc-Butil-(7-cloro-6-fluoro-isoquinolin-1-il)-amina (95)



Una solución de 5,0 g (25,3 mmol) de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (9) en 120 mL de benzotrifluoruro se trató con 15,9 mL (11,1 g, 152

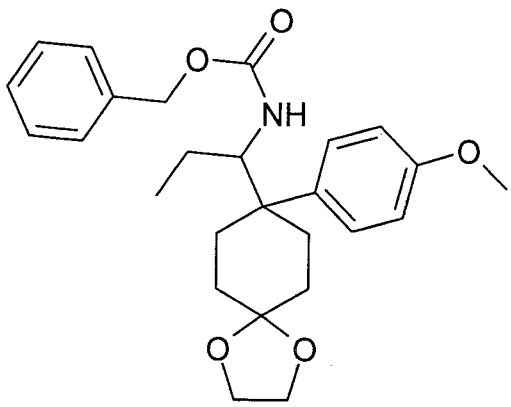
mmol) de terc-butilamina y se enfrió a 0ºC. Después, se añadieron en porciones 17,3 g (53,1 mmol) de anhídrido p-toluenosulfónico con control de la temperatura (<10ºC). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, antes de enfriarse a 0ºC, y se añadieron 8,0 mL más (76,1 mmol) de terc-butilamina y 8,26 g (25,3 mmol) de anhídrido p-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, después se concentró y se repartió entre 120 mL de agua y 150 mL de diclorometano. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó ocho veces con hidróxido sódico acuoso 3 N para extraer el exceso de ácido p-toluenosulfónico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar 277 mg del producto puro deseado (95) y 714 mg del producto ligeramente contaminado con ácido p-toluenosulfónico. R_t = 2,35 min (Método 2). Masa detectada: 253,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 111: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina



Se obtuvieron 58 mg del Ejemplo 111 siguiendo una secuencia de reacción con acoplamiento mediado por NaH y desprotección ácida en el microondas similar a la usada para la síntesis del Ejemplo 1, partiendo de 102 mg (0,44 mmol) de cis-4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexanol (6) y 100 mg (0,40 mmol) de terc-butil-(7-cloro-6-fluoro-isoquinolin-1-il)-amina (95). R_t = 0,84 min (Método 11). Masa detectada: 410,3 ($M+H^+$).

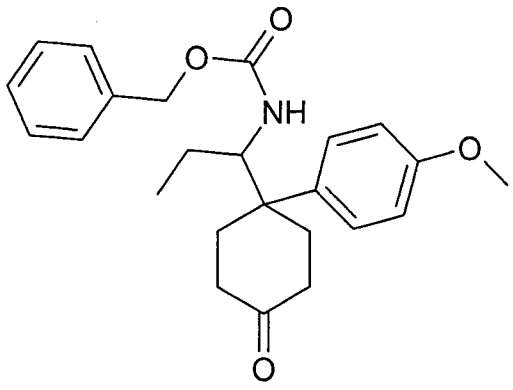
Éster bencílico del ácido {1-[8-(4-metoxi-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-propil}-carbámico (96)



Se disolvieron 5,0 g (18,3 mmol) de 8-(4-metoxi-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (sintetizado a partir de 1-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo de una manera similar a la descrita para 15) en 20 mL de tolueno absoluto. Después, se añadieron gota a gota 12,2 mL (36,6 mmol) de cloruro de etilmagnesio (3 M en THF) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h. Después de enfriar a -15°C, se añadieron 10 mL de metanol seco. Después de un periodo de 10 min, se añadieron en porciones 1,37 g (36,3 mmol) de borohidruro sódico a 0°C y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (100 mL) y se extrajo tres veces con éter dietílico (150 mL cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó.

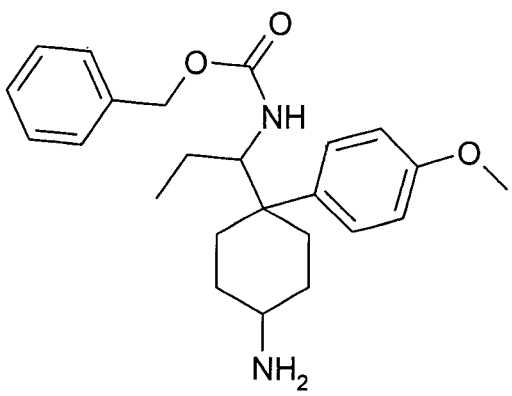
La amina en bruto (4,90 g) se disolvió en 55 mL de diclorometano seco, se enfrió a -78°C y se añadieron 2,46 mL (1,79 g, 17,6 mmol) de trietilamina y 2,71 mL (2,74 g, 16,0 mmol) de cloroformiato de bencilo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, se añadieron 100 mL de agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto (96), que se usó directamente en la siguiente etapa. R_t = 1,09 min (Método 18). Masa detectada: 440,4 ($M+H^+$).

Éster bencílico del ácido {1-[1-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-ciclohexil]-propil}-carbámico (97)



Se disolvieron 534 mg de éster bencílico del ácido {1-[8-(4-metoxi-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-propil}-carbámico (96) en 1 mL de una mezcla 2:1 de acetona y ácido clorhídrico acuoso 6 N. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se añadió gota a gota a 150 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano (100 mL cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar la cetona 97. R_t = 1,58 min (Método 19). Masa detectada: 396,3 ($M+H^+$).

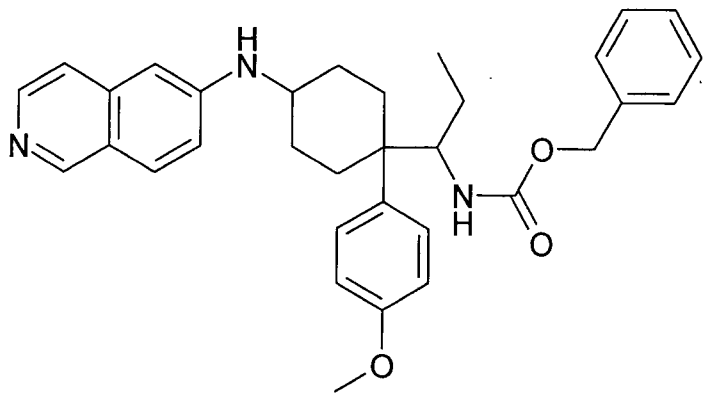
Éster bencílico del ácido {1-[4-amino-1-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-propil}-carbámico (98)



Se disolvieron 200 mg (0,51 mmol) de la cetona (97) en 1,5 mL de metanol absoluto, después se añadieron 390 mg (5,06 mmol) de acetato amónico y 31,8 mg (0,51 mmol) de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

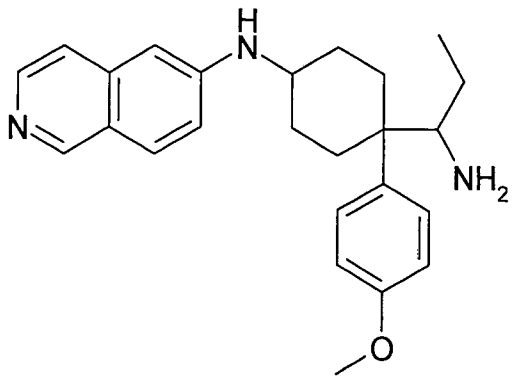
La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en 50 mL de hidróxido sódico acuoso 1 N y se extrajo dos veces con 100 mL de diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 150 mg del compuesto del título 98 con una pureza suficiente para usarse directamente en la siguiente etapa. R_t = 1,18 min (Método 19). Masa detectada: 397,3 ($M+H^+$).

Éster bencílico del ácido {1-[4-(isoquinolin-6-ilamino)-1-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-propil}-carbámico (99)



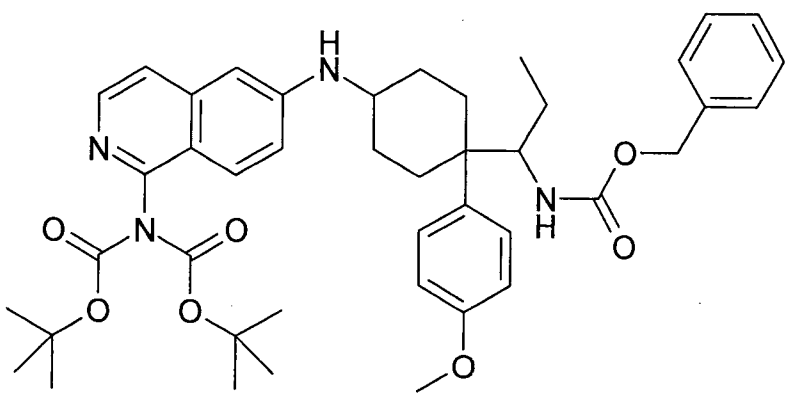
En 1 mL de tolueno absoluto se disolvieron 66,0 mg (0,32 mmol) de 6-bromo-isoquinolina, 151 mg (380 µmol) de éster bencílico del ácido {1-[4-amino-1-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-propil}-carbámico (98) y 155 mg (476 µmol) de carbonato de cesio. La solución se desgasificó dos veces, después se añadieron 2,14 mg (9,5 µmol) de acetato de paladio y 8,89 mg (14,3 µmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y la mezcla de reacción se calentó a 100°C hasta que pudo observarse la conversión completa. La mezcla se evaporó, después se disolvió de nuevo en 50 mL de diclorometano y se lavó dos veces con 50 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar 48 mg del producto puro deseado. R_t = 1,38 min (Método 19). Masa detectada: 524,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 112: [4-(1-Amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina



Se disolvieron 48 mg (91,7 μmol) de éster bencílico del ácido {1-[4-(Isoquinolin-6-ilamino)-1-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-propil}-carbámico (99) en 300 μL de metanol seco y se añadieron 9,7 μg de paladio sobre carbón activado (al 10%). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que la conversión se completó. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título. R_t = 0,89 min (Método 19). Masa detectada: 390,3 ($M+H^+$).

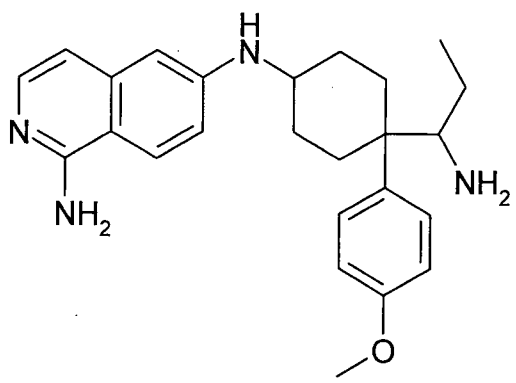
1-(Di-terc-butiloxicarbonil)-amino-[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina (100)



Se disolvieron 30 mg (83,5 μmol) de 1-(di-terc-butiloxicarbonil)-amino-isoquinolin-6-amina en 135 μL de metanol abs., después se añadieron 23 μL (16,9 mg, 167 μmol) de trietilamina, 47,7 μL (50,1 mg, 835 μmol) de ácido acético, 20 mg de tamices moleculares en polvo y 99 mg (250 μmol) de (97) y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h. Se añadió una solución de 15,7 mg (250 μmol) de cianoborohidruro sódico en 50 μL de metanol y la mezcla se agitó a 70°C durante 10 h. Después, se añadieron 50 mg más (125 μmol) de (97) seguido de una porción de 15,7 mg (250 μmol) de cianoborohidruro sódico en 50 μL de metanol y la mezcla

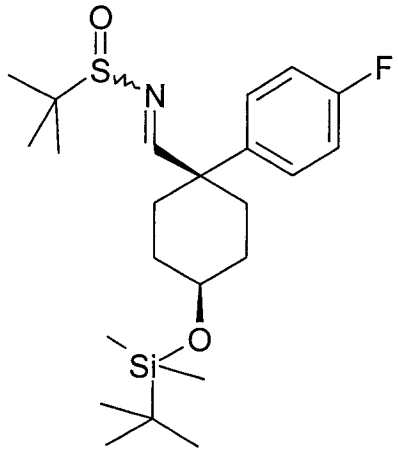
se dejó en agitación durante 1 h a 70°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 50 mL de diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo de nuevo tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó y el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua) para producir 5 mg del producto deseado en forma de sal del ácido trifluoroacético. R_t = 1,65 min (Método 19). Masa detectada: 739,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 113: 1-Amino-[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina



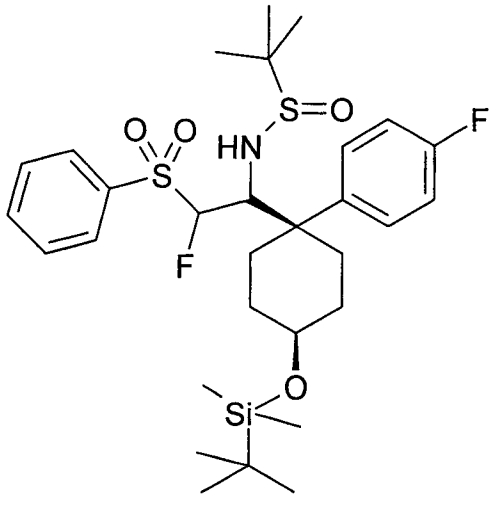
Se disolvieron 5 mg (6,77 µmol) de 1-(di-terc-butiloxicarbonil)-amino-[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina (100) en 500 µL de metanol seco y se añadieron 5,0 mg de paladio sobre carbón activado (al 10%) se. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que la conversión se completó. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo sólido se trató con 500 µL de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente hasta que podía observarse la desprotección completa. La mezcla de reacción se evaporó, se añadió agua y la mezcla se liofilizó. El residuo se recogió en agua y se liofilizó de nuevo para dar 1,2 mg del producto deseado en forma del hidrocloruro. Rt = 0,98 min (Método 19). Masa detectada: 405,3 ($M+H^+$).

1-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-metilidenoamida del ácido cis-2-metil-propano-2-sulfínico (101)



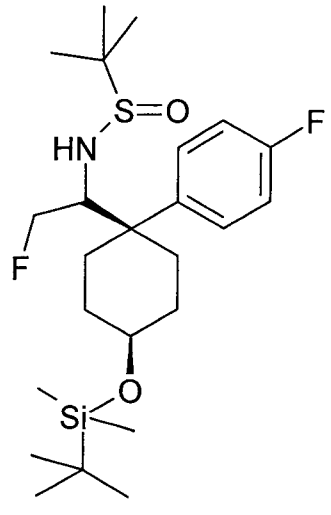
A una solución de 3,0 g (8,92 mmol) de cis-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbaldehído (91) en 26 mL de tetrahidrofurano se le añadieron 1,19 g (9,81 mmol) de 2-metil-2-propanosulfinamida y 4,31 mL (4,69 g, 13,4 mmol) de etóxido de titanio (IV). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a la temperatura de reflujo, antes de tratarse con 30 mL de agua. La suspensión resultante se filtró a través de celite. La torta de filtro se aclaró con 200 mL de acetato de etilo y 60 mL de agua. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0% → 100% en heptano) para producir 1,64 g del compuesto del título (101). R_t = 1,15 min (Método 17). Masa detectada: 440,2 ($M+H^+$).

{2-Bencenosulfonil-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2-fluoro-etil}-amida del ácido cis-2-metil-propano-2-sulfínico (102)



Una solución de 1,75 g (3,98 mmol) de 1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-metilidenoamida del ácido cis-2-metil-propano-2-sulfínico (101) y 693 mg (3,98 mmol) de fluorometil-fenil-sulfona en 40 mL de tetrahidrofurano seco se enfrió a -78°C y se añadieron 4,17 mL (4,17 mmol) de una solución 1 M de litio bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 1 h a -78°C antes de inactivarse mediante la adición de una solución acuosa saturada 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 al vacío para dar 2,45 g del compuesto del título en bruto (102) en forma de una mezcla diastereomérica. R_t = 3,31 min (Método 12). Masa detectada: 614,3 ($M+H^+$)

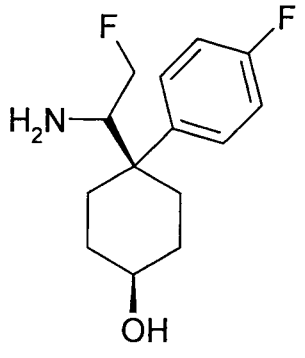
{1-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2-fluoro-etil}-amida del ácido cis-2-metil-propano-2-sulfínico (103)



Se disolvieron 1,70 g (2,77 mmol) de {2-bencenosulfonil-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2-fluoro-etil}-amida del ácido cis-2-metil-propano-2-sulfínico (102) en 30 mL de metanol seco y se añadieron 1,57 g (11,1 mmol) de fosfato sódico dibásico. La suspensión se enfrió a -20°C y se trató con 2,48 g de amalgama de mercurio sódica (mercurio al 5%). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 16 h y se añadieron 620 mg más de amalgama sódica. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, la solución se decantó 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 al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0% → 100% en heptano) produjo 300 mg del

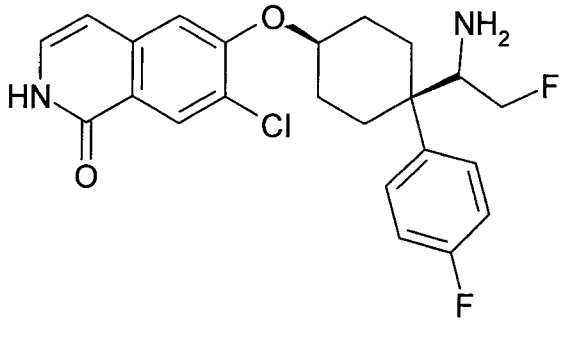
compuesto del título (103). R_t = 1,07 min (Método 17). Masa detectada: 474,4 ($M+H^+$).

cis-4-(1-Amino-2-fluoro-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (104)



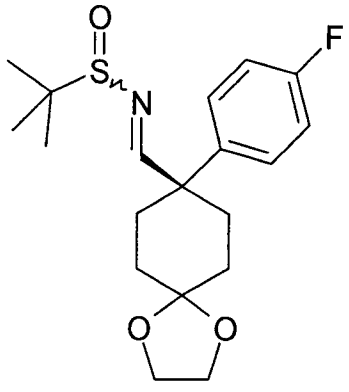
Una solución de 300 mg (0,63 mmol) de {1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2-fluoro-etil}-amida del ácido cis-2-metil-propano-2-sulfínico (103) en 3 mL de 2-propanol se trató con 3 mL de ácido clorhídrico acuoso 6 N y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con 50 mL de éter dietílico y se liofilizó, después se recogió en agua y se liofilizó de nuevo para dar el compuesto del título (104) en forma de su hidrocloruro. R_t = 0,49 min (Método 18). Masa detectada: 256,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 114: cis-6-[4-(1-Amino-2-fluoro-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



El Ejemplo 114 se sintetizó usando la secuencia de reacción que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 1. Se usaron 209 mg de cis-4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (104) y 158 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) para dar 132 mg del Ejemplo 114 en forma de su hidrocloruro. R_t = 1,79 min (Método 12). Masa detectada: 433,2 ($M+H^+$)

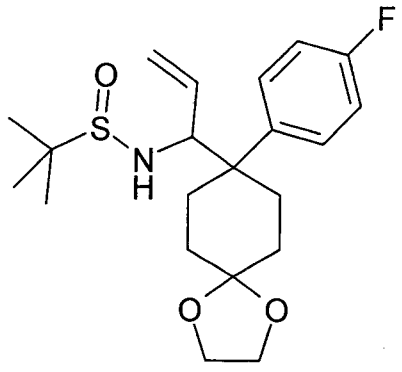
8-(4-Fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilmetilenoamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (105)



A una solución de 10,0 g (38,3 mmol) de 8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (15) en 44 mL de tetrahidrofurano a -78°C se le añadieron lentamente 76,5 mL (76,5 mmol) de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno y la reacción se dejó calentar a 0°C durante un periodo de 3 h. La mezcla se enfrió de nuevo a -78°C, se neutralizó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se calentó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se extrajo tres veces con metil-terc-butil éter (50 mL cada vez) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbaldehídocarbaldehído.

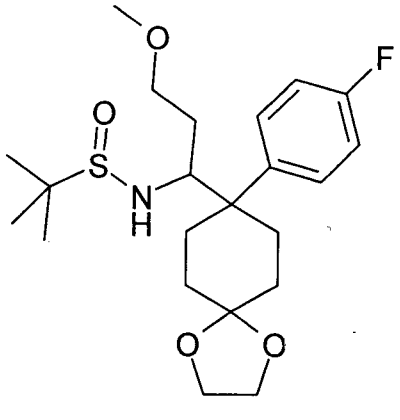
El aldehído en bruto se disolvió en 113 mL de tetrahidrofurano y se añadieron 5,09 g (42,0 mmol) de 2-metil-2-propanosulfinamida y 12,0 mL (13,1 g, 57,3 mmol) de etóxido de titanio (IV). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a la temperatura de reflujo y durante 16 h a temperatura ambiente, antes de tratarse con 30 mL de agua y filtrarse a través de celite. La torta de filtro se lavó con 200 mL de acetato de etilo y 60 mL de agua, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0% → 100% en heptano) para producir 3,20 g del compuesto del título (105). R_t = 1,01 min (Método 18). Masa detectada: 368,3 ($M+H^+$).

{1-[8-(4-Fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-alil}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (106)



En una atmósfera de argón, se disolvieron 2,00 g (5,44 mmol) de 8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilmetilenoamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (105) en 27 mL de tetrahidrofurano absoluto. Después, se añadieron gota a gota 5,99 mL (5,99 mmol) de bromuro de vinilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Se añadieron 3 mL más (3,00 mmol) de bromuro de vinilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron 15 mL de una solución acuosa saturada de sulfato sódico. La suspensión se filtró sobre celite y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo al 0% → 100% en heptano) para producir 1,09 g de 106. R_t = 0,96 min (Método 18). Masa detectada: 396,4 ($M+H^+$).

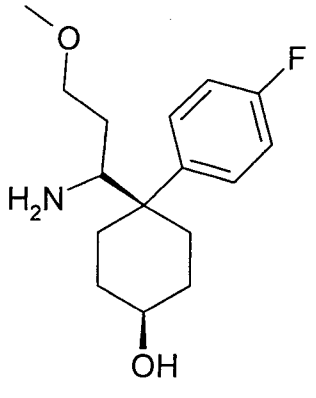
{1-[8-(4-Fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-3-metoxi-propil}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (107)



Se añadieron 16,5 mL (8,23 mmol) de una solución 0,5 M de 9-BBN en tetrahidrofurano a una solución de 1,09 g (2,74 mmol) de {1-[8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-alil}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (106) en 5

mL de THF a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, antes de enfriarse a 0°C. Después, se añadieron lentamente 20 mL de hidróxido sódico acuoso 3 M y 7,5 mL de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con 50 mL de acetato de etilo, se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El alcohol en bruto se disolvió en 5 mL de tetrahidrofurano y se añadió lentamente a una suspensión de 131 mg (4,46 mmol) de hidruro sódico (al 60%) en 5 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Se añadieron 515 µL (8,20 mmol) de yodometano y, después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se añadieron 50 mg más de hidruro sódico (al 60%). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se añadieron 30 mL de metanol y 15 mL de una solución acuosa de hidróxido de amonio (al 33%). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se liofilizó con agua para dar 1,17 g del compuesto del título 107 con una pureza suficiente para la conversión adicional. R_t = 0,93 min (Método 18). Masa detectada: 428,2 ($M+H^+$).

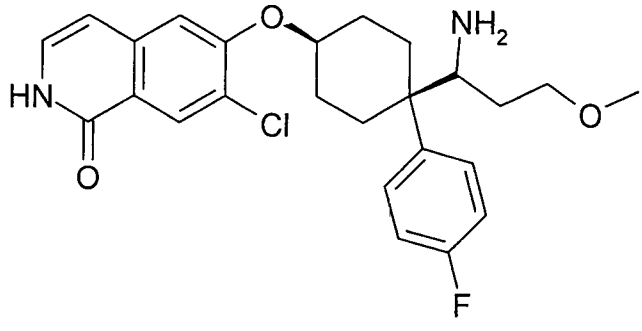
cis-4-(1-Amino-3-metoxi-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (108)



Una solución de 1,16 g (2,71 mmol) de {1-[8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il]-3-metoxi-propil}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (107) en una mezcla de 5 mL de ácido acético y 1,25 mL de agua se calentó en el horno microondas a 100°C durante 5 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre 100 mL de una solución acuosa saturada fría de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo tres veces con una mezcla 3:1 de diclorometano y etanol (50 mL cada vez). La fase orgánica se concentró al vacío para retirar el diclorometano y se añadieron 203 mg (5,37 mmol) de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche,

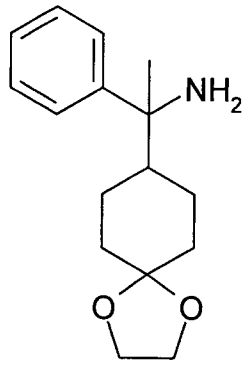
momento en el que se añadieron 203 mg más (5,37 mmol) de borohidruro sódico. Después de 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se concentró al vacío y se liofilizó dos veces con agua para dar el compuesto del título (108), que se usó en bruto en la siguiente etapa. R_t = 1,95 min (Método 2). Masa detectada: 282,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 115: cis-6-[4-(1-Amino-3-metoxi-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



El Ejemplo 115 se sintetizó usando la secuencia de reacción que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 1. Se usaron 414 mg de cis-4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (108) y 283 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) para dar 66,6 mg del Ejemplo 115 en forma de su hidrocloruro. R_t = 1,88 min (Método 12). Masa detectada: 459,3 ($M+H^+$)

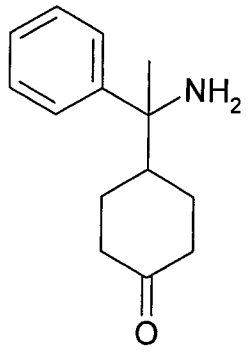
1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1-fenil-etilamina (26)



En una atmósfera de argón, se añadió bromuro de fenilmagnesio (3 M) en éter dietílico (6,7 mL, 20 mmol) a una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (3,34 g, 20 mmol) en éter dietílico (60 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió isopropóxido de titanio (IV) (5,7 g, 20 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió metil-litio (1,6 M en éter dietílico, 31,2 mL, 50 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de

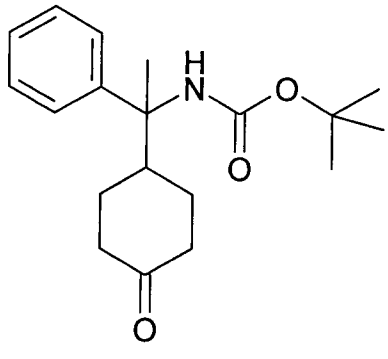
enfriar en hielo/agua, la mezcla de color pardo se trató cuidadosamente gota a gota con una solución 2 M de NaOH (30 mL) (exotérmica). La mezcla se extrajo con t-butil-metil-éter y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, la fase orgánica se evaporó para dar 5 g de un aceite de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R_t = 2,10 min (Método 2). Masa detectada: 261,2 ($M+H^+$).

4-(1-Amino-1-fenil-etil)-ciclohexanona (27)



Se disolvió 1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1-fenil-etilamina en bruto (26, 2,5 g) en acetona (40 mL) y se trató con ácido clorhídrico acuoso 6 M (21,1 mL). Después de 5 horas de agitación, la mezcla se evaporó a menos de 20°C para dar un residuo que se trató con diclorometano, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó y se filtró para dar una solución del producto en bruto que se usó inmediatamente. R_t = 0,7 min (Método 5). Masa detectada: 218,3 ($M+H^+$).

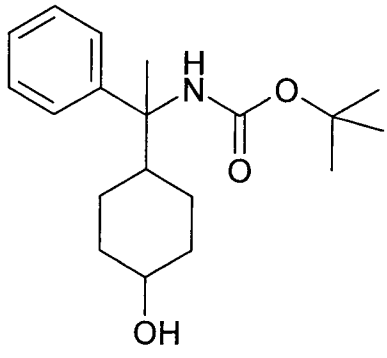
Éster terc-butílico del ácido [1-(4-oxo-ciclohexil)-1-fenil-etil]-carbámico (28)



Con refrigeración, se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (3,46 g, 10,6 mmol) y trietilamina (1,47 mL, 10,6 mmol) a la solución en bruto de 4-(1-amino-1-fenil-etil)-ciclohexanona (27) de la etapa anterior. Después de agitar durante una

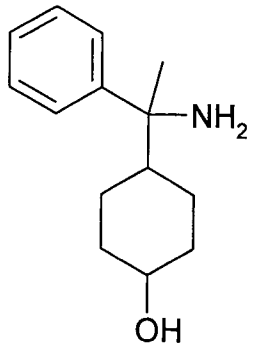
noche, la reacción se trató por extracción con diclorometano, lavando con una solución 1 M de NaOH y después con ácido clorhídrico acuoso 0,05 M (tres veces hasta que el pH de los lavados fue pH 4). Después de lavar la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto 28 en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. R_t = 0,14 min (Método 5). Masa detectada: 318,4 ($M+H^+$)

Éster terc-butílico del ácido [1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-etil]-carbámico (29)



Se disolvió éster terc-butílico del ácido [1-(4-oxo-ciclohexil)-1-fenil-etil]-carbámico (28) de la etapa anterior (2,7 g) en THF (60 mL) y se enfrió a -70°C. Se añadió borohidruro sódico (356 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche con calentamiento gradual a temperatura ambiente. Se añadió agua y la solución se extrajo con t-butilmetil éter. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación dio 1,24 g de una espuma de color blanco en forma del producto en bruto. R_t = 1,41 min (Método 5). Masa detectada: 246,3 ($M-C_4H_8-H_2O+H^+$).

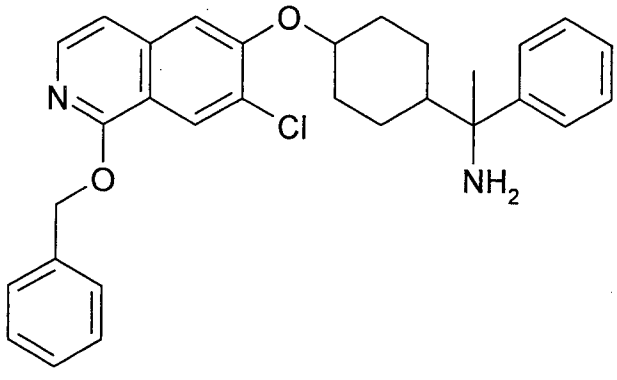
4-(1-Amino-1-fenil-etil)-ciclohexanol (30)



Se añadió ácido trifluoroacético (8 mL) a una solución de éster terc-butílico del ácido [1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-etil]-carbámico (29) en diclorometano (75

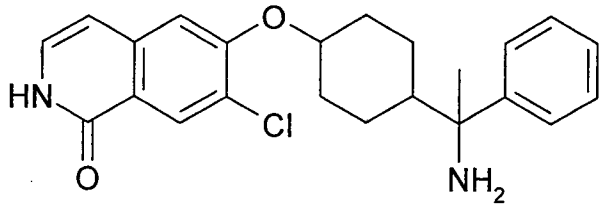
mL) de la etapa anterior. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se trató mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M (39 mL), seguido de evaporación. La liofilización durante una noche dio un residuo semi-sólido de color pardo pálido. Éste se trató con una mezcla de agua y acetonitrilo. Después de una nueva liofilización, se obtuvieron 1,24 g del producto en bruto en forma del hidrocloruro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R_t = 0,58 min (Método 5). Masa detectada: 185,15 ($M-NH_3-H_2O+H^+$).

1-[4-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-1-fenil-etilamina (31)



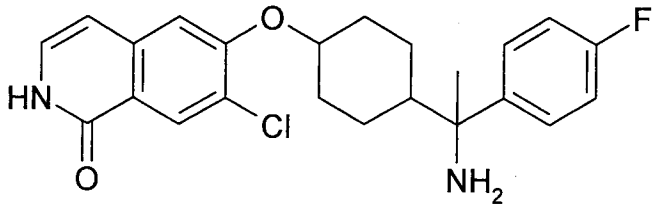
Se evaporó dos veces 4-(1-amino-1-fenil-etil)-ciclohexanol (30, 404 mg, 1,6 mmol) a sequedad en tolueno. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (3 mL) y la solución se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (114 mg, 4,1 mmol, al 60% en aceite mineral) en dimetil acetamida (8 mL) en una atmósfera de argón. Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoroquinolina (38, 0,31 g, 1,09 mmol) en dimetilacetamida (6 mL) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se calentó y se agitó a 60°C durante 1 hora antes de enfriarse y de la adición de agua (30 mL) para interrumpir la reacción. El producto se aisló por extracción con diclorometano/isopropanol (3:1) y evaporación de la fase orgánica a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 2% en diclorometano) dio el producto deseado (67 mg) en forma de un sólido incoloro. R_t = 4,3 min (Método 3). Masa detectada: 487,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 34: 6-[4-(1-Amino-1-fenil-etil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



Se añadió ácido clorhídrico (6,6 mL de una solución acuosa 2 M) a una solución de 1-[4-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-1-fenil-etilamina (31, 67 mg, 0,14 mmol) en isopropanol (7 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El isopropanol se retiró a presión reducida y la solución acuosa restante se liofilizó para dar el producto en bruto en forma de un polvo amorfo. Éste se trató dos veces con acetonitrilo/agua y se liofilizó para dar 57 mg del producto deseado en forma de una sal hidrocloruro incolora. R_t = 2,83 min (Método 3). Masa detectada: 380,3 ($M-NH_3+H^+$).

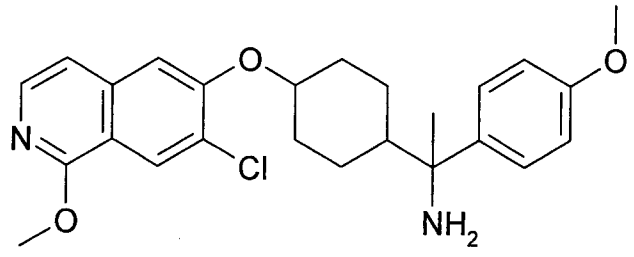
Ejemplo 116: 6-{4-[1-Amino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 1)



Se obtuvo 6-{4-[1-amino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 116) por el mismo procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 34 usando 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoroquinolina (38) y 4-[amino-4-fluoro-fenil-metil]-ciclohexanol (preparado a partir de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo, bromuro de 4-fluorofenil-magnesio y metil litio de forma análoga a 30). R_t = 1,74 min (Método 20). Masa detectada: 398,2 ($M-NH_3+H^+$).

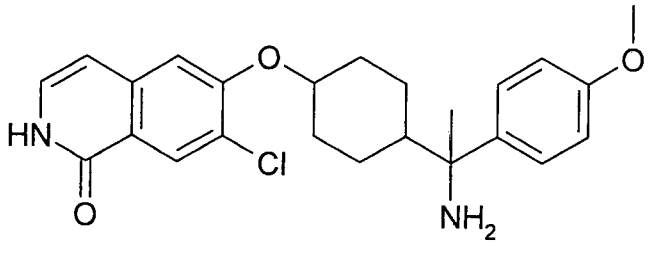
Ejemplo 117: 6-{4-[1-Amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 1-[4-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-1-(4-metoxifenil)-etilamina (109)



Se evaporó dos veces 4-[1-amino-1-(4-metoxifenil)-etil)-ciclohexanol (preparado como se ha descrito para la síntesis de 30, 400 mg, 1,4 mmol) a sequedad en tolueno. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (3 mL) y la solución se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (147 mg, 3,7 mmol, al 60% en aceite mineral) en dimetil acetamida (6 mL) en una atmósfera de argón. Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (0,3 g, 1,4 mmol) en dimetilacetamida (6 mL) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se calentó y se agitó a 60°C durante 1 hora antes de enfriarse y de la adición de agua (30 mL) para interrumpir la reacción. El producto se aisló por extracción con diclorometano/isopropanol (3:1) y evaporación de la fase orgánica a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, de diclorometano a diclorometano:metanol = 98:2 a MeOH) dio el producto deseado (30 mg) en forma de un sólido incoloro. R_t = 3,84 min (Método 3). Masa detectada: 441,4 ($M+H^+$).

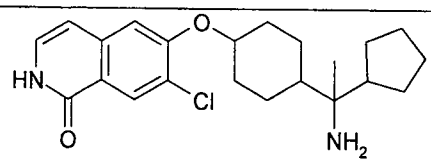
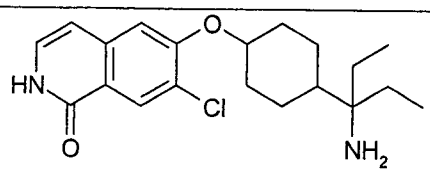
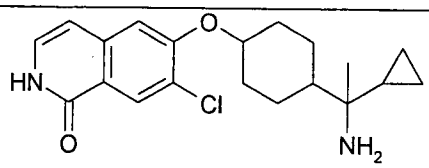
b) 6-{4-[1-Amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 117)

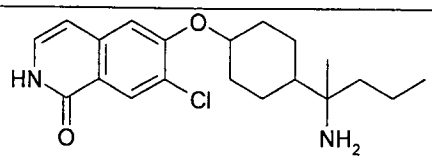


Se añadió ácido clorhídrico (0,4 mL de una solución acuosa 1 M) a una solución de 1-[4-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-1-(4-metoxifenil)-etilamina (109, 30 mg, 0,07 mmol) en isopropanol (0,4 mL). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 100°C durante 30 minutos. El isopropanol se retiró a presión reducida y la solución acuosa restante se liofilizó para dar el producto en bruto en forma de un polvo amorfo. Éste se trató dos veces con acetonitrilo/agua y se liofilizó para dar 29 mg del producto deseado Ejemplo 117 en

forma de una sal hidrocloruro incolora. R_t = 2,60 min (Método 2). Masa detectada: 410,1 ($M-NH_3+H^+$).

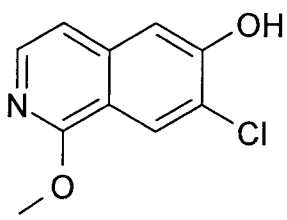
Los siguientes productos racémicos se obtuvieron por el mismo procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 117 usando 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (10) y los aminoalcoholes correspondientes (preparados a partir de los carbonitrilos, reactivos de Grignard y reactivos de metil o etil litio respectivos de forma análoga a 30). Podría aislarse un estereoisómero (denominado isómero 1); la estereoquímica relativa no se asignó.

Ejemplo	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	T_R/ [min]	Método
118		6-{4-[1-Amino-1-ciclopentil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,5	3,10	3
119		6-{4-[1-Amino-1-etil-propil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	1,71	12
120		6-{4-[1-Amino-1-ciclopropil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	361,2	1,98	13

Ejemplo	Producto	Nombre químico	[M+H$^+$]	T_R/ [min]	Método
121		6-{4-[1-Amino-1-n-propil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	1,77	12

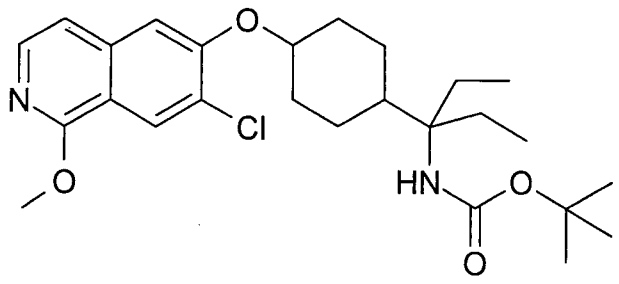
Ejemplo 122: 6-{4-[1-Amino-1-etil-propil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 2)

a) 7-cloro-6-hidroxi-1-metoxiisoquinolina (110)



Una solución de trimetilsilanoato sódico (149,2 mL, 1 M en THF) se añadió a una solución de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (10, 10 g, 47,2 mmol) en DMA (200 mL) en una atmósfera de argón. Después de agitar a 60°C durante 24 horas, la solución se evaporó a presión reducida y después se liofilizó para dar el producto en bruto (20,4 g). Éste se disolvió en agua y el valor del pH se ajustó a pH = 6,5. Se recogió por filtración un precipitado de color pardo claro y se purificó por cromatografía de fase inversa (de 0 a 4 minutos, acetonitrilo al 15%/agua, de 4 a 24 minutos acetonitrilo de 15 a 90%/agua y después acetonitrilo al 100%) para dar 7 g del producto deseado. R_t = 2,60 min (Método 2). Masa detectada: 210,0 (M+H$^+$).

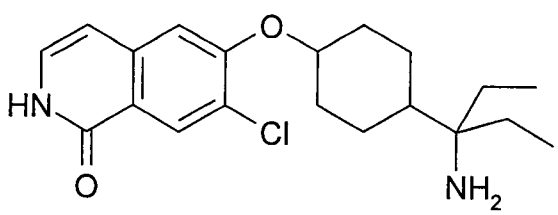
b) Éster terc-butílico del ácido 1-(4-[7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi-ciclohexil)-1-etil-propil]-carbámico (111)



Se secó éster terc-butílico del ácido [1-(4-hidroxiciclohexil)-1-etil-propil]-carbámico (de la preparación de 119) por evaporación dos veces en tolueno. El material secado se disolvió en THF seco (2,5 mL) y trifenilfosfina (0,63 g, 2,42 mmol) y se añadió 7-cloro-6-hidroxi-1-metoxiisoquinolina (110, 0,39 g, 1,86 mmol). Después, se añadió base de Hunig (0,24 g, 0,32 mL, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota DEAD (0,49 g, 434 µL, 2,79 mmol) durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó durante una noche.

La mezcla de reacción se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con una solución acuosa 2 M de NaOH y una vez con salmuera. El secado sobre sulfato sódico seguido de filtración y evaporación dio 1,7 g del producto en bruto que se purificó por agitación tres veces con acetato de etilo al 5%/heptano al 95%. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron para dar un residuo de color pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con heptano/acetato de etilo (95:5) dio 113 mg del compuesto deseado. R_t = 1,54 min (Método 11). Masa detectada: 476,2 ($M+H^+$).

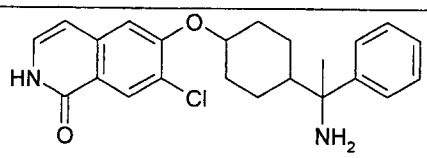
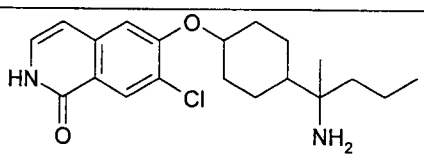
c) 6-{4-[1-Amino-1-etil-propil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, isómero 2 (Ejemplo 122)



Se disolvió éster terc-butílico del ácido 1-(4-[7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6iloxi-ciclohexil)-1-etil-propil]-carbámico (111, 113 mg, 0,24 mmol) en isopropanol (1,5 mL) y la mezcla se trató con ácido clorhídrico (1 M, 1,5 mL). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 100°C durante 30 minutos. La evaporación dio el producto en bruto, que se trató dos veces con acetonitrilo/agua y

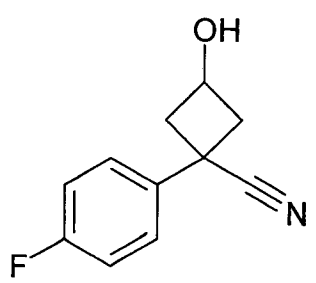
se liofilizó para dar 63 mg del producto deseado en forma de una sal hidrocloruro incolora. R_t = 2,45 min (Método 2). Masa detectada: 363,3 ($M+H^+$).

Los dos siguientes productos racémicos se obtuvieron por el mismo procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 122 usando 7-cloro-6-hidroxi-1-metoxiisoquinolina (110) y el éster terc-butílico del ácido 1-(4-hidroxiciclohexil)-1-etil]-carbámico correspondiente (preparado de forma análoga a 30). Los productos aislados son estereoisómeros diferentes en comparación con el Ejemplo 34 y el Ejemplo 121, por lo que se denominan "isómero 2", pero, sin embargo, no se asignó su estereoquímica relativa.

Ejemplo	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	T_R/ [min]	Proc.
123	 Isómero 2	6-{4-[1-Amino-1-fenil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	397,12	1,74	12
124	 Isómero 2	6-{4-[1-Amino-1-metil-n-butil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	1,76	21

Ejemplos 125 y 126: 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclobutiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

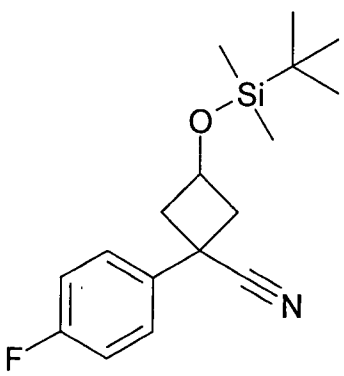
a) 3-Ciano-3-(4-fluorofenil)ciclobutan-1-ol (112)



Se añadió gota a gota complejo de metil litio-bromuro de litio (123 mL, 185 mmol) a una solución de 4-fluoroacetonitrilo (22 mL, 25 g, 185 mmol) en THF (550

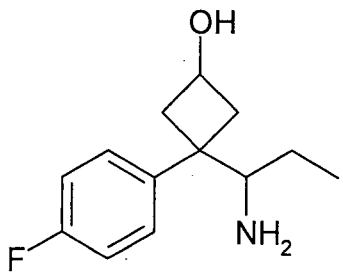
mL) a -70°C. Después de agitar durante 1 hora a -70°C, se añadió gota a gota una solución de epibromhidrina (15,8 mL, 25,3 g, 185 mmol) en THF (125 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una hora más. Después, a -70°C, se añadió gota a gota yoduro de metil magnesio en éter (3 M, 61,7 mL, 185 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar suavemente a temperatura ambiente con agitación durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadieron gota a gota agua (30 mL) y después ácido clorhídrico (5 M). La solución ácida se saturó con cloruro sódico y se extrajo con metil-t-butil-éter. Después, la fase orgánica se lavó con una solución de tiosulfato sódico y salmuera. Después del secado sobre sulfato sódico, seguido de filtración, el disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto (33,5 g) en forma de un aceite de color naranja. El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo, dando 19,8 g del compuesto deseado. R_t = 3,33 min (Método 3). Masa detectada: 192,1 ($M+H^+$).

b) 3-Ciano-3-(4-fluorofenil)ciclobutan-1-il t-butildimetilsilil éter (113)



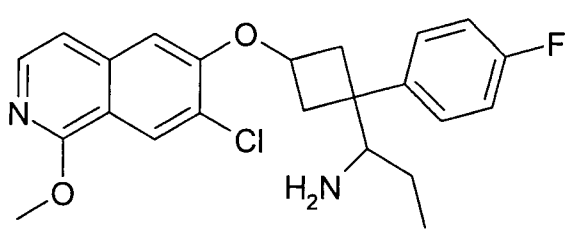
Se disolvió 3-ciano-3-(4-fluorofenil)ciclobutan-1-ol (112, 19,8 g, 103,6 mmol) en diclorometano (200 mL) en una atmósfera de argón, después se añadió 2,6-lutidina (27,78 g, 30,1 mL, 259 mmol) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (32,9 g, 28,6 mL, 124,3 mmol) y después la mezcla de reacción agitada se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico (0,1 M), una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera antes de secarse sobre sulfato sódico. La filtración y la evaporación dieron 32,9 g de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R_t = 1,30 min (Método 18). Masa detectada: 306,3 ($M+H^+$).

c) 1-(1-Aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclobutan-3-ol (114)



Se disolvió 3-ciano-3-(4-fluorofenil)ciclobutan-1-il t-butildimetilsilil éter (113, 1,55 g, 5,1 mmol) en tolueno (4 mL) y se añadió gota a gota bromuro de etil magnesio (3,4 mL, 10,2 mmol, 3 M en éter). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 90°C. Después de enfriar a 0°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de metanol (20 mL) seguido de la adición de borohidruro sódico (384 mg, 10,2 mmol). Después de agitar durante una noche, se añadió hidróxido sódico diluido (50 mL, solución acuosa 1 M) y la mezcla se extrajo con metil-terc-butil-éter. La fase orgánica se agitó con ácido clorhídrico (2 N, 100 mL) durante 4 horas. Después, la capa acuosa se lavó con metil-terc-butil-éter antes de hacerse básica con una solución de hidróxido sódico (5 M) y se extrajo con diclorometano/isopropanol (3/1). La evaporación de la capa orgánica dio 900 mg de (114) en forma de un aceite de color amarillo. R_t = 1,04 min (Método 10). Masa detectada: 224,2 ($M+H^+$).

d) 1-[3-(7-Cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclobutil]-1-(4-fluorofenil)-propilamina (115 y 116)

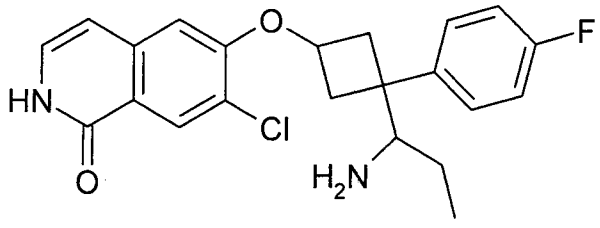


Se preparó 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclobutil]-1-(4-fluorofenil)-propilamina (2 mezclas isoméricas) a partir de 1-(1-aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclobutan-3-ol (114) y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (10) como se ha descrito para (109). Los dos estereoisómeros pueden separarse por cromatografía sobre gel de sílice, y la esteroquímica relativa no se asignó.

115: R_t = 1,50 min (Método 10). Masa detectada: 415,2 ($M+H^+$)

116: R_t = 1,55 min (Método 10). Masa detectada: 415,2 ($M+H^+$)

e) 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclobutiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 125 y 126)



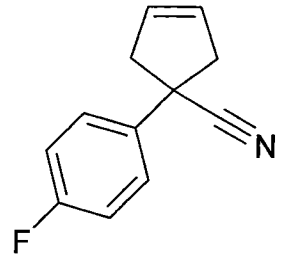
Se preparó 6-[3-(1-amino-propil)-3-(4-fluorofenil)-ciclobutiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 125 y 126) a partir de las 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclobutil]-1-(4-fluorofenil)-propilaminas 115 y 116 como se ha descrito para el Ejemplo 117.

Ejemplo 125: R_t = 0,94 min (Método 11). Masa detectada: 401,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 126: R_t = 1,34 min (Método 10). Masa detectada: 401,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 127: 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclopentiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

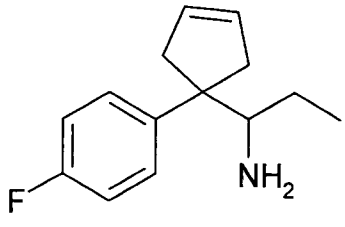
a) 1-ciano-1-(4-fluorofenil)ciclopent-3-eno (117)



Se añadió hidruro sódico (14,4 g, 0,36 mol, al 60% en aceite) a DMSO enfriado con hielo (500 mL) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se disolvió 4-fluoroacetonitrilo (22,4 g, 0,16 mol) en DMSO (200 mL) y después se añadió durante 15 minutos a la mezcla agitada y enfriada de hidruro sódico. Después de la adición gota a gota de cis-1,4-diclorobuteno (17,7 g, 14,9 mL), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante adición suave a 1000 mL de agua enfriada con hielo y se siguió de extracción con diclorometano. La evaporación dio el producto en bruto que se recogió en heptano/acetato de etilo (1/1) y se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar 33,7 g de un aceite rojo. Éste se purificó por cromatografía sobre

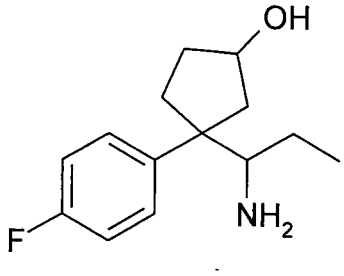
gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (1/2),d ando 10,1 g del compuesto deseado 117.

b) 1-(1-aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclopent-3-eno (118)



Se disolvió 1-ciano-1-(4-fluorofenil)ciclopent-3-eno (117, 1,4 g, 7,48 mmol) en tolueno (3,5 mL) y se añadió bromuro de etil-magnesio (5 mL, 15 mmol, 3 M en éter). Después de agitar durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a metanol enfriado con hielo (50 mL), seguido de borohidruro sódico (560 mg, 15 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión de color blanco se trató con una solución de hidróxido sódico (ac., 1 M, 125 mL) y después se extrajo con diclorometano/isopropanol (3/1). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar 1,2 g de un aceite de color amarillo. Éste se recogió en diclorometano y se extrajo dos veces con dilute ácido clorhídrico (2 M). Las capas acuosas combinadas se hicieron básicas con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 M) y se extrajeron de nuevo con diclorometano/isopropanol (3/1). El secado sobre sulfato sódico y la evaporación dieron 348 mg del producto deseado. R_t = 2,37 min (Método 2). Masa detectada: 220,1 ($M+H^+$).

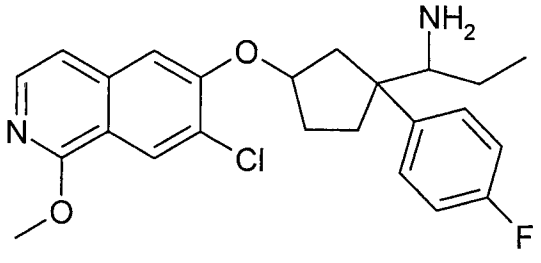
c) 1-(1-aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclopentan-3-ol (119)



Se disolvió 1-(1-aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclopent-3-eno (118, 348 mg, 1,6 mmol) en THF a 0°C en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota borano (1,75 mL, 1,75 mmol, 1 M en THF) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente antes de agitarse durante una noche. Después de enfriar a 0°C, se añadió agua (4 mL), seguido de peróxido de

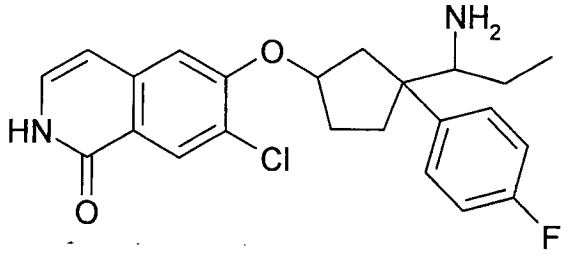
hidrógeno (0,61 mL, solución al 30% en agua) y una solución de hidróxido sódico (1,75 mL, solución acuosa 1 M). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar 458 mg del producto deseado, que se agitó durante 15 minutos con ácido clorhídrico diluido (10 mL, solución acuosa 2 M). La evaporación, seguido de liofilización, dio 514 mg del producto deseado en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros en forma de una sal hidrocloruro incolora. R_t = 1,83, 1,99, 2,36, 2,86 min (Método 2). Masa detectada: 203,1 ($M-NH_3-H_2O+H^+$).

d) 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-(4-fluorofenil)-propilamina (120)



Se preparó 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-(4-fluorofenil)-propilamina (120) a partir de 1-(1-aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclopentan-3-ol (119) y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (10) como se ha descrito para 109. R_t = 1,11 min (Método 11). Masa detectada: 429,3 ($M+H^+$). El producto se obtuvo en forma de una mezcla de isómeros, y no se asignó su estereoquímica relativa.

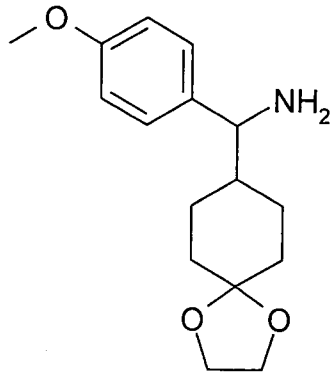
e) 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluorofenil)-ciclopentiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 127)



Se preparó 6-[3-(1-amino-propil)-3-(4-fluorofenil)-ciclopentiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 127) a partir de 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-(4-fluorofenil)-propilamina (120) como se ha descrito para el Ejemplo 117. El material se obtuvo en forma de una mezcla de estereoisómeros, y no se

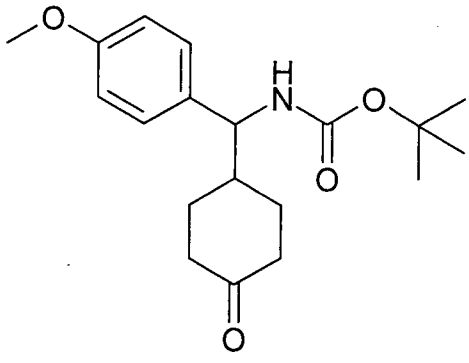
asignó su estereoquímica relativa. R_t = 1,34, 1,37 min (Método 10). Masa detectada: 415,1 ($M+H^+$).

C-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-C-(4-metoxi-fenil)-metilamina (32)



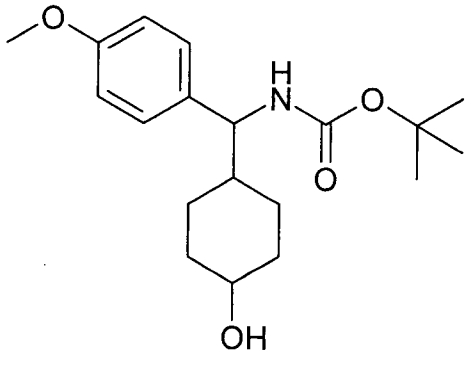
En una atmósfera de argón, se añadió bromuro de 4-metoxi-fenilmagnesio (0,5 M en THF, 24 mL, 12 mmol) a una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,0 g, 6 mmol) en THF (100 mL). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. Se añadió gota a gota una solución saturada de sulfato sódico hasta que no se formó más cantidad de precipitado. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con THF. Las fases orgánicas combinadas se agitaron con borohidruro sódico (452 mg, 12 mmol) durante una noche a 25ºC. Después, la mezcla de reacción se diluyó con t-butil metil éter (100 mL) y se trató con ácido clorhídrico acuoso 0,05 M (tres veces con 100 mL). Las fases acuosas combinadas se ajustaron a pH alcalino con una solución acuosa 6 M de hidróxido sódico con refrigeración, antes de la extracción con diclorometano, para dar una solución del producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa. R_t = 0,74 min (Método 5). Masa detectada: 278,2 ($M+H^+$).

Éster terc-butílico del ácido [(4-metoxi-fenil)-(4-oxo-ciclohexil)-metil]-carbámico (33)



Con refrigeración, se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1,31 g, 6 mmol) y trietilamina (0,83 mL, 6 mmol) a la solución en bruto de C-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-C-(4-metoxi-fenil)-metilamina (32) de la etapa anterior. Después de agitar durante una noche, la reacción se trató por extracción con diclorometano y lavado con HCl 1 M. La capa acuosa se trató con una solución 1 M de NaOH a pH básico y después se extrajo con diclorometano. Después del lavado de la fase orgánica combinada con salmuera y el secado sobre sulfato sódico, la fase orgánica se evaporó para dar el producto en bruto que se cromatografió sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/heptano (30/70) dio 110 mg del producto deseado. R_t = 4,42 min (Método 6). Masa detectada: 278,1 (M-isobuteno+H^+).

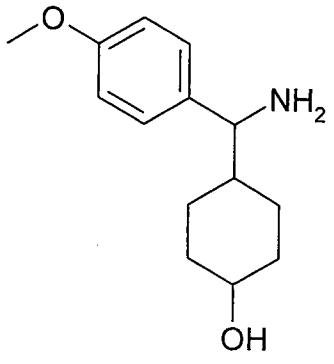
Éster terc-butílico del ácido [(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metoxi-fenil)-metil]-carbámico (34)



Se añadieron borohidruro sódico (12 mg, 0,34 mmol) y 2 gotas de metanol a una solución de éster terc-butílico del ácido [(4-metoxi-fenil)-(4-oxo-ciclohexil)-metil]-carbámico (33, 110 mg) en THF (5 mL). Después de agitar durante 7 horas, la reacción se trató por lavado de la solución con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico, seguido de filtración, la evaporación dio 101 mg de la mezcla de isómeros cis/trans deseada (34) en forma de un sólido incoloro, que se usó directamente en

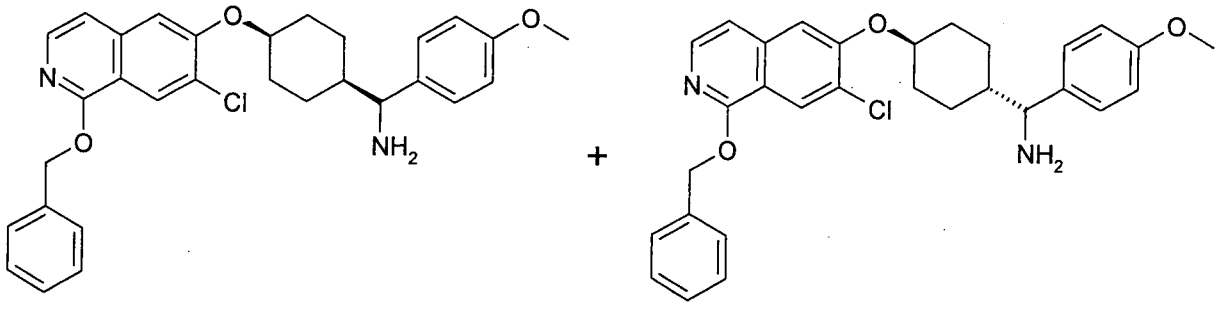
la siguiente etapa. R_t = 1,36, 1,39 min (Método 5). Masa detectada: 219,2 (M-C_4H_8 - CO_2 -H_2O^+).

4-[Amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexanol (35)



Se añadió ácido trifluoroacético (0,31 mL) a una solución de éster terc-butílico del ácido [(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metoxi-fenil)-metil]-carbámico (34, 101 mg) en diclorometano (6 mL). Después de agitar durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 M (3 mL). La evaporación dio el producto en bruto en forma de un sólido incoloro. Se añadieron agua y acetonitrilo y la mezcla se concentró y después se liofilizó para dar 83 mg de 4-[amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexanol (35) en forma de la sal hidrocloruro. R_t = 0,71 min (Método 5). Masa detectada: 219,2 (M-NH_2^+).

C-[4-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-C-(4-metoxi-fenil)-metilamina (36 y 37).



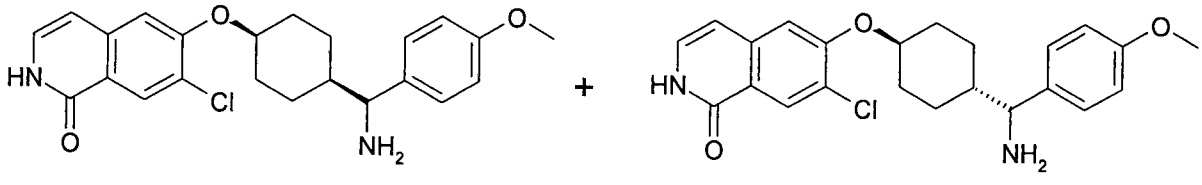
Se evaporó a sequedad dos veces 4-[amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexanol (35, 83 mg, 0,3 mmol) en tolueno. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (1 mL) y la solución se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (37 mg, 0,92 mmol, al 60% en aceite mineral) en dimetil acetamida (2 mL) en una atmósfera de argón. Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoroquinolina (38, 62 mg, 0,21 mmol)

en dimetilacetamida (2 mL) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se trató con agua (6 mL) para interrumpir la reacción. El producto se aisló por extracción con diclorometano/isopropanol (3:1) y después se obtuvo el producto en bruto por evaporación de la fase orgánica a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 5% en diclorometano) dio 40 mg del isómero de elución más temprana 1 (36) y 40 mg del isómero de elución más tardía 2 (37), los dos en forma de sólidos incoloros. La estereoquímica relativa no se asignó.

36: R_t = 1,46 min (Método 5). Masa detectada: 503,2 ($M+H^+$).

37: R_t = 1,51 min (Método 5). Masa detectada: 503,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 35 y Ejemplo 36: 6-{4-[Amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

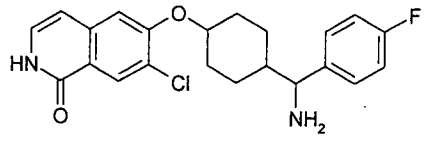
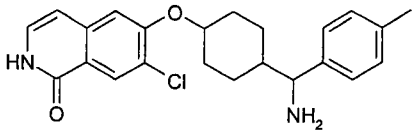
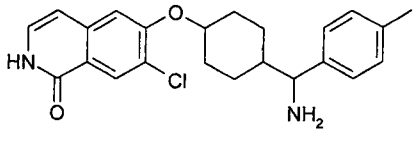
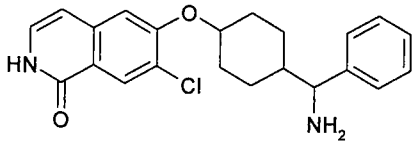


Una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (3,8 mL) se añadió a una solución de C-[4-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-C-(4-metoxi-fenil)-metilamina (36, 40 mg, 0,08 mmol) en isopropanol (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El isopropanol se retiró a presión reducida y la solución acuosa restante se liofilizó para dar el producto en bruto en forma de un polvo amorfo. Éste se trató dos veces con acetonitrilo/agua y se liofilizó para dar el producto deseado en forma de una sal hidrocloruro incolora. La estereoquímica relativa no se asignó.

Ejemplo 35: R_t = 2,56 min (Método 1). Masa detectada: 396,2 ($M-NH_2^+$)

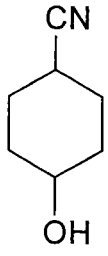
El Ejemplo 36 se sintetizó de forma análoga partiendo de 37: R_t = 2,86 min (Método 1). Masa detectada: 396,2 ($M-NH_3+H^+$)

Los cuatro siguientes productos se obtuvieron por el mismo procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 35 y el ejemplo 36 usando 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoroisoquinolina y los 4-[amino-fenil-metil]-ciclohexanoles correspondientes, usando los reactivos de fenilo de Grignard y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilos respectivos.

Ej. Nº	Producto	Nombre químico	[M+H⁺]	Isómero	T_R/ [min]	Método
37		6-{4-[Amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	401,2	1	2,61	1
38		6-[4-(Amino-p-tolil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	397,2	1	2,69	1
39		6-[4-(Amino-p-tolil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	397,0	2	2,63	1
40		6-[4-(Amino-fenil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	383,2	1	2,51	1

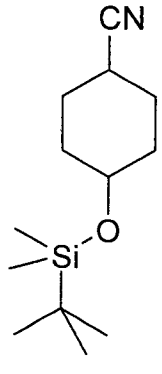
Síntesis alternativa del Ejemplo 40: 6-[4-(Amino-fenil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 4-Hidroxi-ciclohexanocarbonitrilo (121)



Una solución de 10,0 g (59,8 mmol) de 4-cianociclohexanona cíclica etileno acetal en una mezcla de 80 mL de ácido acético y 20 mL de agua se calentó en el horno microondas a 130ºC durante 20 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y es vertió lentamente en 2,2 L de una solución enfriada acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se añadieron 100 mL de etanol y el diclorometano se retiró al vacío. Después, a la solución se le añadieron 2,0 g (52,9 mmol) de borohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se concentró al vacío para dar 6,4 g de 4-hidroxi-ciclohexanocarbonitrilo en forma de una mezcla de isómeros cis/trans con una pureza suficiente para la conversión adicional. R_t = 0,14 min (Método 18). Masa detectada: 126,1 ($M+H^+$).

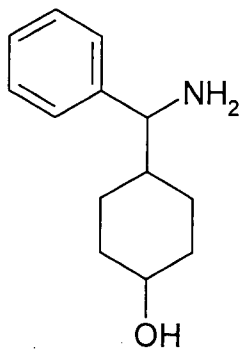
b) 4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexano-carbonitrilo (122)



Se disolvieron 6,4 g (51,1 mmol) de 4-hidroxi-ciclohexanocarbonitrilo (121) en 120 mL de diclorometano, la mezcla se enfrió a 0ºC y se añadieron 14,9 mL (13,7 g, 128 mmol) de 2,6-lutidina y 15,4 mL (14,9 g, 56,2 mmol) de dimetilsililtrifluorometanosulfonato de terc-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después se añadieron 5,0 mL más de dimetilsililtrifluorometanosulfonato de terc-butilo y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de diclorometano y se lavó con 100

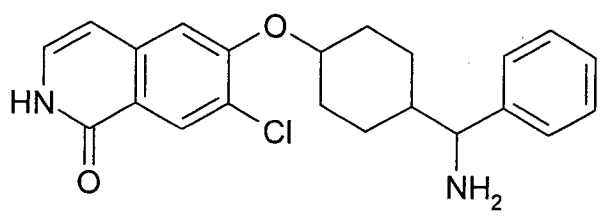
mL de agua, 80 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 50 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 9,76 g del producto deseado. R_t = 0,95 min (Método 18). Masa detectada: 240,1 ($M+H^+$).

c) 4-(Amino-fenil-metil)-ciclohexanol (123)



Se sintetizaron 417 mg de 4-(amino-fenil-metil)-ciclohexanol (123) en forma de una mezcla de diaestereoisómeros usando la secuencia descrita para la síntesis de 93, partiendo de 700 mg de 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanocarbonitrilo (122) y 2,09 mL (5,85 mmol) de bromuro de fenilmagnesio. R_t = 0,43 min (Método 18). Masa detectada: 206,1 ($M+H^+$).

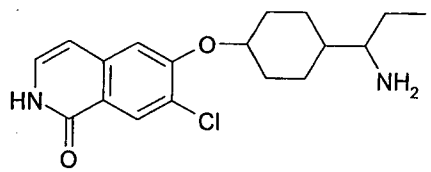
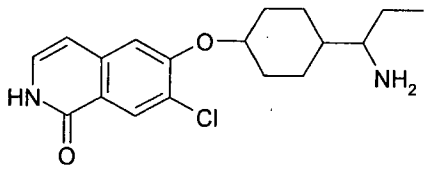
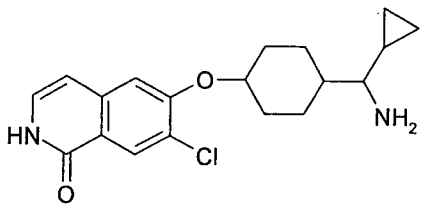
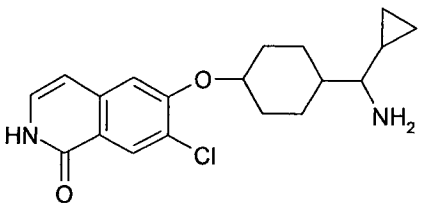
d) 6-[4-(amino-fenil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 40)



El Ejemplo 40 se sintetizó usando la secuencia de reacción que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 1. Se usaron 240 mg de 4-(amino-fenil-metil)-ciclohexanol (123) y 272 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) para dar 51 mg del Ejemplo 40 en forma de su hidrocloruro. R_t = 1,34 min (Método 10). Masa detectada: 383,1 ($M+H^+$). También se aislaron 28 mg del otro isómero de 4-(amino-fenil-metil)-ciclohexanol (Ejemplo 128) en forma de su hidrocloruro. R_t = 1,31 min (Método 10). Masa detectada: 383,1 ($M+H^+$). La separación de los dos isómeros se

realizó por cromatografía sobre gel de sílice después del acoplamiento del aminoalcohol 123 y 10. La estereoquímica relativa no se asignó.

Los siguientes ejemplos se obtuvieron de una manera similar a la descrita para la preparación alternativa del Ejemplo 40, usando las isoquinolinas y 4-(amino-metil)-ciclohexanoles correspondientes (preparados siguiendo la secuencia descrita para la síntesis de 123) como materiales de partida:

Ej. Nº	Producto	Nombre químico	[M+H⁺]	Isómero	T_R/ [min]	Procedimiento
129		6-[4-(1-Amino-propil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	335,1	1	1,24	10
130		6-[4-(1-Amino-propil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	335,1	2	1,19	10
131		6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	347,2	1	2,38	2
132		6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	347,2	2	2,36	2

000318

Los siguientes racematos se separaron por HPLC, usando una columna quiral. La estereoquímica absoluta no se determinó, y el isómero de elución más temprana se asignó como enantiómero uno. En el caso del Ejemplo 41 y el Ejemplo 42, la separación enantiomérica se realizó tras la etapa del precursor protegido con O-bencilo racémico (1-[trans-4-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-1-fenil-metilamina) y los productos finales se liberaron después de la separación, usando el procedimiento convencional descrito anteriormente. En el caso del Ejemplo 41 y el Ejemplo 42, los datos para los tiempos de retención se dan para dichos compuestos protegidos.

Ejemplo	Racemato	Enantiómero	Método	R_t quiral [min]
41	**21**	1	B	6,84
42	**21**	2	B	9,01
43	**01**	1	A	6,18
44	**01**	2	A	9,22
45	**03**	1	A	4,98
46	**03**	2	A	7,05
47	**26**	1	A	6,24
48	**26**	2	A	8,87
49	**24**	1	A	4,56
50	**24**	2	A	7,96
51	**37**	1	C	5,53
52	**37**	2	C	8,12
53	**32**	1	A	11,60
54	**32**	2	A	15,03

Son enantiómeros obtenidos a partir de estos ejemplos por separación del racemato

trans-6-[4-((S)-amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-((R)-amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((S)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((R)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[(S)-amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[(R)-amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona.
(Los enantiómeros no se han asignado a "Enantiómero 1" o "Enantiómero 2", respectivamente)

Métodos de LC/MS

Método 1:

Fase estacionaria:	Waters XBridge C18
Gradiente:	ACN + TFA al 0,05%: H_2O + 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)
Flujo:	1,3 ml/min

Método 2:

Fase estacionaria:	Col YMC Jsphere 33 x 2,1
Gradiente:	ACN + TFA al 0,05%: H_2O + TFA al 0,05% 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

Método 3:

Fase estacionaria:	Waters XBridge C18
Gradiente:	ACN + FA al 0,1%: H2O + FA al 0,1%

de 3:97 (0 min) a 60:40 (3,5 min) a 98:2 (4.0 min) a 98:2 (5,0 min) a 3:97 (5,2 min) a 3:97 (6,5 min)

Flujo: 1,3 ml/min

Método 4:

Fase estacionaria: YMCJsphere H80, 33 x 2

Gradiente: H2O + FA al 0,1%: ACN + FA al 0,08%
de 95:5 (0 min) a 5:95 (2,5 min) a 5:95 (3 min)

Flujo: 1,3 ml/min

Método 5:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

Gradiente: ACN: H_2O + TFA al 0,05%
de 4:96 (0 min) a 95:5 (2,0 min) a 95:5 (2,4 min)

Flujo: 1 ml/min

Método 6:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18

Gradiente: H2O + FA al 0,1%: AcN+0,08 % FA
de 97:3 (0 min) a 40:60 (3,5 min) a 2:98 (4 min) a 2:98 (5 min) a 97:3 (5,2 min) a 97:3 (6,5 min)

Flujo: 1,3 ml/min

Método 7:

Fase estacionaria: Columna Acquity BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm

Gradiente: H2O + TFA al 0,05%: ACN + TFA al 0,035%
de 98:2 (0 min) a 0:100 (1,6 min) a 0:100 (2,1 min) a 98:2 (3 min)

Flujo: 1 ml/min

Método 8:

Fase estacionaria: Columna Gemini C18, 30 x 4,6 mm, 3 µm

Gradiente: H2O + FA al 0,1%: ACN + FA al 0,1%
de 95:5 (0 min) a 0:100 (5,5 min) a 0:100 (7,5 min)

Flujo: 1 ml/min

Método 9:

Fase estacionaria: Columna Gemini C18, 30 x 4,6 mm, 3 µm

Gradiente: H2O + FA al 0,1%: ACN + FA al 0,1%
de 95:5 (0 min) a 95:5 (1 min) a 0:100 (9 min) a 0:100 (12 min)

Flujo: 1 ml/min

Método 10:

Fase estacionaria: Merck Chromolith fast Grad

Gradiente: H2O + TFA al 0,05%: ACN + TFA al 0,035%
de 98:2 (0 min) a 98:2 (0,2 min) a 2:98 (2,4 min) a 2:98 (3,2 min) a 98:2 (3,3 min) a 98:2 (4 min)

Flujo: 2 ml/min

Método 11:

Fase estacionaria: Waters Aquity SDS

Gradiente: H2O + FA al 0,1%: AcN+0,08 % FA
de 95:5 (0 min) a 5:95(1,1 min) a 5:95 (1,7 min) a 95:5 (1,8 min) a 95:5 (2.0 min)

Flujo: 0,9 ml/min

Método 12:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18

Gradiente: H2O + TFA al 0,05%: ACN + TFA al 0,05%
de 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 13:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18

Gradiente: H2O + TFA al 0,05%: ACN + TFA al 0,05%
de 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)

Flujo: 1,7 ml/min

Método 14:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18

Gradiente: H2O + TFA al 0,05%: ACN + TFA al 0,05%
de 95:5 (0 min) a 95:5 (0,1 min) a 5:95(3,3 min) a 95:5 (3,85 min) a 95:5 (4,3 min)

Flujo: 1,7 ml/min

Método 15:

Fase estacionaria: Luna 3µ C18(2) 10 x 2,0 mm

Gradiente: ACN: H_2O + TFA al 0,05%
de 7:93 (0 min) a 95:5 (1,2 min) a 95:5 (1,4 min)

Flujo: 1,1 ml/min

Método 16:

Fase estacionaria: Merck Chromolith fast Grad

Gradiente: H2O + TFA al 0,05%: ACN + TFA al 0,05%
de 98:2 (0 min) a 98:2(0,2 min) a 2:98 (2,4 min) a 2:98 (3,2 min) a 98:2 (3,3 min) a 98:2 (4 min)

Flujo: 2,4 ml/min

Método 17:

Fase estacionaria: Luna 3µ C18(2) 10 x 2,0 mm (????)

Gradiente: ACN: H_2O + TFA al 0,05%
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 18:

Fase estacionaria: Luna 3µ C18(2) 10 x 2,0 mm

Gradiente: ACN: H_2O + 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)

Flujo: 1,1 ml/min

Método 19:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

Gradiente: ACN: H_2O + 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

Método 20:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18, 4,6, 6 x 50 2,5 µ

Gradiente: Agua + TFA al 0,05%:ACN + TFA al 0,05%
de 95:5 (0 min) a 5:95 (2,6 min) a 5:95(3,0 min) a 95:5 (3,10 min) a 95:5 (4 min)

Flujo 1,7 ml/min

Método 21:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18, 4,6, 6 x 50 2,5 µ

Gradiente: Agua + TFA al 0,05%:ACN + TFA al 0,05%
de 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

Métodos para la resolución quiral

Método A:

Fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm

Eluyente: MeOH:iPrOH 2:1 + dietilamina al 0,1%

Flujo: 1 ml/min

Detección: 249 nM

Método B:

Fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm

Eluyente: Heptano:EtOH:MeOH (5:1:1), columna preacondicionada con

	dietilamina al 0,1%
Flujo:	1 ml/min
Detección:	249 nM

Método C:

Fase estacionaria:	Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm.
Eluyente:	MeOH:EtOH (1:1) + dietilamina al 0,1%.
Flujo:	1 ml/min
Detección:	249 nM

Determinación de la inhibición de la Rho quinasa

Para medir la inhibición de la Rho-quinasa, 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 humana recombinante 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, ditiotreitol (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 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%). La enzima ROCK II se diluyó a una concentración de 100 ng/mL en tampón 2 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, MgCl2 5 mM, DTT 2 mM y BSA al 0,02% (p/v)). El sustrato peptídico y el ATP se diluyeron a concentraciones de 3 µM y 120 µM, respectivamente, en el tampón 2. Se mezclaron dos µl de la solución del compuesto con 2 µl 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 quinasa se inició mediante la adición de 2 µl de la solución que contenía sustrato peptídico y ATP. Después de 60 min de incubación a 32ºC, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 µl 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 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 Nº	pCI50
1	+++++++
2	+++++++
3	+++++++
4	+++++++
5	+++++++
6	+++++++
7	+++++++
8	+++++++
9	+++++++
10	+++++++
11	++++++
12	+++++
13	++++++
14	+++++
15	+++++++
16	++++++
17	++++++
19	+++++
20	++++++
22	++++++

Ejemplo Nº	pCI50
24	+++++++
25	+++++++
26	+++++++
27	++++++
28	+++++++
29	+++++++
31	++++++
32	++++++
34	++++++
35	+++++++
36	++++++
37	+++++++
38	+++++++
39	++++++
40	+++++
41	+++++
42	++++++
44	+++++++
45	+++++++
46	+++++++
51	+++++
52	+++++++
53	++++++
54	+++++
55	+++++++
56	+++++++
57	+++++++
58	+++++++
59	+++++++
60	+++++++
61	+++++
62	+++++++

Ejemplo Nº	pCI50
63	+++++++
64	+++++++
65	+++++
66	+++++
67	+++++
69	+++++++
70	+++++++
77	+++++++
82	+++++++
83	+++++
84	+++++
85	+++++
86	+++++
87	++++++
88	+++++
89	+++++
90	+++++
92	+++++
94	+++++
97	+++++++
99	+++++++
100	+++++++
101	+++++
109	++++++
110	++++++
111	++++++
114	+++++++
115	+++++
116	++++++
117	++++++
118	+++++
119	+++++

Ejemplo Nº	pCI50
120	+++++
121	++++++
122	++++++
123	++++++
124	++++++
125	+++++
126	+++++
128	+++++
129	++++++
130	++++++
131	+++++

La actividad dada se indica como el logaritmo negativo en base diez de la CI_{50} (pCI_{50}) como sigue:

+: $pCI_{50} \leq 3,0$

++: $3,0 \leq pCI_{50} < 4,0$

+++: $4,0 \leq pCI_{50} < 5,0$

++++: $5,0 \leq pCI_{50} < 6,0$

+++++ : $6,0 \leq pCI50 < 7,0$

++++++: $7,0 \leq pCI50 < 8,0$

+++++++: $8,0 \leq pCI50$

Determinación de la inhibición de Proteína Quinasa A y Proteína Quinasa G

Para medir la inhibición de PKA y PKG1-beta, se determinaron los valores de CI_{50} de acuerdo con el siguiente protocolo:

Se adquirió PKG1-beta recombinante humana activa (longitud completa, con una señal N-terminal His) en Millipore GmbH, Schwalbach, Alemania. Se obtuvo PKA recombinante humana activa (restos 1-351, señal N-terminal His) en 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,

ditiotreitol (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 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 a 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 μM y 120 μM, respectivamente, en el tampón 2. Se mezclaron dos μl de la solución del compuesto con 2 μl 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 quinasa se inició mediante la adición de 2 μl 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 μl 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 quinasa).

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 Nº	Selectividad frente a PKA	Selectividad frente a PKG
1	>1000	>1000
2	>1000	>1000
3	>1000	>300

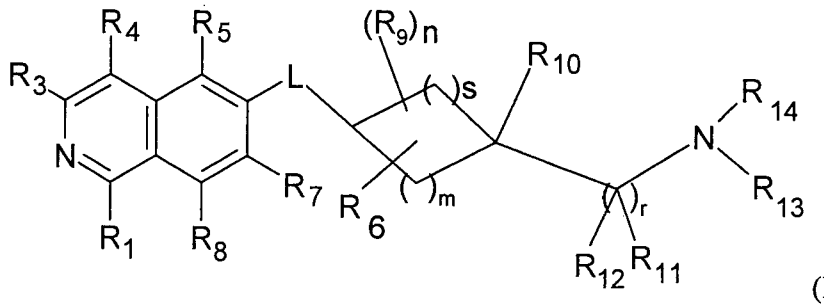
Ejemplo Nº	Selectividad frente a PKA	Selectividad frente a PKG
4	>1000	>100
5	>1000	>300
6	>1000	>300
7	>1000	>300
8	>1000	>300
9	>1000	>100
10	>100	>100
11	>300	> 10
12	>100	> 10
13	>300	>100
14	>100	>100
15	>1000	>300
16	>300	>100
17	>300	>100
19	>100	>100
20	>100	>100
22	>300	>100
24	>1000	>300
25	>1000	>100
26	>1000	>300
27	>100	> 10
28	>1000	>1000
29	>1000	>1000
31	>300	>100
32	>1000	>300
34	>300	> 10
35	>1000	>100
36	>300	>300
37	>1000	>300
38	>1000	>300
39	>100	>100
41	> 10	> 10

Ejemplo Nº	Selectividad frente a PKA	Selectividad frente a PKG
42	>300	>300
44	>1000	>1000
45	>1000	>100
46	>1000	>1000
51	>100	> 10
52	>1000	>300
53	>100	>100
55	>1000	>300
56	>1000	>300
57	>1000	>300
58	>1000	>100
59	>1000	>300
60	>1000	>100
61	> 10	>1
62	>1000	>300
63	>1000	>300
64	>1000	>100
66	> 10	> 10
69	>1000	>300
70	>1000	>1000
77	>1000	>300
82	>1000	>1000
83	>100	> 10
84	>100	> 10
85	>100	> 10
86	> 10	> 10
87	>1000	>100
88	> 10	> 10
97	>1000	>300
99	>1000	>100
100	>1000	>1000
109	>300	>100

Ejemplo Nº	Selectividad frente a PKA	Selectividad frente a PKG
110	>300	>100
114	>1000	>1000
116	>100	> 10
117	>300	> 10
120	>100	> 10
121	>100	> 10
122	>300	> 10
123	>100	> 10
124	>100	> 10
125	> 10	> 10
128	> 10	> 10
129	>100	> 10
130	>300	> 10
131	> 10	> 10
132	>100	> 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que

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, hidroxi, CN, alquilo (C_1-C_6), R' o alquileno (C_1-C_6)-R';

R_5 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6) o R';

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,

halógeno,

alquilo (C_1-C_6);

O-alquilo (C_1-C_6),

alquileno (C_1-C_6)-R',

alquenilo (C_2-C_6),

alquinilo (C_2-C_6),

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

alquileno (C_1-C_6)-CH[R']$_2$,

alquileno (C_1-C_6)-C(O)-R',

alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH_2,

alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-R',

alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),

alquileno (C_1-C_6)-C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,

alquileno (C_1-C_6)-C(O)N[R']$_2$;

alquileno (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6),

COOH,

$C(O)O$-alquilo (C_1-C_6),

$C(O)OR'$,

$C(O)$-alquilo (C_1-C_6),

$C(O)R'$,

$C(O)NH_2$,

$C(O)$-NH-alquenilo (C_2-C_6),

$C(O)$-NH-alquinilo (C_2-C_6),

$C(O)NH$-alquilo (C_1-C_6),

$C(O)NHR'$,

$C(O)$-NH-alquileno (C_1-C_6)-R',

$C(O)N$[alquilo (C_1-C_6)]R',

$C(O)N$[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,

$C(O)$-alquileno (C_1-C_6)-R', o

$C(O)O$-alquileno (C_1-C_6)-R';

R_6 está ausente;

o es un alquileno (C_1-C_4) unido al anillo de cicloalquilo, donde el alquileno (C_1-C_4) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente del anillo de cicloalquilo para formar un sistema de anillos bicíclicos,

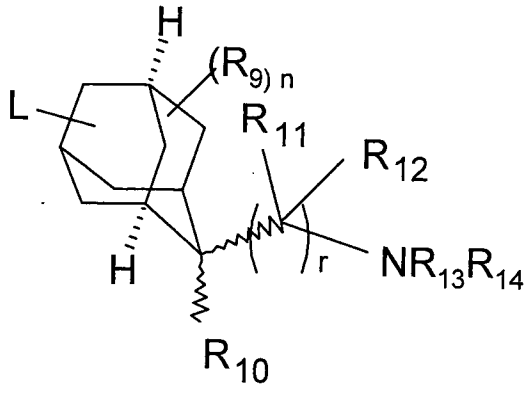
donde en el sistema de anillos bicíclicos opcionalmente uno o dos átomos de carbono se reemplazan por un grupo seleccionado independientemente entre O, N-R_{15}, S, SO o SO_2;

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 se une con un CH_2 al anillo de cicloalquilo y los otros dos CH_2 se unen a átomos de carbono diferentes del anillo de cicloalquilo;

y, si m es 3 y s es 3,

R_6 son dos grupos metileno unidos a átomos de carbono diferentes del anillo de cicloalquilo, donde los grupos metileno o el grupo CH_2-CH-$(CH_2)_2$ se unen a átomos de carbono del anillo de cicloalquilo de tal manera que forman un sistema de adamantano de la fórmula



en la que L puede unirse a cualquier átomo de carbono secundario o terciario y en la que el sistema de anillos bicíclicos o el sistema de adamantano está sin sustituir u opcionalmente sustituido con R_9.

R_{10} es

H,

arilo (C_6-C_{10}),

O-arilo (C_6-C_{10}),

O-alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), o

heteroarilo (C_5-C_{10}), donde el arilo (C_6-C_{10}) o el heteroarilo (C_5-C_{10}) está sin sustituir o sustituido.

R_{11} es

H,

alquilo (C_1-C_6);

alquileno (C_1-C_6)-R',

cicloalquilo (C_3-C_8),

heteroarilo (C_5-C_{10}),

heterocicloalquilo (C_3-C_8),

arilo (C_6-C_{10});

o R_{11} y R_{12} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C_3-C_8) o heterocicloalquilo (C_3-C_8);

R_{12} es

alquilo (C_1-C_6);

cicloalquilo (C_3-C_8),

heteroarilo (C_5-C_{10}),

heterocicloalquilo (C_3-C_8), o

arilo (C_6-C_{10});

o R_{12} es H, con la condición de que r = 2 y el otro R_{12} no sea H;

o R_{11} y R_{12} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C_3-C_8) o heterocicloalquilo (C_3-C_8);

R_{13} y R_{14} son independientemente entre sí

H,

R',

alquilo (C_1-C_6);

alquileno (C_1-C_6)-R',

alquileno (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),

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

alquileno (C_1-C_6)-$CH[R']_2$,

alquileno (C_1-C_6)-C(O)-R',

alquileno (C_1-C_6)-$C(O)NH_2$,

alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-R',

alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),

alquileno (C_1-C_6)-C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,

alquileno (C_1-C_6)-$C(O)N[R']_2$,

alquileno (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6),

C(O)O-alquilo (C_1-C_6),

C(O)OR',

C(O)-alquilo (C_1-C_6),

C(O)R',

C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),

C(O)NHR',

C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]R',

C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,

C(O)-alquileno (C_1-C_6)-R',

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

R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (C_3-C_8);

R_{15} 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;

L es $O(CH_2)p$, $S(CH_2)p$, $S(O)(CH_2)p$, $SO_2(CH_2)p$, $NH(CH_2)p$, N-alquil (C_1-C_6)-$(CH_2)p$, N-cicloalquil (C_3-C_6)-$(CH_2)p$; o N[alquileno (C_1-C_3)-R']-$(CH_2)p$;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R' es

cicloalquilo (C_3-C_8),

heteroarilo (C_5-C_{10}),

heterocicloalquilo (C_3-C_8),

arilo (C_6-C_{10});

donde en los restos R_3 a R_{15} el alquilo o alquileno está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con 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 $C(O)N(CH_3)_2$;

donde en los restos R_3 a R_{15} el cicloalquilo o heterocicloalquilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con 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 $C(O)N(CH_3)_2$;

donde en los restos R_3 a R_{15} el alquilo o alquileno está sin sustituir u opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno;

donde en los restos R_3 a R_{15} el arilo (C_6-C_{10}) y el heteroarilo (C_5-C_{10}) están sin sustituir u opcionalmente sustituidos una o más veces con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, OH, NO_2, N_3, CN, C(O)-alquilo (C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), COOH, COO-alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$, CONH-alquilo (C_1-C_6), CON[alquilo $(C_1-C_6)]_2$, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-NH-alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-N[alquilo $(C_1-C_6)]_2$, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), O-C(O)-alquilo (C_1-C_6), PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NH-alquilo (C_1-C_6), SO_2N[alquilo $(C_1-C_6)]_2$, S-alquilo (C_1-C_6); SO-alquilo (C_1-C_6), SO_2-alquilo (C_1-C_6), SO_2-N=CH-N[alquilo $(C_1-C_6)]_2$, SF_5,

C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo (C_1-C_6), N[alquilo $(C_1-C_6)]_2$, NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), NH-SO_2-alquilo (C_1-C_6), NH-SO_2-arilo (C_6-C_{10}), NH-SO_2-heteroarilo (C_5-C_{10}), NH-SO_2-heterocicloalquilo (C_3-C_8), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)-alquilo (C_1-C_6), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), N-alquil (C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo $(C_1-C_6)]$, arilo (C_6-C_{10}), alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), O-arilo (C_6-C_{10}), O-alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_{10}), alquileno (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),

O-alquileno (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_{10}), O-alquileno (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),

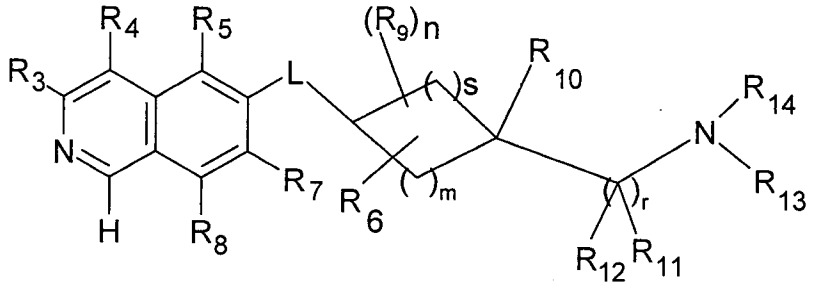
donde dicho arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar sustituido de una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, OH, NO_2, CN, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2, NH-alquilo (C_1-C_6), N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$, SO_2CH_3, COOH, C(O)O-alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$, alquileno (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-O-arilo (C_6-C_{10}) u O-alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10});

o donde el arilo (C_6-C_{10}) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquileno (C_1-C_4)-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 (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8) pueden no estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo (C_3-C_8);

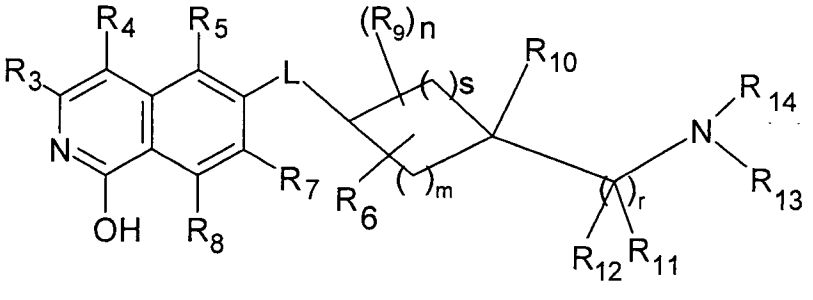
sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es H y se caracteriza por la fórmula (II)



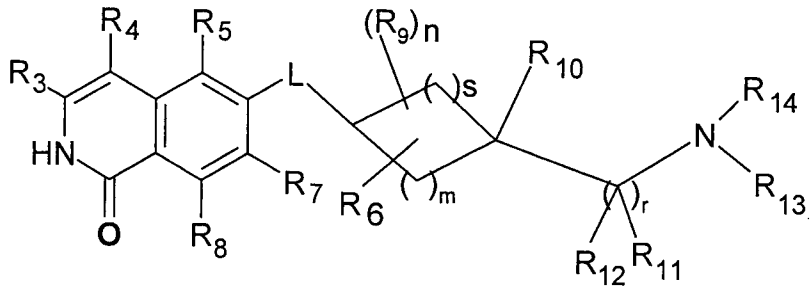
(II)

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es OH y se caracteriza por la fórmula (IIIa)



(IIIa)

o de la fórmula (IIIb)



(IIIb)

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es NH_2.

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 el alquilo (C_1-C_6) y R' están sin sustituir o sustituidos.

6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_3 es H.

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 alquileno (C_1-C_2)-fenilo, donde el alquilo (C_1-C_6) o fenilo está sin sustituir o sustituido.

8. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es H o halógeno.

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 heteroarilo (C_5-C_{10}), donde el alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) o heteroarilo (C_5-C_{10}) está sin sustituir o sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_5 es H.

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 el alquilo (C_1-C_6) o R' está sin sustituir o sustituido.

12. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R_7 es H, metilo o cloro.

13. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R_8 es H.

14. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R_9 es
R',
OH,
halógeno,
alquilo (C_1-C_6);
alquileno (C_1-C_6)-R',
alquenilo (C_2-C_6),
alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-R',
alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
C(O)-OH,
$C(O)NH_2$,
C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
C(O)NHR',
C(O)-NH-alquinilo (C_1-C_6),
C(O)-NH-alquileno (C_1-C_6)-R', o
$C(O)N[\text{alquilo } (C_1\text{-}C_6)]_2$;
donde el alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6) o R' está sin sustituir o sustituido.

15. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R_9 es OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), C(O)OH, $C(O)NH_2$ u $O\text{-}CH_3$, donde el alquilo (C_1-C_6) está sin sustituir o sustituido.

16. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R_9 es alquilo (C_1-C_6) sin sustituir o sustituido.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R_{10} es

H, fenilo, O-fenilo o heteroarilo (C_5-C_6),

donde el fenilo o heteroarilo (C_5-C_6) está sin sustituir o sustituido.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que R_{10} es H o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6), F, Cl, Br, OMe o CF_3.

19 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R_{10} es H.

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 con flúor;

cicloalquilo (C_3-C_8),

heteroarilo (C_5-C_6), o

arilo (C_6-C_{10}),

donde el cicloalquilo (C_3-C_8), heteroarilo (C_5-C_6) o arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que R_{12} es

metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, tiazolilo o fenilo sin sustituir o sustituido con alquilo (C_1-C_4) o halógeno.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que R_{11} y R_{12} forman un anillo de cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o sin sustituir.

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,

R',

alquilo (C_1-C_6);

alquileno (C_1-C_6)-R',

alquileno (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),

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

C(O)-alquilo (C_1-C_6),

C(O)R', o

C(O)-alquileno (C_1-C_6)-R'

C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,

donde el R', alquilo (C_1-C_6) o alquileno (C_1-C_6) está sin sustituir o sustituido, o

R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo (C_3-C_8) sin sustituir o sustituido.

25. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 24, en el que R_{13} y R_{14} son independientemente entre sí

H,

alquilo (C_1-C_6);

cicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),

alquileno (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),

alquileno (C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10}),

alquileno (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),

C(O)-alquilo (C_1-C_6), o

R_{13} y R_{14}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_8),

donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que

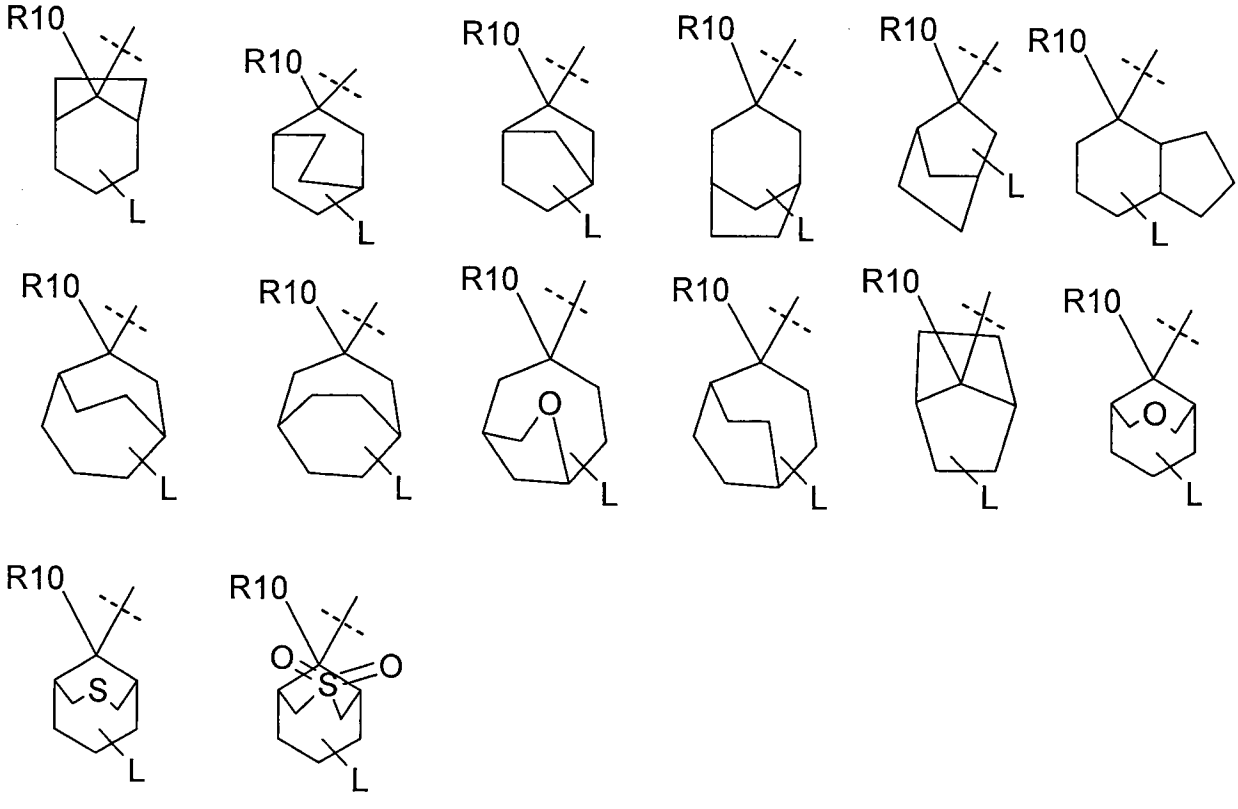
R_{13} es H o alquilo (C_1-C_6); y

R_{14} es
H,
alquilo (C_1-C_6);
cicloalquilo (C_3-C_8),
alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),
alquileno (C_1-C4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),
alquileno (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),
alquileno (C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10}), o
alquileno (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6),
donde el alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o arilo (C_6-C_{10}) está sin sustituir o sustituido.

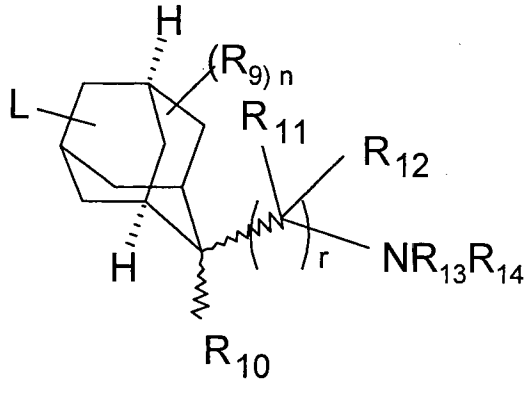
27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que
R_{13} es H o alquilo (C_1-C_6) y
R_{14} es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),
donde el alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8) está sin sustituir o sustituido.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el que R_{13} y R_{14} son H.

29. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 28, en el que R_6 está ausente o el biciclo o adamantano formado con R_6 se selecciona entre



o



que están sin sustituir u opcionalmente sustituidos con R_9.

30. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 29, en el que R_6 está ausente.

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 $(C_1-C_6)-(CH_2)p$.

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 entre el grupo que consiste en
6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{[4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexil]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
6-[4-(1-amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-cloro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-3-metil-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-ciclopropil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-1-metil-etil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-(4-[amino(ciclopropil)metil]-4-fenil-ciclohexil}oxi)-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-metoxi)-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, o
6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-{[4-(1-amino-propil)-4-fenilciclohexil]oxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-cloro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-metoxi)-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(amino-fenil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-3-metil-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-(1-amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-ciclopropil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-1-metil-etil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-(4-[amino(ciclopropil)metil]-4-fenil-ciclo-hexil}oxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en
trans-6-[4-((S)-amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-((R)-amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[(S)-amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[(R)-amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
cis-6-[4-((S)-1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-piridin-2-il-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-o-tolil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-etoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-metoxi-4-metil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-5-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-4-[1-(1-amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-benzonitrilo,
cis-3-[1-(1-amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]benzonitrilo,
6-[cis-4-(1-amino-propil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[(1S,4S,5S)-5-(1-amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[(1R,4R,5R)-5-(1-amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-dietilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-7-metil-6-[4-(1-propilamino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-7-cloro-6-[4-(1-isobutilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-butilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-7-cloro-6-{4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-fenil-ciclohexiloxi}-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(2-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(2-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[3-(1-amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclobutiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y

6-[3-(1-amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclopentiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en
cis-1-[4-(7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-(3,5-difluoro-fenil)-4-(5,7-dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-(3,5-difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[1-(3,4-difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(5-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(5,7-dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(5-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-1-[4-(7-metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
cis-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina,
[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina, y
1-amino-[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina,
y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en
6-[4-(1-amino-1-fenil-etil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(amino-p-tolil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, o
6-[4-(amino-fenil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en
6-{4-[1-amino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[1-amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[1-amino-1-ciclopentil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[1-amino-1-etil-propil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[1-amino-1-ciclopropil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-{4-[1-amino-1-n-propil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-(1-amino-propil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
6-[4-(amino-ciclopropil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

47. Un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 46 para uso como un medicamento.

48. Uso de menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 46 para producir un medicamento.

49. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 46 para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), pulmón fibroide, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, riñón fibroide, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos, 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 de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sépsis o desarrollo y progresión de cánceres.

50. Uso de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 46 para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasmo cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, reestenosis de los vasos sanguíneos o desarrollo y progresión del cáncer.

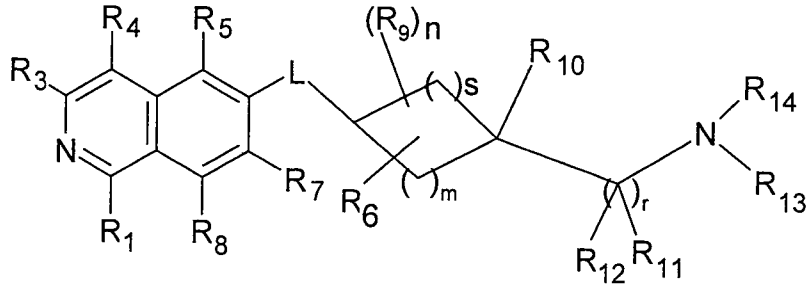
51. Uso de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 46 para enfoques curativos asociados con células madre o tratamiento con células madre pluripotentes inducidas, mejora del reconocimiento o para el tratamiento o prevención de depresión, epilepsia, corazón fibroide, necrosis papilar renal, disfunción tubulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de vasos o trastornos lipídicos.

52. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 46, excipientes y vehículos farmacéuticamente tolerados y, cuando sea apropiado, aditivos adicionales y/u otros ingredientes activos.

Resumen

ISOQUINOLINAS E ISOQUINOLINONAS SUSTITUIDAS EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE LA RHO-QUINASA

La invención se refiere a isoquinolinas e isoquinolinonas sustituidas de la fórmula (I)



(I)

útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la Rho-quinasa y/o la fosforilación mediada por la Rho-quinasa de la fosfatasa de miosina de cadena ligera, y a composiciones que contienen dichos compuestos.

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) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

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

(72) Inventor(es) **OLIVER PLETTENBURG, KATRIN LORENZ, JOHN WESTON, MATTHIAS LOEHN, HEINZ-WERNER KLEEMANN, OLIVER DUCLOS, FRÉDÉRIC JEANNOT**

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

(30) Prioridad (31)	Nº Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	08290606.6	24/06/2008	EP
	61/153.149	17/02/2009	US

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **19/06/2009**
Nº de solicitud **PCT/EP2009/004421**

(87) Publicación internacional
Fecha: **30/12/2009**
Nº publicación: **WO 2009/156100 A1**

(54) Titulo: **ISOQUINOLINAS E ISOQUINOLINONAS SUSTITUIDAS EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE LA RHO-QUINASA**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) Nº de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad 31) Nº Prioridad (32) Fecha (33) País
08290606.6 24/06/2008 EP
61/153.149 17/02/2009 US

(51) int. Cl.:

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

(72) Inventor(es) **OLIVER PLETTENBURG**
KATRIN LORENZ
JOHN WESTON
Y OTROS

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

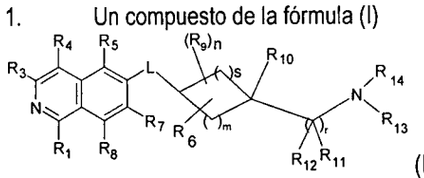
(85) Fecha limite inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **19/06/2009**
Nº de solicitud **PCT/EP2009/004421**

(87) Publicación internacional
Fecha: **30/12/2009**
Nº publicación: **WO 2009/156100 A1**

(54) Titulo: **ISOQUINOLINAS E ISOQUINOLINONAS SUSTITUIDAS EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE LA RHO-QUINASA**

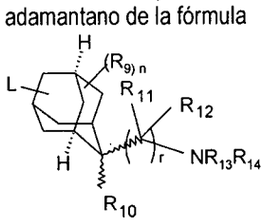
Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que
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, hidroxi, CN, alquilo (C_1-C_6), R' o alquileno (C_1-C_6)-R';
R_5 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6) o R';
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,
halógeno,
alquilo (C_1-C_6);
O-alquilo (C_1-C_6),
alquileno (C_1-C_6)-R',
alquenilo (C_2-C_6),
alquinilo (C_2-C_6),
alquileno (C_1-C_6)-O-R',
alquileno (C_1-C_6)-CH[R']$_2$,
alquileno (C_1-C_6)-C(O)-R',
alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH_2,
alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-R',
alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
alquileno (C_1-C_6)-C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,
alquileno (C_1-C_6)-C(O)N[R']$_2$;
alquileno (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6),
COOH,
C(O)O-alquilo (C_1-C_6),
C(O)OR',
C(O)-alquilo (C_1-C_6),
C(O)R',
C(O)NH_2,
C(O)-NH-alquenilo (C_2-C_6),
C(O)-NH-alquinilo (C_2-C_6),
C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
C(O)NHR',
C(O)-NH-alquileno (C_1-C_6)-R',
C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]R',
C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]$_2$,
C(O)-alquileno (C_1-C_6)-R', o
C(O)O-alquileno (C_1-C_6)-R';
R_6 está ausente;
o es un alquileno (C_1-C_4) unido al anillo de cicloalquilo, donde el alquileno (C_1-C_4) forma un segundo enlace con un átomo de carbono diferente del anillo de cicloalquilo para formar un sistema de anillos bicíclicos,
donde en el sistema de anillos bicíclicos opcionalmente uno o dos átomos de carbono se reemplazan por un grupo seleccionado independientemente entre O, N-R_{15}, S, SO o SO_2;
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 se une con un CH_2 al anillo de cicloalquilo y los otros dos CH_2 se unen a átomos de carbono diferentes del anillo de cicloalquilo;
y, si m es 3 y s es 3,
R_6 son dos grupos metileno unidos a átomos de carbono diferentes del anillo de cicloalquilo, donde los grupos metileno o el grupo CH_2-CH-$(CH_2)_2$ se unen a átomos de carbono del anillo de cicloalquilo de tal manera que forman un sistema de adamantano de la fórmula



en la que L puede unirse a cualquier átomo de carbono secundario o terciario y
en la que el sistema de anillos bicíclicos o el sistema de adamantano está sin sustituir u opcionalmente sustituido con R_9.
R_{10} es
H,
arilo (C_6-C_{10}),
O-arilo (C_6-C_{10}),
O-alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), o
heteroarilo (C_5-C_{10}), donde el arilo (C_6-C_{10}) o el heteroarilo (C_5-C_{10}) está sin sustituir o sustituido.
R_{11} es
H,
alquilo (C_1-C_6);
alquileno (C_1-C_6)-R',
cicloalquilo (C_3-C_8),
heteroarilo (C_5-C_{10}), ...

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-160331- -00000-0000

Fecha: 2010-12-21 15:27:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [ ] **MODELO DE UTILIDAD** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00**

- [ ] Indicación que se solicita una patente
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Descripción de la invención
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCION PCT [X] **MODELO DE UTILIDAD PCT** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única**

- [X] Indicación que se solicita una PCT
- [X] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [X] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [X] 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 [ ]

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	10 160331
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/004421
	Fecha inicio fase nacional	24/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 02228

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 Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

19 FEB 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11