

PCT

Q.F



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

10-160337

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: DERIVADOS DE ISOQUINOLINA E ISOQUINOLINONA BI-
Y POLICICLICOS SUSTITUIDOS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 217/24, C07D 493/08,
C07D 495/08, A61K 31/472,
A61P 27/00, A61P 9/00, 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

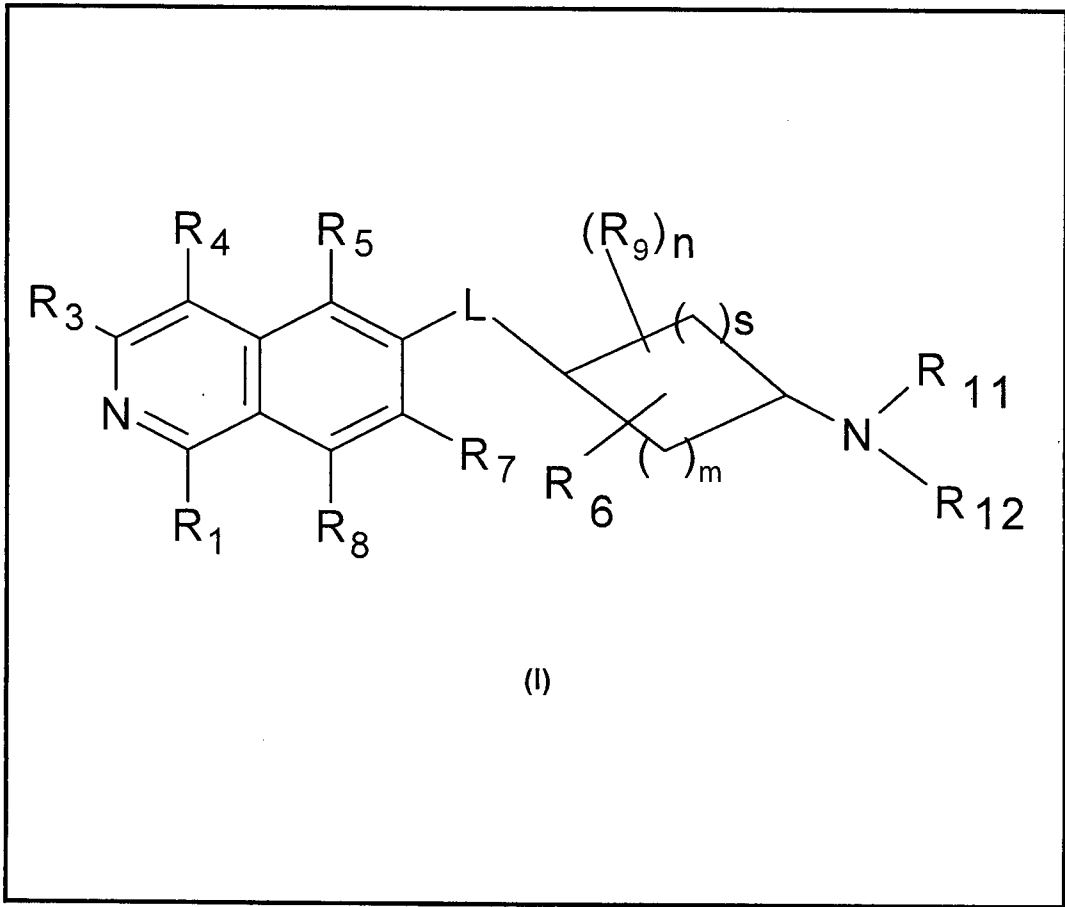
24-01-2011

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETIT		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
				radicación	
		No. 10-160337-00000-0000		Fecha: 2010-12-21 15:31:16 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION	
				Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 163	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL					
SOLICITUD DE:					
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.					
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II					
② SOLICITANTE (71)		Nombre: SANOFI-AVENTIS Dirección: 174, avenue de France 75013 Paris FRANCIA Nacionalidad o Domicilio: París - FRANCIA Lugar de Constitución: FRANCIA Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número	
③ REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA Dirección: CALLE 94A No. 7A-09 Teléfono: 7560770 Fax: 7550158 E-mail: info@castellanosyco.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número 2.930.616 TPA 2.698	
④ INVENTOR (ES) (72)		VER ANEXO # 1			
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/004393 Fecha 18/06/2009 Publicación Internacional No. WO 2009/156092 A2 Fecha 30/12/2009					
⑥ Título (54) DERIVADOS DE ISOQUINOLINA E ISOQUINOLINONA BI- Y POLICICLICOS SUSTITUIDOS					
⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 217/24, C07D 493/08, C07D 495/08, A61K 31/472, A61P 27/00, A61P 9/00, A61P 25/00, A61P 37/00					
⑧ Prioridad		(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud	
SI ☒ NO ☐		EP	24/06/2008	08290607,4	
		US	17/02/2009	61/153,155	
⑨ Comprobantes de pago Nos. 10-101,429 y 10-101,437 Fecha Noviembre 29 de 2010					
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.					

10 Anexos

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

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUIS PATRICK LEYVA

FIRMA:

[Handwritten signature]

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

21 DIC. 2010

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

**ANEXO # 1
INVENTORES**

1. **OLIVER PLETTENBURG**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
2. **KATRIN LORENZ**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
3. **MATTHIAS LOEHN**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
4. **OLIVIER DUCLOS**
c/o Sanofi-Aventis
Département Brevets
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCIA
5. **SANDRINE BISCARRAT**
c/o Sanofi-Aventis
Département Brevets
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCIA

P20274
000004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 200174029-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 10 - 101,429
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160337- -00000-0000

Fecha: 2010-12-21 15:31:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 163

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	387632453	29/11/2010	9,306,000.00

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

CANT. REENTRISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 GARANTIAS DE SOL. DE POTENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101.437
 FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160337-00000-0000

Fecha: 2010-12-21 15:31:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 163

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	052754387	387632453	29/11/2010	9,306,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
DE 50005-01-01 SOLICITUDES	REINVOICACION UNITARIA AUTOCIONAL	729,000.00
	TOTAL =	729,000.00

SON: SETECIENTOS VEINTIDOC MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

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

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

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

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

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

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

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

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

25 NOV 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTEISEIS

**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:

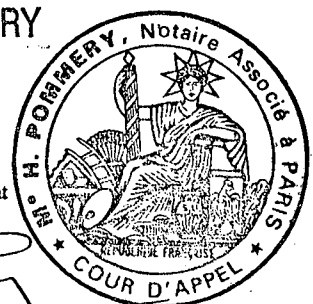
1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas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

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

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

Firmado en Paris el de de .

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement la signature de Madame **Josiane MERLIER** apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune vérification de l'exactitude des faits et actes mentionnés dans le présent document



EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

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

1. République française
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
APOSTILLE
Le présent acte public
2. a été signé par *Notaire ROBERT*
3. agissant en qualité de *Notaire étude*
4. est revêtu du sceau/timbre de *Notaire étude*
Attesté
5. a *PARIS*
6. le *20/12/06*
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de *PARIS*
8. sous n° *141190*
9. Sceau :
10. Signature : *Mme TEPLIER*

25 NOV 2010
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS
Corte Notaria Voluntaria del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
conforma con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.

CERTIFICATION

CERTIFICACIÓN

COMPANIES

SOCIEDADES

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

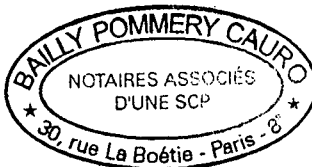
Signed in Paris on this 19th day of February of 2007.

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

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

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par

Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de

Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de

son étude

Attesté

5. à

PARIS

6. le

22/02/2007

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

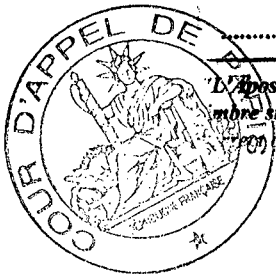
PARIS

8. sous n°

17350

9. Sceau :

10. Signature :



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

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

25 NOV 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
Français - Espagnol

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

Contenido del documento:

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

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

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

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

CERTIFICADO:

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

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

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

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

25 NOV 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

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

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
Edgar Polanco
622036
CORTE INTERMUNICIPAL DE
GOBIERNO DESARROLLO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 NOV 28 A 11:35
BAM
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

(10) International Publication Number
WO 2009/156092 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 217/24 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 495/08 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/004393

(22) International Filing Date:

18 June 2009 (18.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08290607.4 24 June 2008 (24.06.2008) EP
61/153,155 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]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main (DE). LORENZ, Katrin [DE/
DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). LOEHN, Matthias [DE/DE];
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt
am Main (DE). DUCLOS, Olivier [FR/FR]; c/o Sanofi-
Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR). BISCARRAT, Sandrine [FR/FR];

c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agent: LÖSCHNER, Thomas; Sanofi-Aventis Deutsch-
land GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst,
Gebäude K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

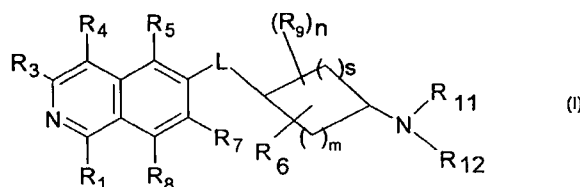
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: BI- AND POLYCYCLIC SUBSTITUTED ISOQUINOLINE AND ISOQUINOLINONE DERIVATIVES



(57) Abstract: The invention relates to bi- and polycyclic substituted isoquinoline and isoquinolinones of the formula (I) wherein R₁ to R₁₂ are as defined in the application 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.

Bi- and polycyclic substituted isoquinoline and isoquinolinone derivatives

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

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

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

- 527, 129-140, Hattori et al. *Circulation* 2004, 109, 2234-2239), cardiac hypertrophy and failure (Yamakawa et al. *Hypertension* 2000, 35, 313-318; Liao et al. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006, 290, C661-668; Kishi et al. *Circulation* 2005, 111, 2741-2747), coronary heart disease, arteriosclerosis, restenosis (Pacaud et al. *Arch. Mal. Coeur* 2005, 98, 249-254; Retzer et al. *FEBS Lett.* 2000, 466, 70-74; Negoro et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, 262, 211-215), diabetes, diabetic complications, glucose utilization and metabolic syndrome (Sandu et al. *Diabetes* 2000, 49, 2178-2189 ; Maeda et al. *Cell Metab.* 2005, 2, 119-129), sexual dysfunction, e.g., penile erectile dysfunction (Chitale et al. *Nature Medicine* 2001, 7, 119-122),
- 10 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.
- 15 *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
- 20 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
- 25 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.*
- 30 *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), 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.

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-(C₀-C₁₀)alkyl-heteroaryl substituted

5 cyclohexyl derivatives useful for the treatment of microbial infections.

JP 10087629 A describes isoquinoline derivatives useful for the treatment of diseases caused by *Helicobacter pylori* such as for example gastritis cancer or ulcer. The isoquinoline derivatives may be substituted by OH in the 1-position and are preferably 5-substituted by X-[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-Y wherein X may be oxygen and Y may be

10 an aryl or a heterocyclic group.

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

15 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 (CHR₁)_m-Z-(CHR₁)_n, e.g. Z-CH₂, wherein Z may be O, R₁ is hydrogen or alkyl, Ar I may be among others an optionally substituted isoquinolone and Ar II may be among others an optionally substituted C₃₋₇ monocyclic saturated heterocyclic system.

20

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)_pOR⁴³ wherein p may be zero, and R⁴³ is e.g. a (C₃-C₁₀)cycloalkyl residue

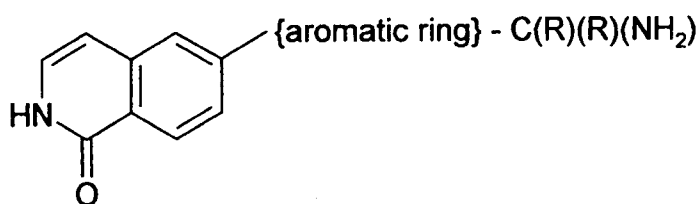
25 optionally substituted by NR⁵¹R⁵², wherein R⁵¹ and R⁵² may be hydrogen,

(C₁-C₆)alkyl etc.; or R⁴³ is a group R⁸¹ defined as a 4-6 membered unsaturated or saturated monocyclic heterocyclic ring with 1, 2, 3 or 4 heteroatoms; and are substituted by a directly bound optionally substituted aryl or heteroaryl ring in the 4-position.

30 WO 2005/030130 (Merck & Co.) generically describes as potassium channel inhibitors for the treatment of cardiac arrhythmias, stroke, congestive heart failure etc.

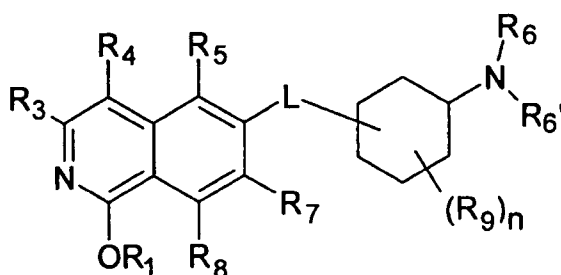
isoquinoline derivatives which may be substituted by hydroxyl in the 1-position and are optionally substituted in 6-position by a group $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ wherein p may be zero, and R^{43} is e.g. a (C_3-C_{10}) cycloalkyl residue optionally substituted by $NR^{51}R^{52}$, wherein R^{51} and R^{52} 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 heterocyclic ring with 1, 2, 3 or 4 heteroatoms; and are substituted by a directly bound optionally substituted aryl or heteroaryl ring in the 4-position.

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



as Rho-kinase inhibitors.

WO2007/012422 (Sanofi-Aventis) generically describes isoquinoline and isoquinolone derivatives of the formula



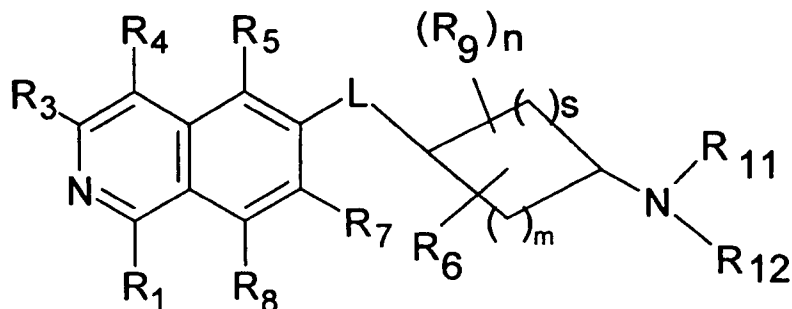
as Rho-Kinase inhibitors.

WO2008/077555 and WO 2008/077556 (sanofi-aventis) also describe 6 substituted isoquinoline and isoquinolone derivatives as Rho-kinase inhibitors.

WO2007/039563 and WO 2008/020081 (Organon) describe 6-substituted isoquinoline derivatives as Rho-kinase inhibitors.

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.

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



(I)

wherein

- 10 R_1 is H, OH or NH_2 ;

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

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

15

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

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

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

R_6 is one (C_1-C_4) alkylene bound to the cycloalkyl ring, in which the (C_1-C_4) alkylene forms a second bond to a different carbon atom of the cycloalkyl ring to form a bicyclic ring system,

25

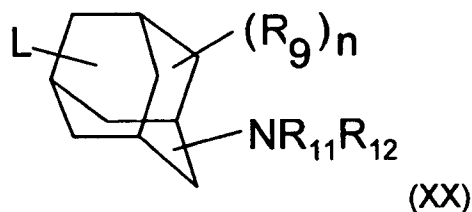
wherein in the bicyclic ring system one or two carbon atoms are replaced by a group independently selected from O, N- R_{13} , S, SO or SO_2 ;

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 $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_2)_2$ 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,

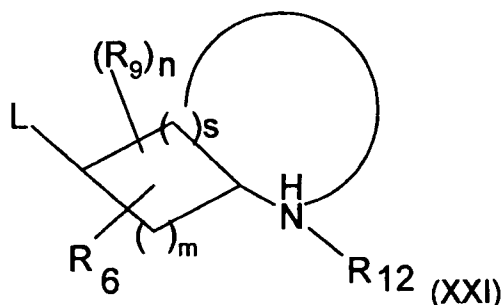
- 5 R_6 are two methylene groups bound to different carbon atoms of the cycloalkyl ring, wherein the methylene groups or the $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_2)_2$ group are bound to carbon atoms of the cycloalkyl ring and form an adamantane system of the formula



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

10

or R_6 together with R_{11} and the N atom form a $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ heterocycloalkyl which is fused or connected as a spirocyclic ring system to the cycloalkyl residue to form a residue of the formula



15

wherein the bicyclic ring system or adamantane system or the $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ heterocycloalkyl containing ring system is unsubstituted or optionally substituted by R_9 ;

20 R_9 is

R' ,

OH,

halogen,

- (C₁-C₆)alkyl,
O-(C₁-C₆)alkyl,
(C₁-C₆)alkylene-R',
(C₂-C₆)alkenyl,
5 (C₂-C₆)alkynyl,
(C₁-C₆)alkylene-O-R',
(C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)-R',
(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,
10 (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R',
(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂,
(C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
15 COOH,
C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
C(O)OR'
C(O)(C₁-C₆)alkyl,
C(O)R',
20 CONH₂,
C(O)-NH-(C₂-C₆)alkenyl,
C(O)-NH-(C₂-C₆)alkynyl,
C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
C(O)NHR',
25 C(O)-NH(C₁-C₆)alkylene-R',
C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]R'
C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
C(O)-(C₁-C₆)alkylene-R', or
C(O)O(C₁-C₆)alkylene-R';

R₁₁ and R₁₂ are independently of each other

H,

R',

(C₁-C₆)alkyl,

5 (C₁-C₆)alkylene-R',

(C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-O-R',

(C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)-R',

10 (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R',

(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂,

15 (C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)OR',

C(O)(C₁-C₆)alkyl,

C(O)R',

20 C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)NHR',

C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]R'

C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,

C(O)-(C₁-C₆)alkylene-R',

25 C(O)O(C₁-C₆)alkylene-R', or

R₁₁ and R₁₂, together with the N-atom to which they are attached, form a (C₃-C₈) heterocycloalkyl;

R₁₃ is H or (C₁-C₆)alkyl;

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

5 m is 1, 2, 3 or 4;

s is 0, 1, 2, or 3;

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

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

R' is

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

20 wherein in residues R₃ to R₁₃ alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally
substituted one or more times by OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃,
N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ or C(O)N(CH₃)₂;

25 wherein in residues R₃ to R₁₃ cycloalkyl or heterocycloalkyl is unsubstituted or
optionally substituted one or more times by (C₁-C₆)alkyl, halogen, OH, OCH₃,
C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ or
C(O)N(CH₃)₂;

30 wherein in residues R₃ to R₁₃ alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally
substituted one or more times by halogen;

wherein in residues R₃ to R₁₃ (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted or optionally substituted one or more times by a group independently selected from halogen, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-(C₁-C₆)alkyl, C(O)-(C₆-C₁₀)aryl, C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆)alkyl, C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂.

- 5 (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-NH(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, O-(C₁-C₆)alkyl, O-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)alkyl]₂, S-(C₁-C₆)alkyl; SO-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-N=CH-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SF₅,
- 10 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)alkyl, N[(C₁-C₆)alkyl]₂, NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₆-C₁₀)aryl, NH-SO₂-(C₅-C₁₀)heteroaryl, NH-SO₂-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, O-(C₆-C₁₀)aryl,
- 15 O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, wherein the (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, or (C₃-C₈)cycloalkyl may be substituted one to three times by a group independently
- 20 selected from halogen, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl, N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SO₂CH₃, C(O)OH, C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-(C₆-C₁₀)aryl, or O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl;
- or wherein (C₆-C₁₀)aryl is vicinally substituted by a O-(C₁-C₄)alkylene-O group
- 25 whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to;
- and wherein aryl substituents of (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl and (C₃-C₈)cycloalkyl groups may not be further substituted by an aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or 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 (C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₄)alkyl, or (C₁-C₆)alkyl and the corresponding alkylene substituents are understood as a hydrocarbon residue which can be linear, i.e. straight-chain, or branched and has 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms, respectively. This also applies if an alkyl group occurs as a substituent on another group, for example in an alkoxy group (O-alkyl), S-alkyl or a -O(C₁-C₆)alkylene-O-, an alkoxycarbonyl group or an arylalkyl group. Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl or hexyl, the n-isomers of all these groups, isopropyl, isobutyl, 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-

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

5

The term (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.

10

(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-butyngyl. The triple bonds may be both internal and terminal.

15

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

20

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 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ or $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

25

(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

30

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

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

- (C₃-C₈)heterocycloalkyl group means a saturated (contains no double bonds) monocyclic carbon ring system containing 3, 4, 5, 6, 7 or 8 ring atoms in which one or more carbon atoms can be replaced by one or more heteroatoms such as, for
15 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.

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

(C₅-C₁₀)heteroaryl means a mono- or bicyclic ring system in which one or more carbon atoms can be replaced by one or more heteroatoms such as, for example 1, 2, 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. (C₅-C₁₀)heteroaryl groups may be an (1) aromatic monocyclic or bicyclic ring system or (2) a bicyclic ring system wherein one ring is aromatic and the second ring is at least partially saturated.

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

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

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

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

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

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

10

In residues R₃ to R₁₃ (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl residues are unsubstituted or, if not specified otherwise, optionally substituted one or more times, preferably one to three times, by a group independently selected from

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

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

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

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

Preferred substituents for (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl groups are OH, (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl, O-phenyl, phenyl, C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, C(O)OH, C(O)-(C₁-C₄)alkyl, halogen, NO₂, SO₂NH₂, CN, SO₂-(C₁-C₄)alkyl, SO₂-N=CH-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, NH-SO₂-(C₁-C₄)alkyl, NH₂, NH-C(O)-(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkyl-OH, C(O)N[(C₁-C₄)alkyl]₂, CONH(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, N[(C₁-C₄)alkyl]₂, (C₁-C₄)alkylene-N[(C₁-C₄)alkyl]₂, (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₄)alkyl, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, wherein the (C₆-C₁₀)aryl may be further substituted one to three times, preferably once, by halogen, (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, or may be vicinally substituted by a O-(C₁-C₄)alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to.

More preferred substituents for (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl are OH, halogen, CN, phenyl, O-phenyl, NH-C(O)-(C₁-C₄)alkyl, C(O)-(C₁-C₄)alkyl, C(O)-O(C₁-C₄)alkyl,

(C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl, CONH₂, SO₂-NH₂, SO₂-(C₁-C₄)alkyl or SO₂-N=CH-N[(C₁-C₄)alkyl]₂, (C₁-C₄)alkylene-phenyl, (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₄)alkyl or (C₅-C₆)heteroaryl, wherein the phenyl is unsubstituted or optionally substituted one to three times, preferably once, by OH, halogen, (C₁-C₄)alkyl or O-(C₁-C₄)alkyl.

5

Even more preferred substituents for (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl are OH, halogen, CN, phenyl, O-phenyl, NH-C(O)-(C₁-C₄)alkyl especially NH-C(O)-CH₃, C(O)-(C₁-C₄)alkyl especially C(O)-CH₃, C(O)-O(C₁-C₄)alkyl especially C(O)-OCH₃, (C₁-C₄)alkyl especially CH₃ or CF₃, O-(C₁-C₄)alkyl especially O-CH₃, CONH₂, SO₂-NH₂, SO₂-(C₁-C₄)alkyl especially SO₂-CH₃ or SO₂-CF₃; or SO₂-N=CH-N[(C₁-C₄)alkyl]₂ especially SO₂-N=CH-N[(CH₃)₂],

10

wherein the phenyl is unsubstituted or optionally substituted one to three times, preferably once, by OH, halogen, (C₁-C₄)alkyl or O-(C₁-C₄)alkyl.

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

20

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

25 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.

30

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 R₃ to R₁₃ 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 R₃ to R₁₃ alkyl or alkylene is unsubstituted or, if not specified otherwise, optionally substituted one or more times by a group selected independently from OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ or CON(CH₃)₂. If substituted, the number of substituents is preferably between 1, 2, 3 or 4, more preferably 1 or 2 with 1 being even more preferred. Preferably 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 R₃, R₄, R₅, R₇ and R₈ are not substituted. In a further embodiment alkyl or alkylene in R₄, R₅, R₇ and R₈ to R₁₄ is not substituted by one of these groups.

In residues R₃ to R₁₃ cycloalkyl or heterocycloalkyl is unsubstituted or, if not specified otherwise, optionally substituted one or more times by (C₁-C₆)alkyl, halogen, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ or CON(CH₃)₂.

If substituted, the number of substituents is preferably between 1, 2, 3 or 4, more preferably 1 or 2 with 1 being even more preferred. Preferably cycloalkyl or

heterocycloalkyl in R₃, R₄, R₅, R₇ and R₉ are not substituted. In a further embodiment cycloalkyl or heterocycloalkyl in R₃ to R₁₃ is not substituted. In a preferred embodiment a heterocycloalkyl is not substituted. In another embodiment cycloalkyl is not substituted.

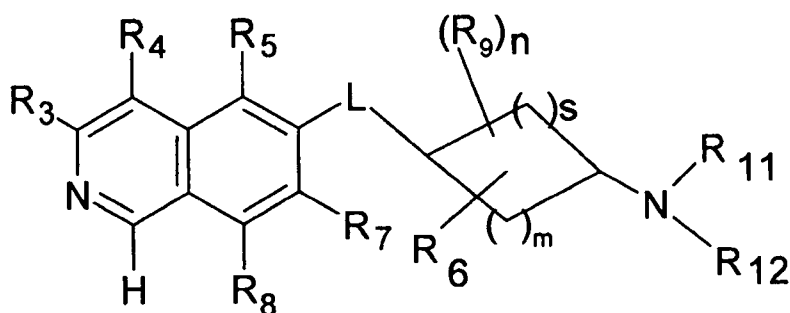
5

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

10

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

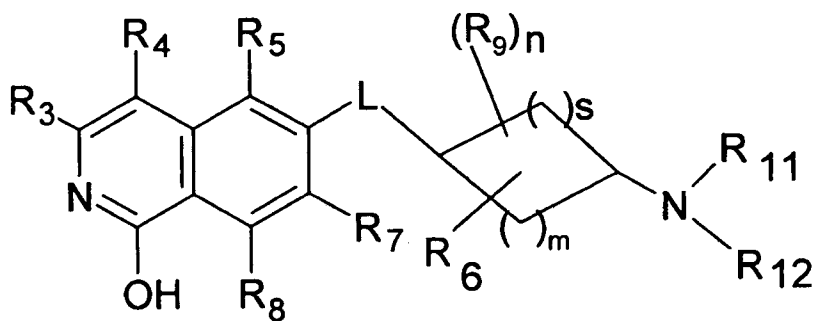
15 In one embodiment of a compound of formula (I) R₁ is H and the compound is characterized by the formula (II)



(II)

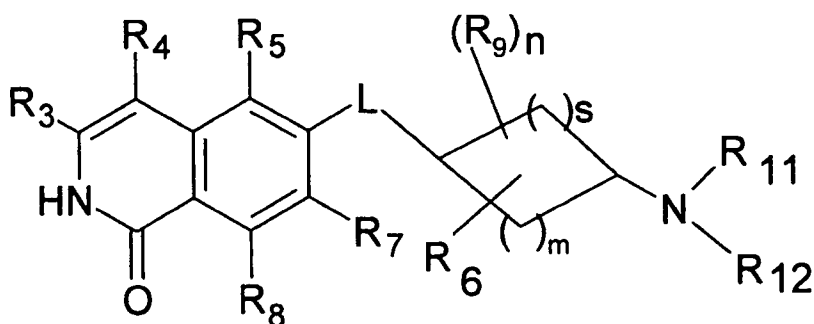
20

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



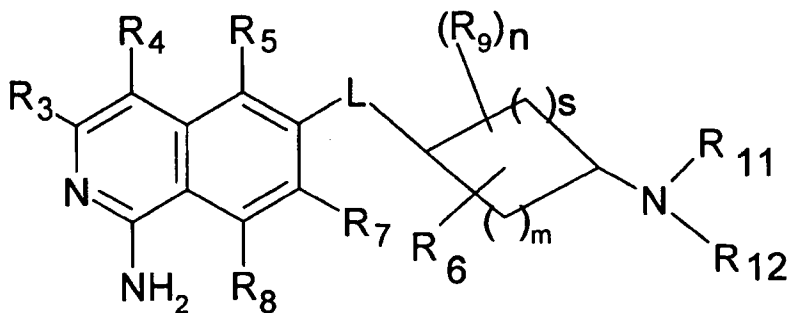
(IIIa)

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



(IIIb)

- 10 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)



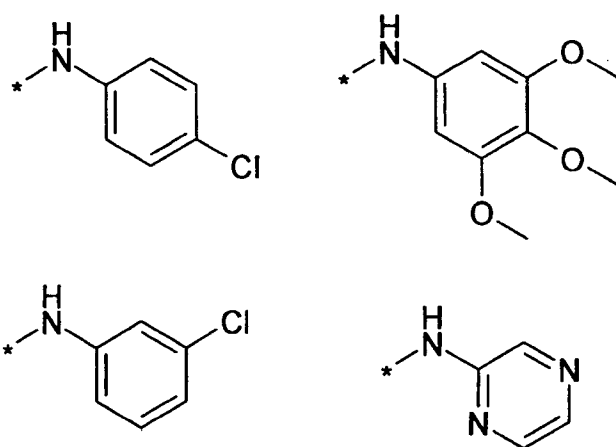
(IV)

15

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-C_6) alkyl, or $NH-R'$. In another
- 5 more preferred embodiment R_3 is H, halogen, unsubstituted or substituted $NH-(C_5-C_6)$ heteroaryl, unsubstituted or substituted $NH-(C_3-C_8)$ heterocycloalkyl or unsubstituted or substituted NH -phenyl. In a even more preferred embodiment R_3 is 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.
- 10 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) -phenyl. In a
- 15 more preferred embodiment R_4 is H, halogen or unsubstituted or substituted (C_1-C_4) alkyl or (C_1-C_2) -phenyl, preferably unsubstituted (C_1-C_4) alkyl or (C_1-C_2) -phenyl. Most preferred R_4 is H.

- In a preferred embodiment R_5 is H, CN, halogen, unsubstituted or substituted $(C_1-$
- 20 $C_6)$ alkyl, unsubstituted or substituted (C_6-C_{10}) aryl, or unsubstituted or substituted (C_5-C_{10}) heteroaryl. Examples of R_5 are hydrogen, fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, ethyl, phenyl, thienyl or pyridyl, nitrile, (p-methoxy)-phenyl, N-aniline, cyclopropyl,

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

5

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

10

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

15

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

20

In a preferred embodiment R₉ is R', OH, halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-R', (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R', (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, COOH, CONH₂, C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, C(O)NHR', C(O)-NH-(C₁-C₆)alkynyl, C(O)-NH(C₁-C₆)alkylene-R', or C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂; wherein alkyl, alkylene and R' are unsubstituted or substituted.

25

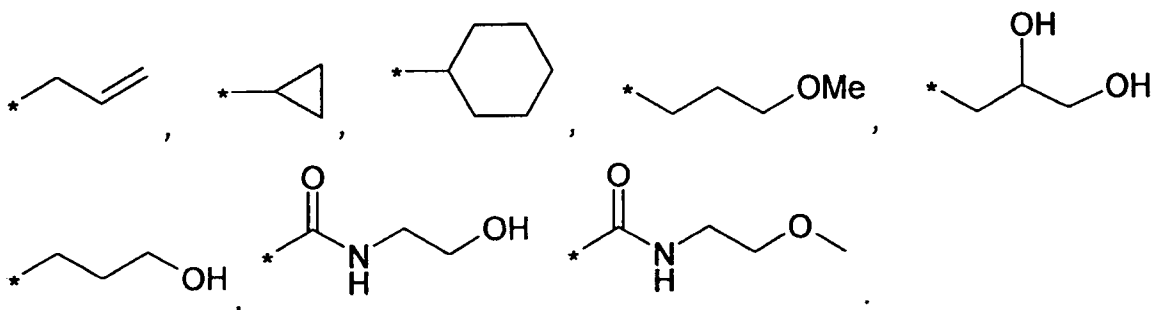
In a more preferred embodiment R₉ is OH, halogen, (C₁-C₆)alkyl, R', (C₁-C₆)alkylene-R', (C₂-C₆)alkenyl, COOH, CONH₂, C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, C(O)NHR', or C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, wherein alkyl, alkylene and R' are unsubstituted or substituted.

More preferably R_g is OH, halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, COOH, CONH₂, O-CH₃, phenyl, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₁-C₂)alkylene-phenyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, wherein alkyl, phenyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₆)heteroaryl or (C₃-C₈)heterocycloalkyl is unsubstituted or substituted. Even more preferred R_g is OH, halogen, (C₁-C₆)alkyl, COOH, CONH₂, O-CH₃, phenyl, (C₁-C₂)alkylene-phenyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, wherein alkyl, phenyl or (C₃-C₈)cycloalkyl is unsubstituted or substituted.

- 10 Most preferred R_g is allyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopropylmethylene, isopropoxyethylene, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl or benzyl.

R_g 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_g is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, phenyl,



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

In one embodiment of a compound of formula (I) R_{11} and R_{12} are independently of each other

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

(C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-O-R',

C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)NHR',

5 C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, wherein

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

In a preferred embodiment of a compound of formula (I) R₁₁ and R₁₂ are independently of each other

10 H,

(C₁-C₆)alkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

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

(C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,

(C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, or

R₁₁ and R₁₂, together with the N-atom to which they are attached, form a (C₃-C₈)

20 heterocycloalkyl group,

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

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

Preferably the formed heterocyclyl group in R₁₁ and R₁₂ is morpholinyl, piperidinyl,

25 pyrrolidinyl or piperazinyl. More preferably the heterocyclyl group is morpholinyl or piperazinyl.

In a more preferred embodiment of a compound of formula (I) R₁₁ is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, or (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl; and

R₁₂ is

H,

(C₁-C₆)alkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

5 (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

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

(C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,

(C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, or

10 C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl.

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

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

15 R₁₁ is H or (C₁-C₆)alkyl; and

R₁₂ is

H,

(C₁-C₆)alkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

20 (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

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

(C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, or

(C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl.

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

More preferably R₁₁ is H, (C₁-C₆)alkyl and

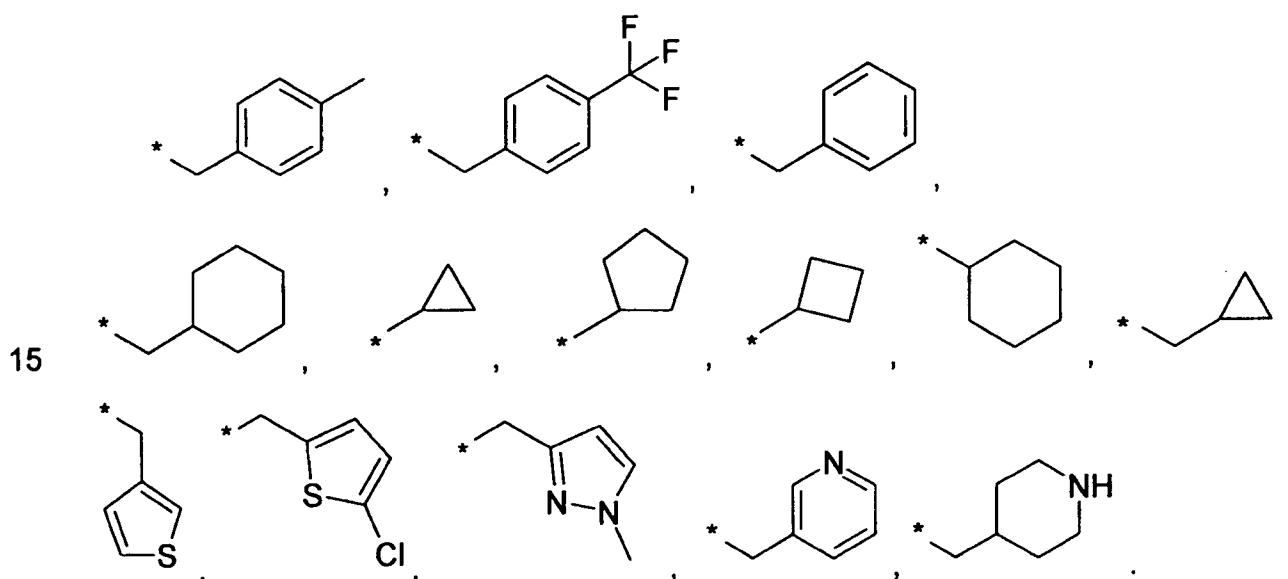
R_{12} is H, (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl, wherein (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl are unsubstituted or substituted, preferably unsubstituted.

In a further embodiment R_{11} is H and

- 5 R_{12} is H, (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl wherein (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl are unsubstituted.

Most preferred R_{11} and R_{12} are H.

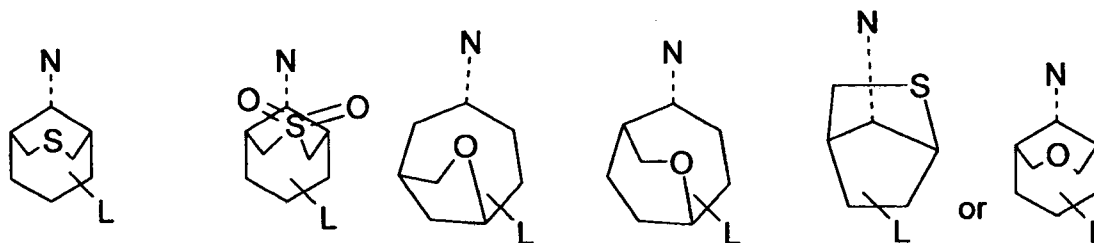
- 10 As examples for the before mentioned embodiments, R_{11} or R_{12} are, independently from each other, hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 3-methyl-butyl, 2-methyl-propyl, butyl, pentyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl or a substituent selected from the group consisting of



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

- 20 In one embodiment R_{13} is H or (C₁-C₆)alkyl, which is unsubstituted or optionally substituted, more preferably R_{13} is H or (C₁-C₄)alkyl, most preferably H. Preferably, the alkyl is unsubstituted.

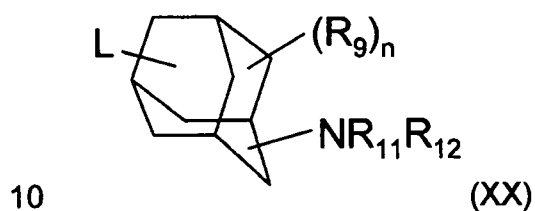
In one embodiment of a compound of formula (I) the bicyclus formed with R_6 is selected from the group of



which is unsubstituted or optionally substituted by R_9 .

- 5 (the dotted line with the N indicates the position of the $NR_{11}R_{12}$ residue)

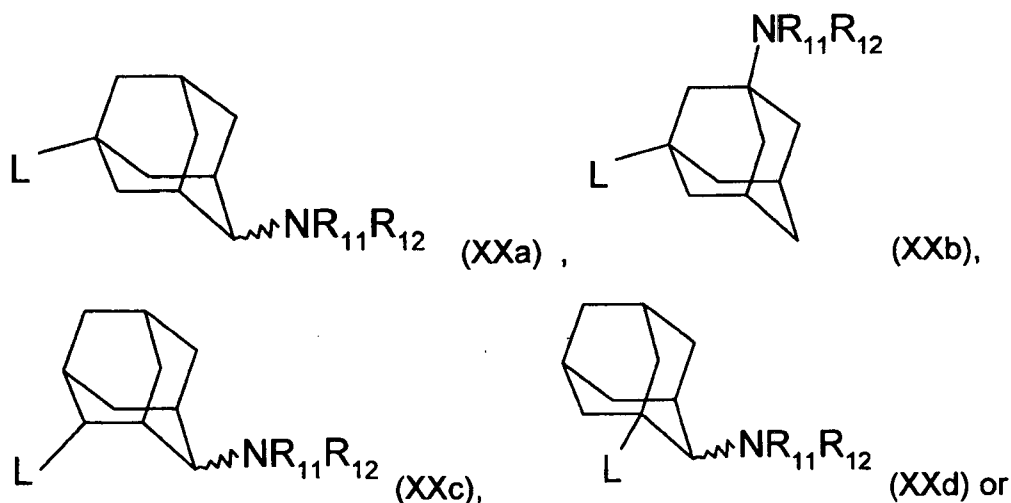
In another embodiment of a compound of formula (I) the adamantane formed with R_6 is selected from the group of

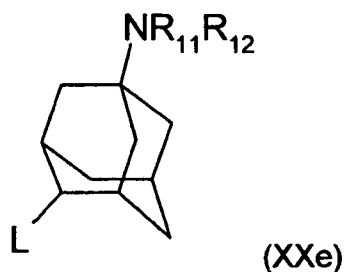


which is unsubstituted or optionally substituted by residues R_9 .

Preferably, the bicyclus or adamantane is unsubstituted (n is 0).

- 15 In one embodiment the adamantane formed has the following structure

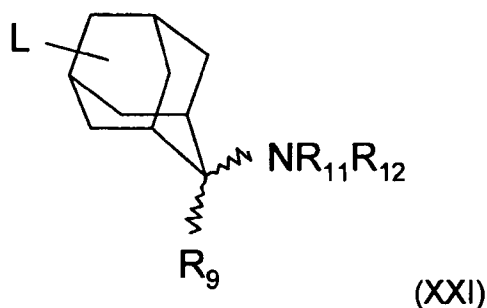




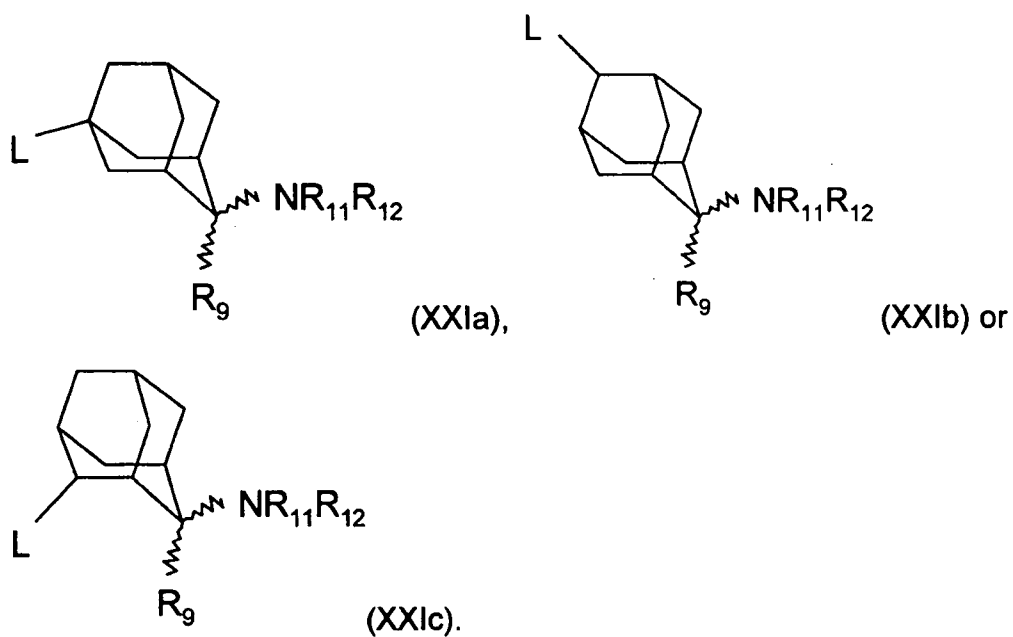
which is unsubstituted or optionally substituted by residues R_9 .

A preferred embodiment of the adamantane formed with R_6 is a residue having the

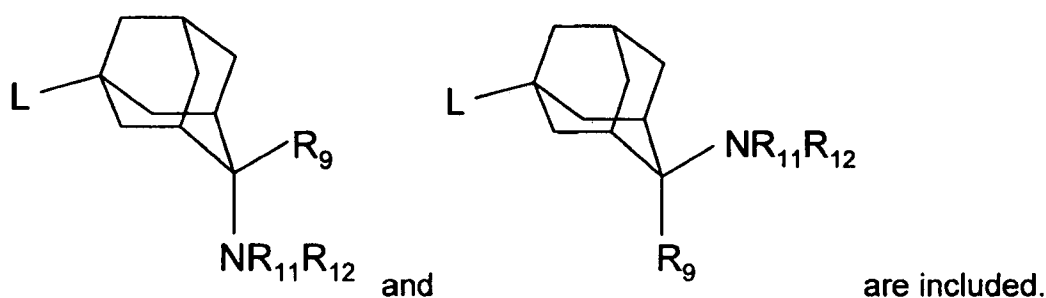
5 formula



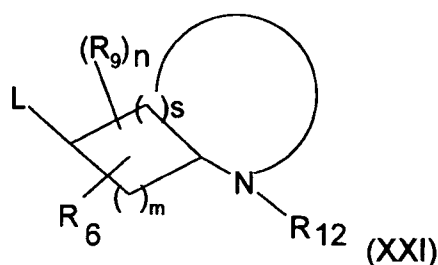
Particular embodiments for this residue are of the formula



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

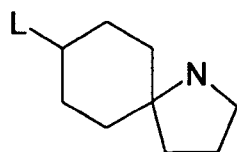


In another embodiment R_6 together with R_{11} or R_{12} and the N atom form a (C₃-C₈)heterocycloalkyl which is fused or connected as a spirocyclic ring system to the
 5 cycloalkyl residue to form a residue of the formula;



wherein said ring system is unsubstituted or optionally substituted by residues R_9 ;

10 Examples of residues formed by R_6 and R_{11} are



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

15 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 another embodiment L is $O(CH_2)_p$. In a further embodiment L is $S(CH_2)_p$,

20 $S(O)(CH_2)_p$ or $SO_2(CH_2)_p$. In another embodiment L is $NH(CH_2)_p$, $N[(C_1-$

C₆)alkyl](CH₂)_p, N[(C₃-C₆)cycloalkyl](CH₂)_p, N[(C₁-C₃)alkylene-aryl](CH₂)_p or N[(C₁-C₃)alkylene-(C₅-C₆)heteroaryl](CH₂)_p with NH(CH₂)_p, N(C₁-C₆)alkyl-(CH₂)_p being more preferred. A preferred N(C₁-C₆)alkyl is N(C₁-C₄)alkyl, more preferably NCH₃ or NCH₂CH₃ with NCH₃ being more preferred. In a preferred embodiment L is O(CH₂)_p.

- 5 In another preferred embodiment L is S(CH₂)_p. In a further embodiment L is NH(CH₂)_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;

- 10 More preferably, L is O, S or NH, preferably L is O.

In a further embodiment the present invention relates to a compound of formula (I) selected from the group consisting of

- 6-(4-Amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 15 6-(4-Allyl-4-amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 6-(4-Amino-4-propyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 6-(4-Amino-4-methyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 6-(4-Amino-4-phenyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 6-(4-Amino-4-cyclopropyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 20 6-(4-Benzylamino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 6-(3-Amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,
 6-[[[(7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,
 25 6-[[[(7-amino-3-thiabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one
 6-[[[(7-amino-3-(dioxo-thia)bicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy]-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,
 3,3-dioxide, or
 6-(1-Aza-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,
 their stereoisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable
 30 salts thereof.

In a further embodiment a compound of formula (I) is selected from the group consisting of

cis-6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

trans-6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

5 6-[[[(7-Endo,9-anti)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy]-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,

6-[[[(7-endo,9-syn)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy]-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,

10 6-[[[(7-Endo,9-anti)-7-amino-3-thiabicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy]-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,

6-[[[(7-endo,9-syn)-7-amino-3-thiabicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy]-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one, and

6-[[[(7-Endo,9-anti)-7-amino-3-(dioxo-thia)bicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy]-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one, 3,3-dioxide,

15 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

20 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

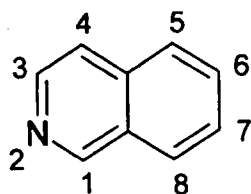
definitions of the groups and specified above, all combinations of preferred definitions,

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

25 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 terms 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.

5 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
10 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, methanesulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or of carboxylic acids or sulfonic acids, for example as hydrochlorides, hydrobromides, phosphates, sulfates,
15 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
20 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
25 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,
30 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.

5

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.

10

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.

15

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.

20

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.

25

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.

30

The present invention also relates to the compounds of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salts for use as pharmaceuticals (or medicaments), to the

use of the compounds of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salts 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.

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
5 isoquinoline moiety and a suitably substituted cycloalkyl amine moiety.

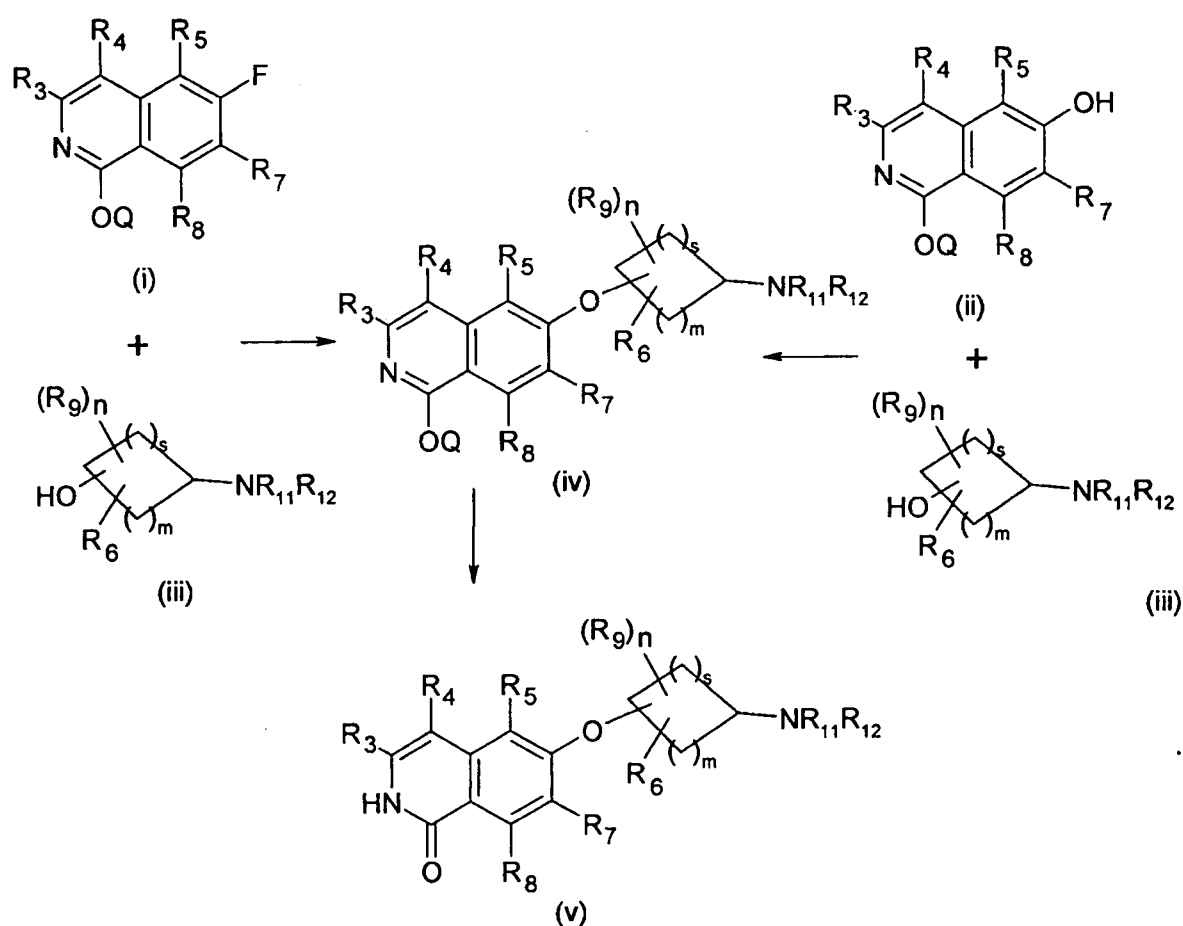
Isoquinolines and isoquinolones like (i) or (ii), bearing a useful residue for coupling in
6-position, can be obtained by a wide variety of methods, for example reviewed in
Alvarez et al. Science of Synthesis 2005, 15, 661-838 and 839-906 and references
10 cited therein. Isoquinolines can also be converted 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
15 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. 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
20 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
25 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 R₃, R₄,
R₅, R₇, and/or R₈ can either be incorporated in the starting materials for the synthesis
30 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 preceded in the literature like for

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

One possible synthesis for a cycloalkyl amine substituted isoquinolinone (v) 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 R₃, R₄, R₅, R₇, and/or R₈ being for instance independently from each other substituents like hydrogen, alkyl, alkoxy or halide, can be reacted with suitable R₁₁ / R₁₂ substituted amino alcohols wherein R₁₁ /

R₁₂ 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

5 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.

10 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.

15 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
20 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.
25

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.

30 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.

5

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

10

The synthesis of a cycloalkyl aminoalcohol (iii) is described exemplary in scheme 2 but does not limit the scope of substituents in the present invention.

15

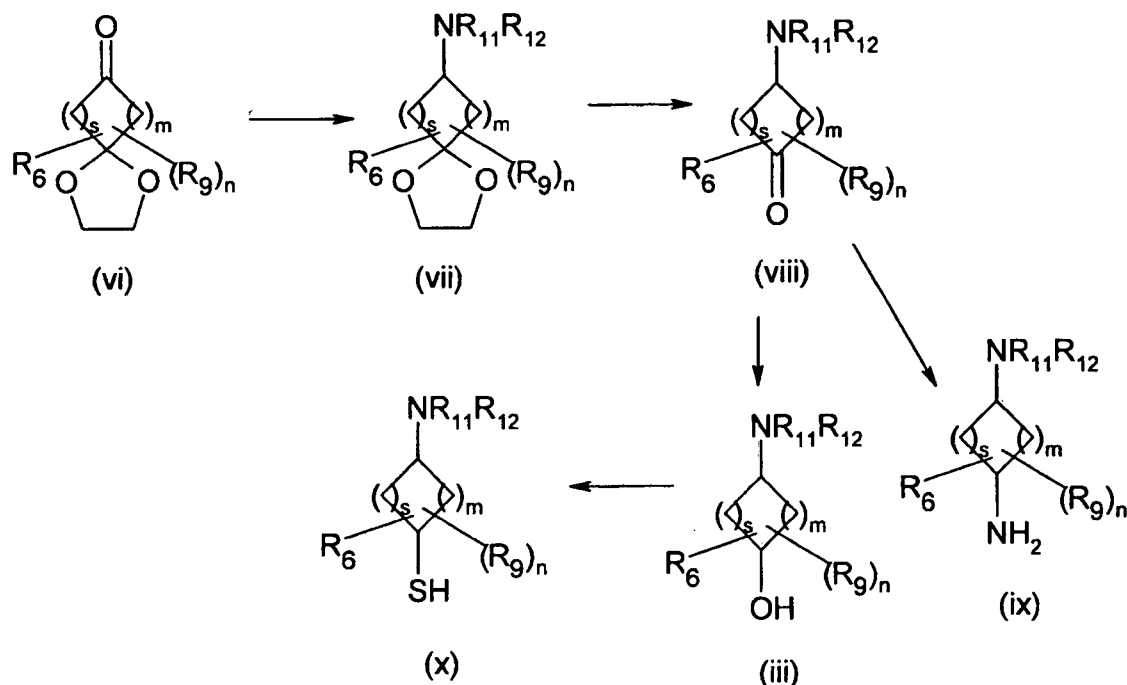
A cycloalkyl amine moiety (iii) can for example be accessed from a suitable diketone, which is mono-ketalized to give a compound (vi) by treatment with a suitable diol like ethylene glycol in the presence of an acid like p-toluene sulfonic acid. It is understood, that (vi) can for example also be obtained by mono-deprotection of a corresponding diketal or oxidation of a suitable alcohol precursor to a corresponding ketone by

20

reaction with a suitable oxidizing agent like for example manganese or chromium reagents or hypervalent iodine reagents. (iv) can then for example be converted into amines of type (vii) by reaction with an amine like ammonia, benzyl amine or ethyl amine in the presence of a reducing agent like sodium cyanoborohydride or sodium borohydride, possibly in the presence of a Lewis acid. Ketone (viii) can be obtained for

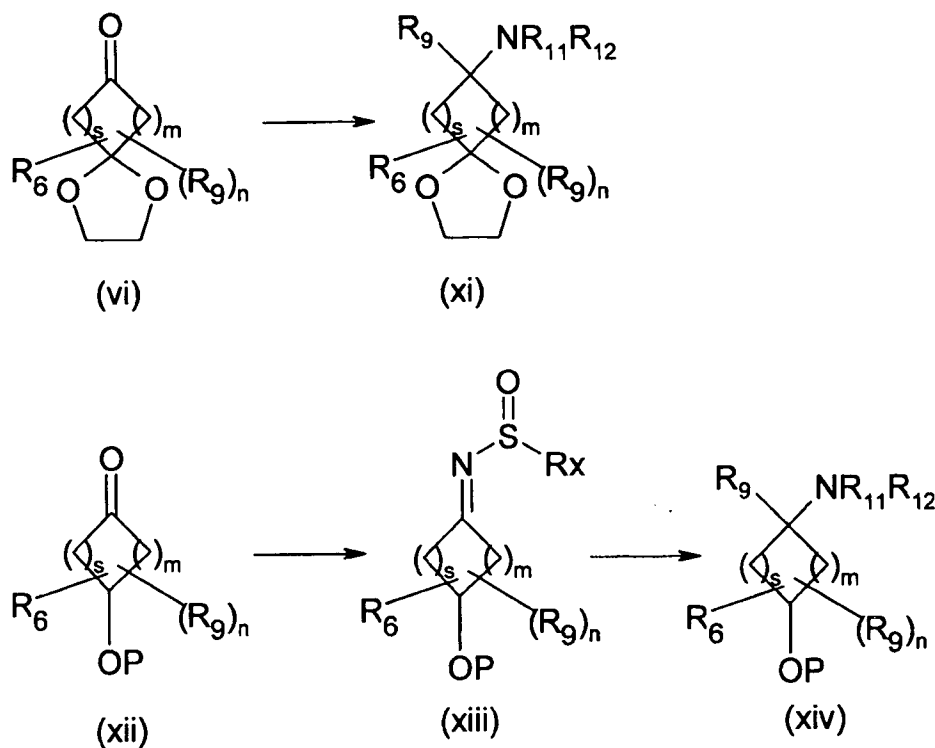
25

example by treatment of (vii) under acidic conditions like acetic acid and hydrochloric acid or aqueous acetic acid at elevated temperature. The ketone can then be converted into an alcohol (iii) by reaction with a suitable reductive agent like sodium borohydride in a suitable solvent like methanol, ethanol or THF.



Scheme 2

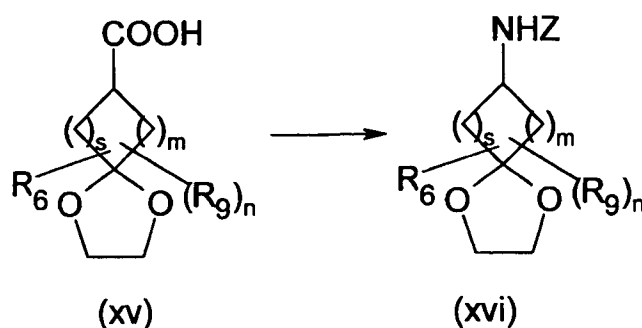
For instance, the hydroxy functionality of a compound (iii) can be converted to a thiol via a Mitsunobu reaction using thioacetate and subsequent basic cleavage with a suitable base, leading to amino moieties of type (x). These thiols can – after coupling to suitable isoquinolinones under useful reaction 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 $\text{L} = \text{S}$ – 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 $\text{L} = \text{SO}$ and SO_2). The corresponding amines can be accessed via a reductive amination step starting from ketones such as compound (viii) 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.



Scheme 3.

One option to introduce residues R₉ in α-position of the amine is to react a suitably
 5 protected ketone like (vi) with an amine source like ammonia and a suitable
 organometallic reagent like allyl boranes in a suitable solvent. Another option is to
 react protected alcohols (xii) with a reagent like 2-methyl-2-propanesulfinamide to a
 corresponding sulfimine (xiii) which can be further reacted with a suitable
 organometallic reagent like aryl lithium or Grignard reagents to give amines of type
 10 (xiv), which then can be further derivatized.

Another option is to construct bicyclic or polycyclic carbocyclic acid derivatives
 containing keto moieties or protected keto moieties like (xv) by a Curtius reaction, e.g.
 by first converting the acid into an acyl azide by treatment with a chlorinating agent
 15 like sulfonyl chloride or thionyl chloride and subsequent reaction with an azide source
 like sodium azide in a suitable solvent and subsequent reaction of said acid chloride at
 elevated temperature to give the corresponding isocyanate, which can be trapped with
 a suitable alcohol like benzyl alcohol to give the corresponding carbamate protected
 amine. Compound (xvi) can then be further converted.



Scheme 4.

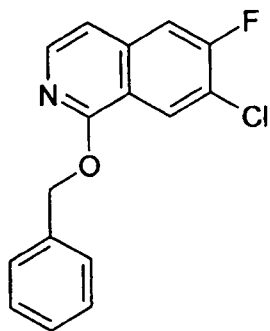
In general, protective groups that may still be present in the products obtained in the coupling reaction are then removed by standard procedures. For example, tert-butyl protecting groups, in particular a tert-butoxycarbonyl group which is a protection form of an amino group, can be deprotected, i. 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

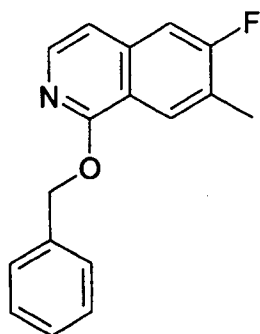
The following examples illustrate the various embodiments of the present invention and are part of the present invention.

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



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

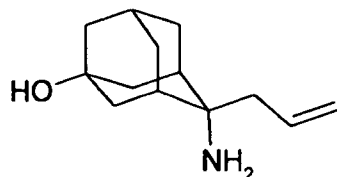
1-Benzyloxy-6-fluoro-7-methyl isoquinoline (2)



6-Fluoro-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (prepared as described in WO2007012421, 13.2 g, mmol) was dissolved in tetrahydrofurane (175 mL). After addition of silver carbonate (41.2 g), benzyl bromide (15.3 g) was added dropwise. The mixture was stirred overnight. The mixture was heated to 70°C and another 3 mL of benzyl bromide were added. Heating was continued until no further conversion was observed. The mixture was taken up in ethyl acetate, filtered over celite, evaporated and the residue was taken up in little ethyl acetate. The formed precipitate was filtered off to give 3.0 g

of (2). The mother liquor was concentrated and chromatographed on silica gel to yield another 8.6 g of (2). $R_t = 4.00$ min (Method 2). Detected mass: 268.1 ($M+H^+$).

4-Allyl-4-amino-adamantan-1-ol (3)



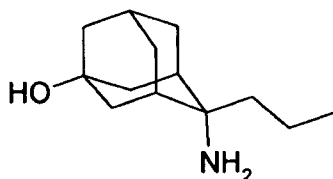
5

5-Hydroxy-2-adamantanone (3.0 g, 18.1 mmol) was dissolved in a solution of ammonia in methanol (7N, 26 mL, 180 mmol, 10 eq.) and stirred for 15 min at room temperature. Then, 2-allyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (5.4 mL, 28.9 mmol, 1.6 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature before the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was taken up in methanol twice and evaporated, then lyophilized from water to give 4-allyl-4-amino-adamantan-1-ol (3) as a mixture of diastereomers. $R_t = 1.05$ min, 1.79 min (Method 2). Detected mass: 270.3 ($M+H^+$).

10

15

4-Propyl-4-amino-adamantan-1-ol (4)

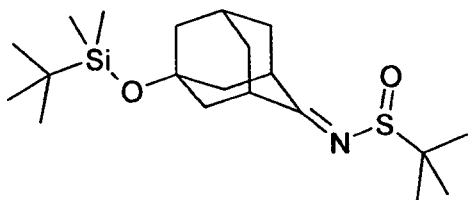


A solution of 4-allyl-4-amino-adamantan-1-ol (3, 3.6 g, 17.4 mmol) in methanol (50 mL) was treated with 50 mg of 10% palladium on activated carbon and the mixture was stirred overnight under a hydrogen atmosphere (1 atm) at room temperature. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was evaporated *in vacuo* to give 2.8 g of the title compound as diastereomeric mixture (4). $R_t = 0.21$ min, 0.73 min (Method 3). Detected mass: 210.2 ($M+H^+$).

20

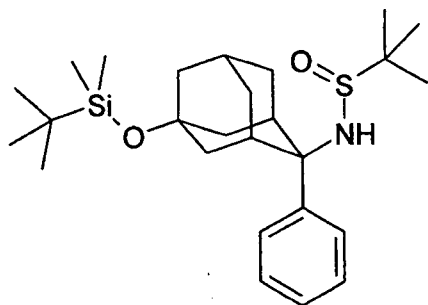
25

2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-adamantan-(2E)-ylidene]-amide (5)



To a solution of 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-adamantan-2-one (1.00 g, 3.57 mmol) in tetrahydrofuran (2.5 mL) was added titanium(IV) ethoxide (1.12 mL, 5.35 mmol, 1.5 eq.) and 2-methyl-2-propanesulfinamide (454 mg, 3.74 mmol, 1.05 eq.). The resulting mixture was stirred for 6h under reflux and 16h at room temperature, before being poured into an equal volume of saturated aqueous NaHCO_3 solution with rapid stirring and filtered through celite. The filter cake was washed with ethyl acetate, the aqueous layer was separated and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under vacuum to give 1.00 g of the title compound (5). $R_t = 2.25$ min (Method 3). Detected mass: 384.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

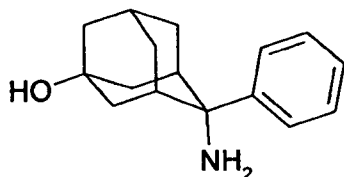
2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-phenyl-adamantan-2-yl]-amide (6)



A solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-adamantan-(2E)-ylidene]-amide (5, 1.50 g, 3.91 mmol) in diethyl ether (10 mL) was added dropwise to a 0.5 M solution of phenylmagnesium chloride in diethyl ether (17.2 mL, 8.60 mmol, 2.2 eq.) precooled to -78°C . The reaction solution was allowed to warm to room temperature overnight. Another equivalent of phenylmagnesium chloride was added (1.8M in diethylether, 2.2 mL) and the reaction mixture stirred for further 2h. The reaction was cooled to 0°C , quenched by dropwise addition of saturated aqueous Na_2SO_4 solution, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography to yield 1.41 g of the title

compound (6) as diastereomeric mixture. $R_t = 5.19$ min (Method 4). Detected mass: 462.2 ($M+H^+$).

4-Phenyl-4-amino-adamantan-1-ol (7)



5

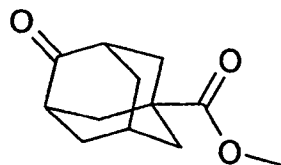
To a solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-phenyl-adamantan-2-yl]-amide (6) in 2-propanol (10 mL) was added 1N hydrochloric acid (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature until complete conversion was achieved. The reaction mixture was washed with diethyl ether, the aqueous phase was concentrated *in vacuo* and lyophilized to yield 676 mg of a diastereomeric mixture of 4-phenyl-4-amino-adamantan-1-ol (7) as its hydrochloride. $R_t = 0.33$ min, 0.85 min (Method 3). Detected mass: 227.2 ($M-NH_3+H^+$).

The following products were synthesized as mixture of diastereomers as their hydrochlorides as described for the synthesis of 7 starting from 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-adamantan-(2E)-ylidene]-amide (5) and the respective Grignard reagents.

Comp. No.	Product	Chemical Name	[$M+H^+$]	R_t [min]	Method
8		4-Methyl-4-amino-adamantan-1-ol	182	0.18, 0.52	3
9		4-Cyclopropyl-4-amino-adamantan-1-ol	191 [$M-NH_3+H^+$]	0.19, 0.66	3

Synthesis of 5-Amino-adamantan-2-ol (14)

a) 4-Oxo-adamantane-1-carboxylic acid methyl ester (10)



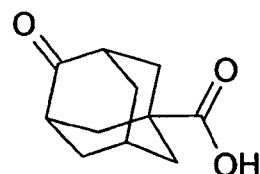
5

38 mL of fuming sulfuric acid were placed in a two necked flask and warmed to 60 °C. 1.5 g of 5-hydroxy-2-adamantanone, dissolved in formic acid (8.5 ml) were added dropwise over the course of 2h. Another 9 mL of formic acid were added over a period of 2h and stirring was continued at 60 °C for 1h and at room temperature overnight.

10 Under ice cooling, the reaction mixture was poured on 100 mL of dry methanol, stirred at room temperature for 2h and subsequently poured onto 400 mL of ice. The aqueous layer was extracted with dichloromethane three times, the combined organic layer was dried over sodium sulphate and evaporated to dryness to give 1.64 g of the desired product. $R_t = 1.75$ min (5). Detected mass: 209.2 ($M+H^+$).

15

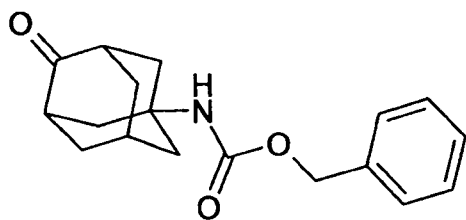
b) 4-Oxo-adamantane-1-carboxylic acid (11)



1.64 g of 4-Oxo-adamantane-1-carboxylic acid methyl ester (10) were dissolved in 4 mL of 2M aq. LiOH/MeOH (1:1) and stirred overnight at room temperature. Additional 5 mL of the MeOH/LiOH mixture were added and stirring was continued until conversion was complete. The reaction mixture was acidified and extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was dried over sodium sulphate and evaporated to dryness to give 1.4 g of (11) as a solid. $R_t = 0.87$ min (Method 3). Detected mass: 195.2 ($M+H^+$).

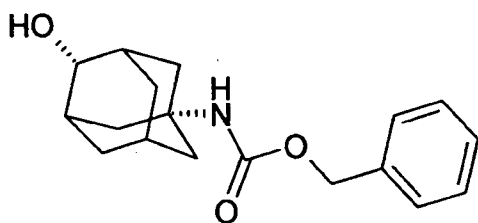
25

c) (4-Oxo-adamantan-1-yl)-carbamic acid benzyl ester (12)

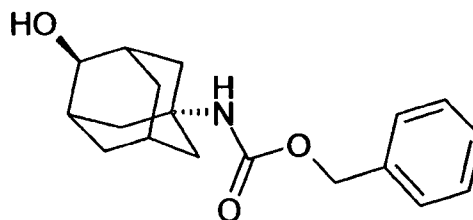


0.7 g of 4-Oxo-adamantane-1-carboxylic acid (11) were codistilled twice with toluene and dissolved in 5.5 mL of dry toluene. 1.1 mL of triethylamine were added. At 0 °C, 0.9 mL of diphenylphosphoryl azide were added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature and then the mixture was put into a preheated bath at 90 °C. The mixture was heated until gas evolution ceased (ca. 1.5h). 1.9 mL of benzyl alcohol were added and stirring was continued at 100 °C. When the reaction was complete, it was cooled to room temperature, then ethyl acetate was added and the mixture was extracted twice with 1M aqueous sodium carbonate solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layer was dried over sodium sulphate and evaporated. The resulting oil was subjected to silica gel chromatography (heptanes:ethyl acetate) to give 871 mg of the desired product. $R_f = 1.40$ min (Method 3). Detected mass: 300.2 ($M+H^+$).

15 d) (4-Hydroxy-adamantan-1-yl)-carbamic acid benzyl ester (13)



(13a)

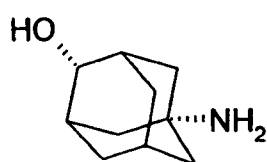


(13b)

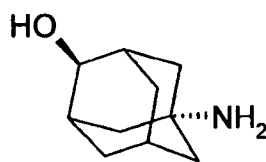
865 mg of (4-Oxo-adamantan-1-yl)-carbamic acid benzyl ester (12) were dissolved in 15 mL of THF and 109 mg of sodium borohydride were added at 0 °C. Stirring was continued for 2h, then the reaction mixture was acidified by addition of 2M HCl. The reaction mixture was extracted three times with ethyl acetate and the combined organic layer was dried over sodium sulphate and evaporated. The resulting oil was subjected to HPLC separation to give 463 mg of the desired product as a cis/trans mixture along with 119 mg of the cis derivative (13a) and 10 mg of the trans derivative

(13b). 13a: $R_t = 1.37$ min (Method 3). Detected mass: 302.3 ($M+H^+$). 13b: $R_t = 1.39$ min (Method 3). Detected mass: 302.3 ($M+H^+$);

e) 5-Amino-adamantan-2-ol (14)



(14a)



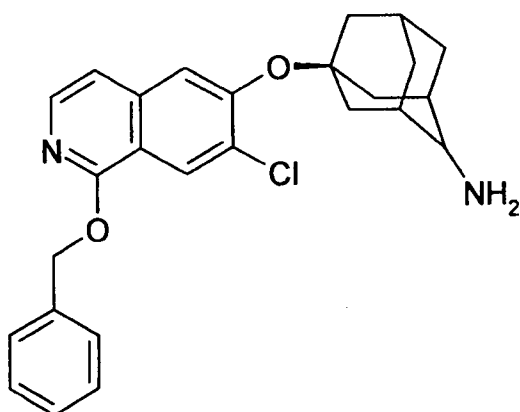
(14b)

113 mg of (13a) were dissolved in 13.5 mL of methanol and 15 mg of 10% Pd on charcoal were added. Stirring under an atmosphere of hydrogen was continued for 3h until the reaction was complete. The catalyst was filtered off and the resulting organic layer was evaporated to give 63 mg of the desired product. $R_t = 0.36$ min (Method 3). Detected mass: 168.2 ($M+H^+$).

In an analogous fashion, (13b) and the cis/trans mixture (13) could be deprotected to give the respective aminoalcohols (14b and 14) used for coupling.

Synthesis of 6-(4-Amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 1 and Example 2)

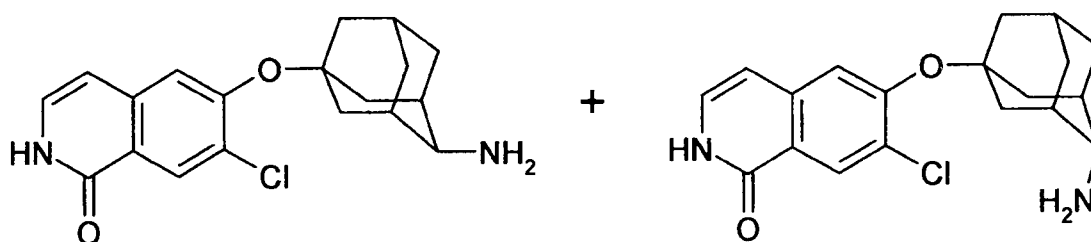
a) 5-(1-Benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-adamantan-2-ylamine (15)



To a suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 417 mg, 10.4 mmol, 3 eq.) in dimethyl acetamide (7 mL) was added a solution of 4-amino-adamantan-1-ol (640 mg, 3.82 mmol, 1.1 eq.) in dimethyl acetamide (7 mL). After stirring for 60 min at room

temperature, a solution of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1, 1.0 g, 3.48 mmol) in dimethyl acetamide (7 mL) was added and stirring was continued at room temperature until the reaction went to completion. The reaction was quenched by addition of water (15 mL) and the reaction mixture was extracted twice with a mixture of dichloromethane and 2-propanol (3:1). The combined organic layers were evaporated, water was added and the mixture was subjected to lyophilization to remove remainders of dimethyl acetamide. The obtained crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, 0% → 30% methanol in dichloromethane) to yield 473 mg of the title compound as diastereomeric mixture. $R_t = 1.35$ min, 1.55 min (Method 3).
Detected mass: 435.2 (M+H⁺).

b) 6-(4-Amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 1 and Example 2)



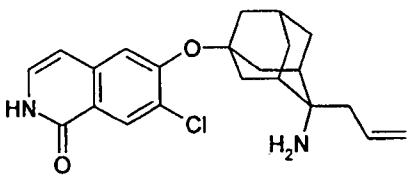
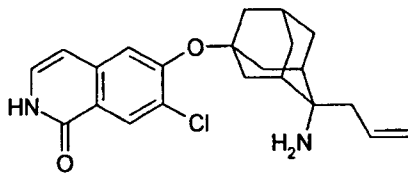
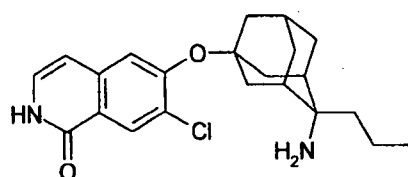
A solution of 5-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-adamantan-2-ylamine (15, 473 mg) in 2-propanol (4 mL) was treated with 1N aqueous hydrochloric acid (2 mL) and stirred at room temperature until complete conversion was observed. The reaction mixture was evaporated and lyophilized from water twice to yield 385 mg of crude product. Purification by preparative HPLC and lyophilization from 1N HCl and water gave 10 mg of the pure diastereoisomer Example 1 and 11 mg of Example 2 as their respective hydrochlorides along with further material as mixture of isomers. Example 1: $R_t = 2.40$ min (Method 4). Detected mass: 345.1 (M+H⁺); Example 2: 2.38 min (Method 2). Detected mass: 345.1 (M+H⁺). The relative stereochemistry was not assigned.

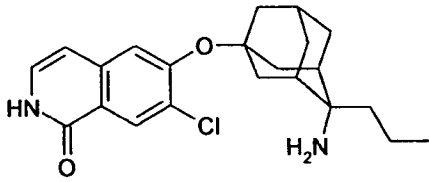
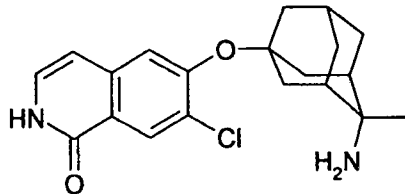
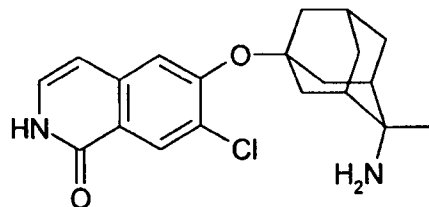
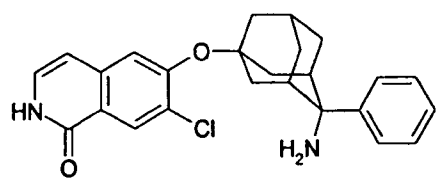
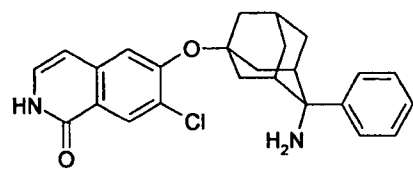
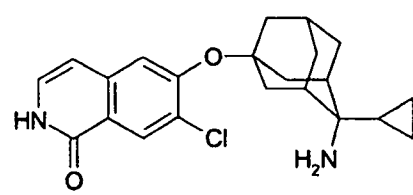
The following examples were synthesized as hydrochlorides from the respective aminoadamantanols, that were either commercial (for Example 13), their synthesis described above (for Example 3-11 and 14 and 15) or synthesized as described

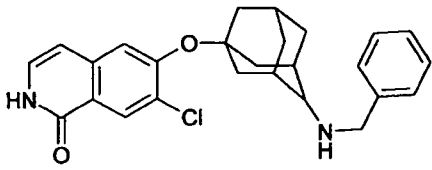
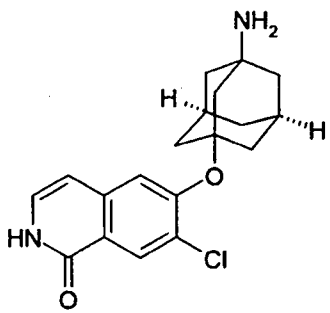
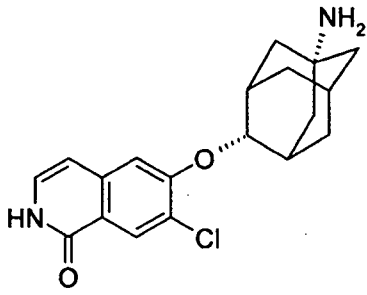
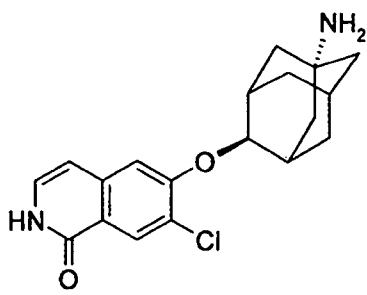
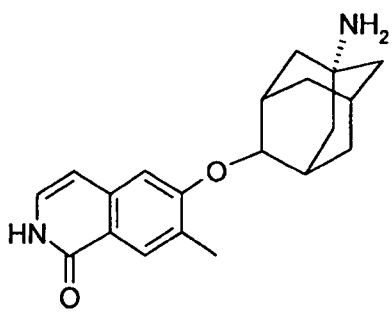
above, and 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1) using a similar procedure as described for example Example 1. In case of Example 16, 1-benzyloxy-7-methyl-6-fluoro-isoquinoline (2) was used as isoquinoline building block.

If the diastereoisomers could not be separated on an earlier stage of the synthesis, the deprotected products were purified by preparative HPLC and lyophilized from 1N HCl and water, respectively. In the case of Example 14 and Example 15 (synthesized from the cis/trans mixture (13), it was possible to separate the cis/trans isomers after coupling in step a) by silica gel chromatography (dichloromethane/methanol) as the O-benzyl protected isoquinolinones.

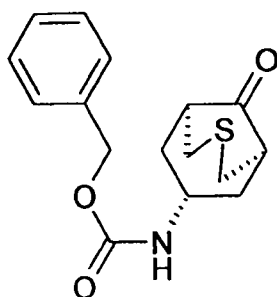
For Example 3 to 10 the relative stereochemistry was not assigned.

Ex.- No.	Product	Iso- mer	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Method
3		1	6-(4-Allyl-4-amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	385.2	1.10	1
4		2	6-(4-Allyl-4-amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	385.2, 368.1 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.05	2
5		1	6-(4-Amino-4-propyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	370.1 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.59	4

Ex.- No.	Product	Iso- mer	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Method
6		2	6-(4-Amino-4-propyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	370.2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.41	2
7		1	6-(4-Amino-4-methyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	359.2, 342.1 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.17	2
8		2	6-(4-Amino-4-methyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	342.1 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.23	2
9		1	6-(4-Amino-4-phenyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	404.2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.41	2
10		2	6-(4-Amino-4-phenyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	421.2, 404.2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2.59	2
11		1+2	6-(4-Amino-4-cyclopropyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	368.2 [M-NH ₃ +H ⁺]	0.94, 0.99	3

Ex.- No.	Product	Iso- mer	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Method
12		1+2	6-(4-Benzylamino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	435.2	2.45, 2.53	2
13			6-(3-Amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	345.1	0.93	3
14		1	Cis-6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	345.2	1.87	2
15		2	Trans-6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one	345.2	1.92	2
16		1+2	6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one	325.2	1.87	2

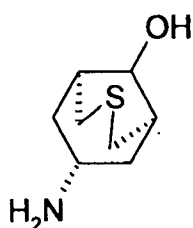
(9-Oxo-3-thia-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-carbamic acid benzyl ester (16)



- 5 a) A mixture of triethylamine (10.1 ml, 72 mmol) and 3,6-dihydro-4-(1-pyrrolidinyl)-2H-thiopyran (12.9 g, 76 mmol, prepared according to a procedure described in Tetrahedron Asymmetry 1997, 1811-1820) in anhydrous acetonitrile (55 ml) was heated to reflux, then ethyl 3-bromo-2-(bromomethyl)propionate (14.6 g, 53 mmol) in dry acetonitrile (42 ml) was added dropwise over a period of 45 min. The resulting reaction mixture was refluxed for another 1.5 hours, then cooled to room temperature
- 10 before a 10% aqueous acetic acid solution (5.2 ml) was added. The mixture was then refluxed for 1 hour and evaporated to dryness. Brine was added to the residue, the aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield 9-oxo-3-thia-bicyclo[3.3.1]nonane-7-carboxylic acid ethyl ester as a brown oil (15.5 g).
- 15 b) To a solution of 9-oxo-3-thia-bicyclo[3.3.1]nonane-7-carboxylic acid ethyl ester (5 g, 22 mmol) in a THF (55 ml) / water (30 ml) mixture at 0°C was added dropwise a 1N sodium hydroxide solution (24 ml, 24 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, then heated to 60 °C for 1 hour before THF was evaporated.
- 20 The remaining aqueous layer was washed with ethyl acetate, acidified with 1N HCl, the resulting precipitate was filtered and dried to yield 9-oxo-3-thia-bicyclo[3.3.1]nonane-7-carboxylic acid (2.22 g) as a solid.
- c) A mixture of 9-oxo-3-thia-bicyclo[3.3.1]nonane-7-carboxylic acid (2.22 g, 11 mmol),
- 25 triethylamine (1.7 ml, 12 mmol) and diphenyl phosphoryl azide (2.6 ml, 12 mmol) in dry toluene (20 ml) was stirred at room temperature for 2 hours, then refluxed for another 2 hours and cooled to room temperature. Benzylic alcohol (11.4 ml, 110 mmol) was

added, the solution was refluxed overnight, and evaporated to dryness. Water was added to the residue and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product. The residue was purified by silica gel chromatography (cyclohexane:ethyl acetate 1:1) to yield crude (9-oxo-3-thia-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-carbamic acid benzyl ester (16, 4.5 g). $R_t = 4.6$ min (Method 6), Detected mass: 306.1 ($M+H^+$),

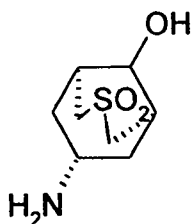
(7-endo)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (17)



a) To a solution of (9-oxo-3-thia-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-carbamic acid benzyl ester (16, 4.2 g, 13.7 mmol) in ethanol (172 ml) was added sodium borohydride (0.78 g, 20.6 mmol) portionwise at room temperature. The solution was stirred for 1 hour before addition of sodium borohydride (0.2 g, 5 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 days, a further portion of sodium borohydride (0.340 g, 9 mmol) was added, and stirring was continued for 4 hours. The mixture was then concentrated under reduced pressure and cold water was added to the residue as well as dichloromethane. After a extraction of the aqueous phase with dichloromethane, the combined organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane:ethyl acetate 40:60) to yield 9-hydroxy-3-thia-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-carbamic acid benzyl ester as a white solid (0.84 g).

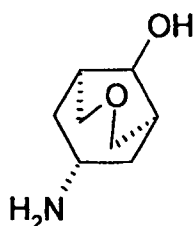
b) A solution of (9-hydroxy-3-thia-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-carbamic acid benzyl ester (0.19 g, 0.63 mmol) in 6N HCl (0.3 ml, 1.8 mmol) was refluxed for 1 hour. The reaction mixture was then cooled to room temperature and co-evaporated with toluene to give the title compound as its hydrochloride as a colourless oil (110 mg). Detected mass: 173 (m/z , EI).

(7-endo)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol, 3,3-dioxide (18)



- To a solution of 9-hydroxy-3-thia-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-carbamic acid benzyl ester (17, step a, 1.5 g, 4.47 mmol) in anhydrous chloroform (28 ml) was added 3-chloroperbenzoic acid (1.54 g, 8.9 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then refluxed for 3 hours before another portion of 3-chloroperbenzoic acid (0.75 g, 4.3 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for another 3 hours, then poured onto water and extracted with chloroform.
- The organic layer was washed with a sodium sulfite solution and water before being dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product which was used in the next step without any further purification. To 1.15 g of the obtained material in anhydrous methanol (170 ml) was added palladium hydroxide (20% on activated carbon, 0.093 g). The reaction mixture was vigorously stirred under hydrogen atmosphere (1 bar) for 4 hours before it was filtered. Palladium hydroxide (0.47 g) was added to the filtrate, the resulting suspension was stirred under hydrogen atmosphere (3 bars) for one hour before being filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to yield 0.58 g of the title compound (18) as a gum which was used in the next step without any further purification. $R_t = 0.40$ min (Method 7). Detected mass: 206 ($M+H^+$).

(7-Endo)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (19)

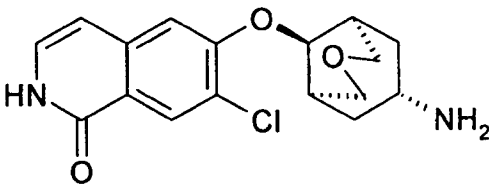
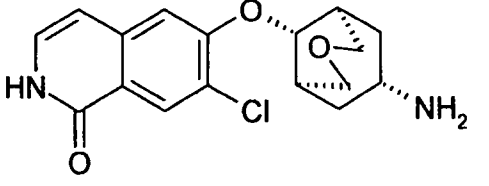
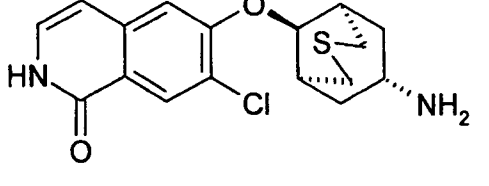


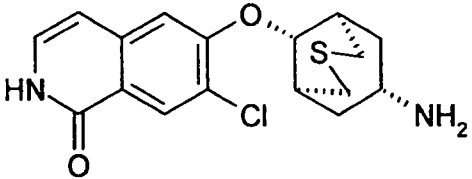
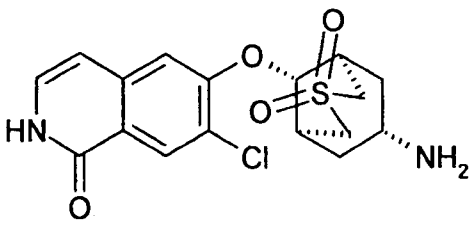
Starting from 1-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyrrolidine (obtained following a published procedure in Tetrahedron Asymmetry 1997, 1811-1820), the title compound was prepared in a similar fashion as the reaction sequence described for the synthesis of (7-endo)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (17). Detected mass: 157 (m/z, EI).

5

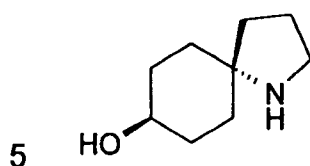
The following examples were synthesized as hydrochlorides from the respective aminoadamantanols and 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1) using a similar procedure as described for Example 01. The cis/trans isomers were separated after coupling in step a) by silica gel chromatography (dichloromethane/methanol) as the O-benzyl protected isoquinolinones.

10

Ex.- No.	Product	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Method
17		6-(((7-Endo,9-anti)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one	335	3.90	8
18		6-(((7-endo,9-syn)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one	335	4.04	8
19		6-(((7-Endo,9-anti)-7-amino-3-thiabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one	351	2.82	8

Ex.- No.	Product	Chemical Name	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Method
20		6-[[[(7-endo,9-syn)-7-amino-3-thiabicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy]-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one	351	2.94	8
21		6-[[[(7-Endo,9-anti)-7-amino-3-(dioxo-thia)bicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy]-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one, 3,3-dioxide	383.1	0.50	9

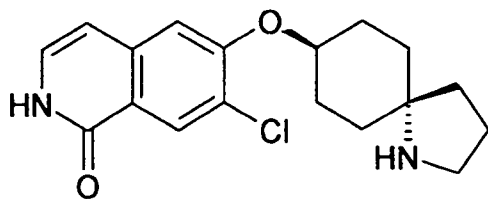
Trans-1-aza-spiro[4.5]decan-8-ol (20)



A solution of 669 mg (1.62 mmol) of 9-benzyl-11-iodo-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradecane (prepared starting from 1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-one according to the procedure published in J. Bonjoch et al., Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8387) in methanol (30 mL) was treated with 50 mg of 20% palladium hydroxide on activated carbon and the mixture was stirred overnight under a hydrogen atmosphere (1 atm) at room temperature. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was evaporated *in vacuo* to give crude 9-benzyl-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]tetradecane, which was directly dissolved in a 1:1 mixture of acetone and 6N aqueous hydrochloric acid (10 mL) and stirred at room temperature. After the reaction went to completion, the mixture was poured onto a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted twice with ethyl acetate. The combined organics

were washed with brine and water, dried over sodium sulphate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (SiO₂, 0% → 100% ethylacetate in heptane) gave 180 mg (0.74 mmol) of 1-benzyl-1-aza-spiro[4.5]decan-8-one, which was dissolved in ethanol (10 mL) and cooled to 0 °C. Then, sodium borohydride (14 mg, 0.37 mmol, 0.5 eq.) was added. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 2 h before being concentrated and partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The mixture was stirred vigorously for 15 min, before the phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane and twice with a mixture of dichloromethane and 2-propanol (3:1). The combined organic phases were concentrated *in vacuo* to give crude trans-1-benzyl-1-aza-spiro[4.5]decan-8-ol. The alcohol was dissolved in ethanol (4 mL) containing acetic acid (15 µL) and was treated with 15 mg of palladium on charcoal (10%). The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (1 atm) until conversion was complete. The catalyst was filtered off and the reaction mixture was evaporated to dryness, then lyophilized from 1N HCl and water, successively, to give the crude title compound as its hydrochloride. R_t = 0.17 min (Method 3). Detected mass: 156.2 (M+H⁺).

6-(1-Aza-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 22)



6-(1-Aza-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (Example 22) was synthesized as its hydrochloride from trans-1-aza-spiro[4.5]decan-8-ol (20) and 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (1) using the procedure described for Example 1. R_t = 2.01 min (Method 2). Detected mass: 333.1 (M+H⁺).

Methods

Method 1:

Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2

5 Gradient: ACN+0.05% TFA : H₂O+0.05% TFA
5:95(0 min) to 95:5(2.5 min) to 95:5(3.0 min)
Flow: 1 mL/min

Method 2:

10 Stationary phase: Waters XBridge C18

Gradient: ACN+0.05% TFA : H₂O+0.05% TFA
5:95(0 min) to 5:95(0.3 min) to 95:5(3.5 min) to 95:5
(4 min)

Flow: 1.3 mL/min

15

Method 3:

Stationary phase: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

Gradient: ACN : H₂O+0.05% TFA
4:96(0 min) to 95:5(2.0 min) to 95:5(2.4 min)

20 Flow: 1 mL/min

Method 4:

Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2.1

Gradient: ACN+0.05% TFA : H₂O+0.05% TFA
2:98(0 min) to 2:98(1 min) to 95:5(5 min)
to 95:5(6.25 min)

25

Flow: 1 mL/min

30

Method 5:

Stationary phase: Col YMC Pack Pro C18 RS 33 x 2.1

Gradient: H₂O+0.1%FA : ACN+0.1%FA

95:5(0 min) to 5:95(2.5 min) to 5:95(3 min)

5 Flow: 1 mL/min

Method 6:

Stationary phase: Column Gemini C18, 30x4.6 mm

Gradient: H₂O+0.1% FA : ACN+0.1% FA

10 95:5(0min) to 95:5(1min) to 0:100(9min) to 0:100(12min)

Flow: 1 mL/min

Method 7:

Stationary phase: Column Kromasil C18, 50x2,1 mm, 3,5 µm

15 Gradient: H₂O+NH₄OAc(5mM)+3%ACN : ACN

100:0(0 min) to 0:100(5.5 min) to 0:100(7 min)

Flow: 0.8 mL/min

Method 8:

20 Stationary phase: Column Gemini C18, 30x4.6 mm, 3 µm

Gradient: H₂O+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

25

Method 9:

Stationary phase: Column Acquity BEH C18, 50x2.1 mm, 1.7 µm

Gradient: H₂O+0.05% TFA : ACN+0.035% TFA

98:2(0 min) to 0:100(1.6 min) to 0:100(2.1 min) to

30 98:2(3 min)

Flow: 1 mL/min

Determination of Rho kinase inhibition

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

5

Active human recombinant ROCK II (N-terminal His6-tagged recombinant human ROCK-II residues 11-552) was purchased from Millipore GmbH, Schwalbach, Germany. The peptide substrate, Fluorescein-AKRRRLSSLRA-COOH, was obtained from JPT Peptide Technologies, Berlin, Germany. Adenosine-5'-triphosphate (ATP),
10 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"
15 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
20 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,
25 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 2004, 9(5), 409-416). Separation conditions were as follows:
30 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

5 activities were measured

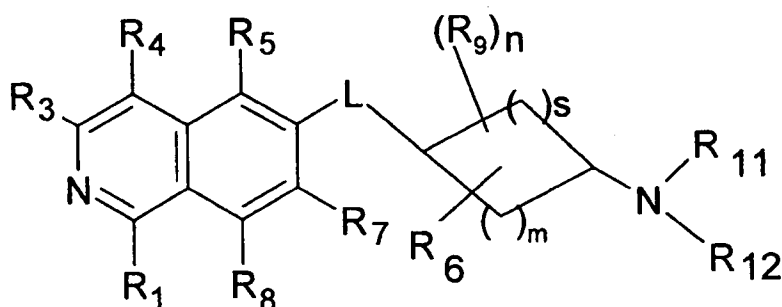
Example- No.	pIC50
1	++++++
2	++++++
3	++++++
4	+++++
5	++++++
6	+++++
7	++++++
8	++++++
9	+++++
10	+++++
11	++++++
12	+++++
13	+++++
14	+++++++
15	+++++++
16	+++++++
17	++++++
18	++++++
19	++++++
20	++++++
21	+++++
22	++++++

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

- +: pIC₅₀ ≤ 3.0
- ++: 3.0 ≤ pIC₅₀ < 4.0
- 5 +++: 4.0 ≤ pIC₅₀ < 5.0
- ++++: 5.0 ≤ pIC₅₀ < 6.0
- +++++: 6.0 ≤ pIC₅₀ < 7.0
- ++++++: 7.0 ≤ pIC₅₀ < 8.0
- +++++++: 8.0 ≤ pIC₅₀

Claims

1. A compound of the formula (I)



- 5 (I)
wherein

R_1 is H, OH or NH_2 ;

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

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

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

15

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

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

20

R_6 is one (C_1-C_4) alkylene bound to the cycloalkyl ring, in which the (C_1-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 one or two carbon atoms are replaced by a group independently selected from O, N- R_{13} , S, SO or SO_2 ;

25

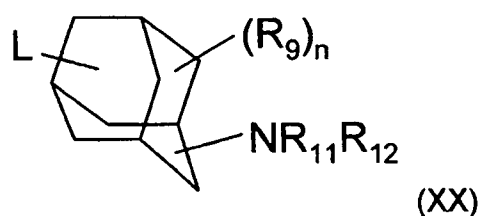
or, if m and s are 2, m is 3 and s is 1, or m is 4 and s is 0,

R_6 is $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_2)_2$ 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,

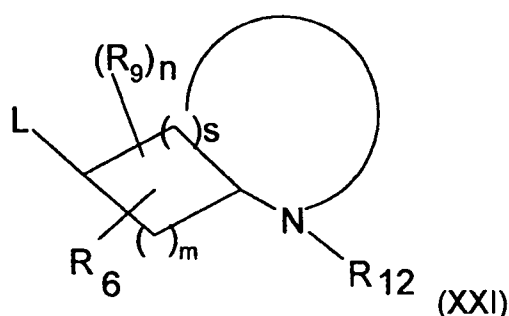
R_6 are two methylene groups bound to different carbon atoms of the cycloalkyl ring,

- 5 wherein the methylene groups or the $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_2)_2$ group are bound to carbon atoms of the cycloalkyl ring and form an adamantane system of the formula



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

- 10 or R_6 together with R_{11} and the N atom form a $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ heterocycloalkyl which is connected as a spirocyclic ring system to the cycloalkyl residue to form a residue of the formula



15

wherein the bicyclic ring system or adamantane system or the $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ heterocycloalkyl containing ring system is unsubstituted or optionally substituted by R_9 ;

R_9 is

20

R' ,

OH ,

halogen,

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl,

- O-(C₁-C₆)alkyl,
 (C₁-C₆)alkylene-R',
 (C₂-C₆)alkenyl,
 (C₂-C₆)alkynyl,
 5 (C₁-C₆)alkylene-O-R',
 (C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂,
 (C₁-C₆)alkylene-C(O)-R',
 (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,
 (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R',
 10 (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
 (C₁-C₆)alkylene-C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
 (C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂;
 (C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
 COOH,
 15 C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
 C(O)OR'
 C(O)(C₁-C₆)alkyl,
 C(O)R',
 CONH₂,
 20 C(O)-NH-(C₂-C₆)alkenyl,
 C(O)-NH-(C₂-C₆)alkynyl,
 C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
 C(O)NHR',
 C(O)-NH(C₁-C₆)alkylene-R',
 25 C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]R'
 C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
 C(O)-(C₁-C₆)alkylene-R', or
 C(O)O(C₁-C₆)alkylene-R';
 R₁₁ and R₁₂ are independently of each other

H,

R',

(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-R',

5 (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-O-R',

(C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)-R',

(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,

10 (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R',

(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂,

(C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,

15 C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)OR',

C(O)(C₁-C₆)alkyl,

C(O)R',

C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

20 C(O)NHR',

C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]R'

C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,

C(O)-(C₁-C₆)alkylene-R',

C(O)O(C₁-C₆)alkylene-R', or

25

R₁₁ and R₁₂, together with the N-atom to which they are attached, form a (C₃-C₈) heterocycloalkyl;

R₁₃ is H or (C₁-C₆)alkyl;

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

m is 1, 2, 3 or 4;

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

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

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

R' is

(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₅-C₁₀)heteroaryl,

15 (C₃-C₈)heterocycloalkyl,

(C₆-C₁₀)aryl;

wherein in residues R₃ to R₁₃ alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally
substituted one or more times by OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃,

20 N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ or C(O)N(CH₃)₂;

wherein in residues R₃ to R₁₃ cycloalkyl or heterocycloalkyl is unsubstituted or
optionally substituted one or more times by (C₁-C₆)alkyl, halogen, OH, OCH₃,
C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ or

25 C(O)N(CH₃)₂;

wherein in residues R₃ to R₁₃ alkyl or alkylene is unsubstituted or optionally
substituted one or more times by halogen;

wherein in residues R₃ to R₁₃ (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heteroaryl are unsubstituted

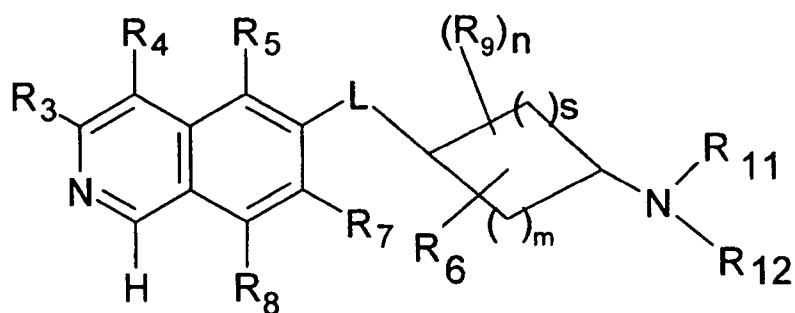
30 or optionally substituted one or more times by a group independently selected from

- halogen, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-(C₁-C₆)alkyl, C(O)-(C₆-C₁₀)aryl, C(O)OH, C(O)O(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆)alkyl, C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-NH(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, O-(C₁-C₆)alkyl,
- 5 O-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)alkyl]₂, S-(C₁-C₆)alkyl; SO-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-N=CH-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)alkyl, N[(C₁-C₆)alkyl]₂, NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₆-C₁₀)aryl, NH-SO₂-(C₅-C₁₀)heteroaryl, NH-SO₂-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, O-(C₆-C₁₀)aryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, (C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)heterocycloalkyl,
- 10
- 15 wherein said (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl, or (C₃-C₈)cycloalkyl may be substituted one to three times by a group independently selected from halogen, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl, N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SO₂CH₃, C(O)OH, C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, C(O)NH₂,
- 20 (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-(C₆-C₁₀)aryl, or O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl;
- or wherein (C₆-C₁₀)aryl is vicinally substituted by a O-(C₁-C₄)alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to;
- 25 and wherein aryl substituents of (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, (C₃-C₈)heterocycloalkyl and (C₃-C₈)cycloalkyl groups may not be further substituted by an aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, or cycloalkyl containing group;

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

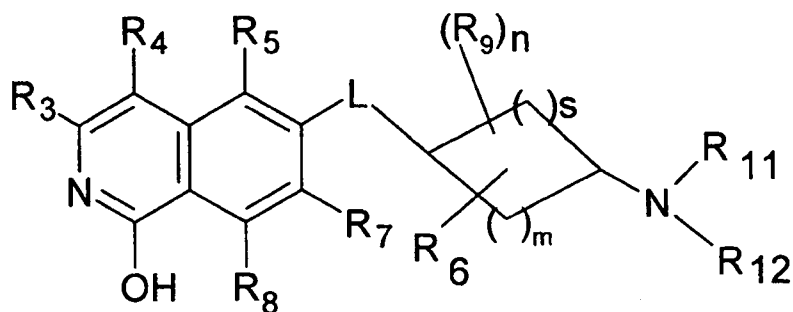
2. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein R_1 is H and is

5 characterized by the formula (II)



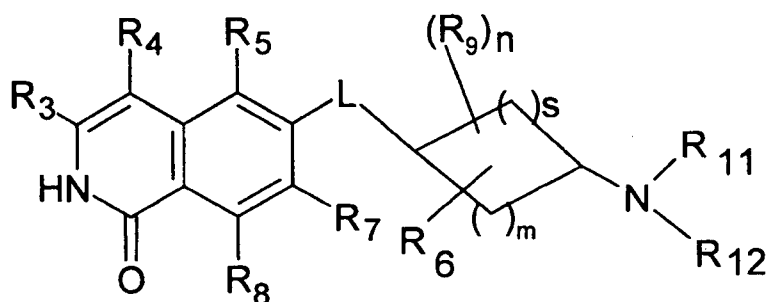
(II)

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



(IIIa)

15 or by 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.
- 5
6. A compound according to one of claims 1 to 5, wherein R_3 is H.
7. A compound according to one of claims 1 to 6, wherein R_4 is H, halogen, (C_1-C_6) alkyl or (C_1-C_2) -phenyl, wherein (C_1-C_6) alkyl or phenyl are unsubstituted or
- 10 substituted.
8. A compound according to one of claims 1 to 7, wherein R_4 is H.
9. A compound according to one of claims 1 to 8, wherein R_5 is H, halogen, $(C_1-$
- 15 $C_6)$ alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, or (C_5-C_{10}) heteroaryl, wherein (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, 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.
- 20 11. A compound according to one of claims 1 to 10, wherein R_7 is H, halogen, (C_1-C_6) alkyl, $O-(C_1-C_6)$ alkyl, or R' , wherein (C_1-C_6) alkyl or R' are unsubstituted or substituted.
12. A compound according to one of claims 1 to 11, wherein R_7 is chloro.
- 25 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,
- 30 halogen,

(C₁-C₆)alkyl,

(C₁-C₈)heteroalkyl,

(C₁-C₆)alkylene-R',

(C₂-C₆)alkenyl,

5 (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R',

(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

COOH,

CONH₂,

C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,

10 C(O)NHR',

C(O)-NH-(C₁-C₆)alkynyl,

C(O)-NH(C₁-C₆)alkylene-R', or

C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂;

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

15

15. A compound according to one of claims 1 to 14, wherein R_g is OH, halogen, (C₁-C₆)alkyl, R', (C₁-C₆)alkylene-R', (C₂-C₆)alkenyl, COOH, CONH₂, C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, C(O)NHR', or C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, wherein alkyl, alkylene and R' are unsubstituted or substituted.

20

16. A compound according to one of claims 1 to 15, wherein R_g is OH, halogen, (C₁-C₆)alkyl, COOH, CONH₂, O-CH₃, phenyl, (C₁-C₂)alkylene-phenyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, wherein alkyl, phenyl or (C₃-C₈)cycloalkyl is unsubstituted or substituted.

25

17. A compound according to one of claims 1 to 16, wherein R_g is allyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopropylmethylene, isopropylloxymethylene, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl or benzyl.

18. A compound according to one of claims 1 to 17, wherein R₁₁ and R₁₂ are independently of each other

H,

(C₁-C₆)alkyl,

5 (C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

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

C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,

10 (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,

C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl, or

R₁₁ and R₁₂, together with the N-atom to which they are attached, form a (C₃-C₈) heterocycloalkyl group;

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

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

19. A compound according to any of claims 1 to 18, wherein

R₁₁ is H or (C₁-C₆)alkyl; and

R₁₂ is

20 H,

(C₁-C₆)alkyl,

(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl,

(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heteroaryl,

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

(C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, or

(C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl.

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

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

20. A compound according to any of claims 1 to 19, wherein

R_{11} is H and

R_{12} is H, (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl,

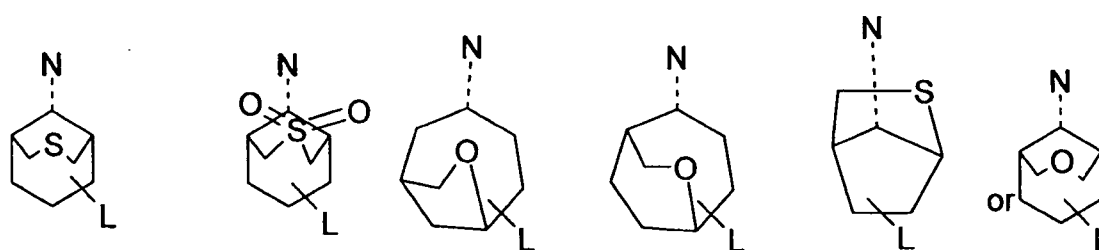
wherein (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl are unsubstituted or substituted.

5

21. A compound according to any of claims 1 to 20, wherein R_{11} and R_{12} are H.

22. A compound according to one of claims 1 to 21, wherein the bicyclus formed with R_6 is selected from the group

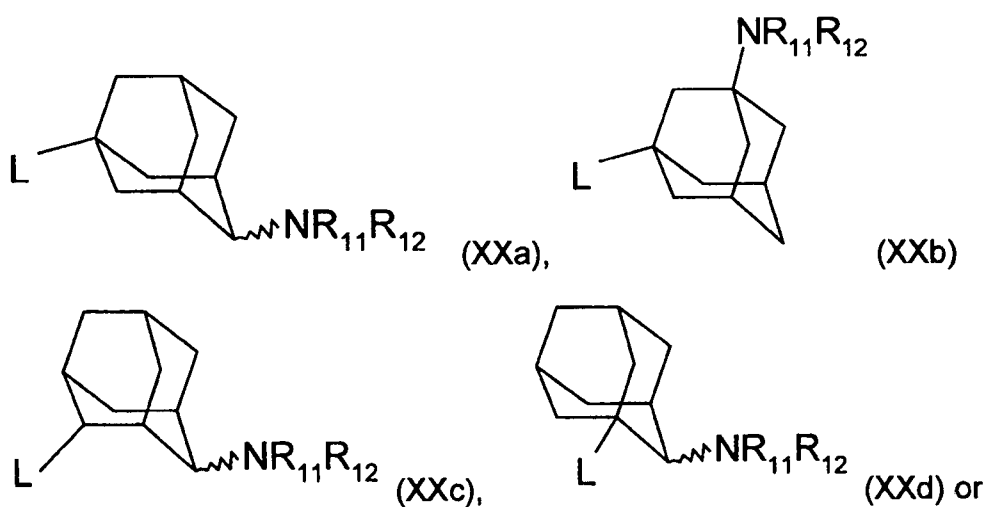
10

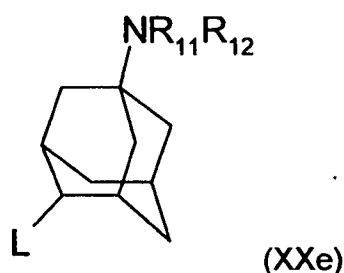


which is unsubstituted or optionally substituted by R_9 .

23. A compound according to one of claims 1 to 22, wherein the adamantane

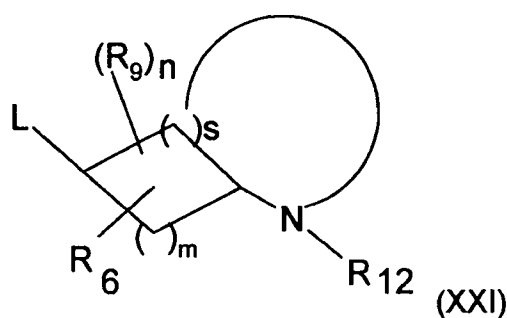
15 formed with R_6 is selected from





which is unsubstituted or optionally substituted by residues R_9 .

- 5 24. A compound according to one of claims 1 to 21, wherein R_6 together with R_{11} and the N atom form a (C₃-C₈)heterocycloalkyl which is connected as a spirocyclic system to the cycloalkyl residue to give a residue of the formula



- 10 wherein the (C₃-C₈)heterocycloalkyl containing ring system is unsubstituted or optionally substituted by R_9 .
25. A compound according to one of claims 1 to 24, wherein m is 2 and s is 2
- 15 26. A compound according to one of claims 1 to 24 wherein m is 3 and s is 1.
27. A compound according to one of claims 1 to 26, wherein n is 0.
28. A compound according to one of claims 1 to 27, wherein L is $S(CH_2)_p$,
 20 $S(O)(CH_2)_p$, or $SO_2(CH_2)_p$.

29. A compound according to one of claims 1 to 27, wherein L is $\text{NH}(\text{CH}_2)_p$ or $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})\text{-(CH}_2)_p$.

30. A compound according to one of claims 1 to 27, wherein L is $\text{O}(\text{CH}_2)_p$.

5

31. A compound according to one of claims 1 to 30, wherein p is 0.

32. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
6-(4-Amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

10 6-(4-Allyl-4-amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-(4-Amino-4-propyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-(4-Amino-4-methyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-(4-Amino-4-phenyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-(4-Amino-4-cyclopropyl-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

15 6-(4-Benzylamino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-(3-Amino-adamantan-1-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one,

6-[[[(7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,

20 6-[[[(7-amino-3-thiabicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one

6-[[[(7-amino-3-(dioxo-thia)bicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,

3,3-dioxide, or

6-(1-Aza-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

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

25 salts thereof.

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

cis-6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

trans-6-(5-Amino-adamantan-2-yloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

30 6-[[[(7-Endo,9-anti)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-yl]oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,

6-(((7-endo,9-syn)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,

6-(((7-Endo,9-anti)-7-amino-3-thiabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one,

5 6-(((7-endo,9-syn)-7-amino-3-thiabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one, and

6-(((7-Endo,9-anti)-7-amino-3-(dioxo-thia)bicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy)-7-chloroisoquinolin-1(2H)-one, 3,3-dioxide,

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

10 salts thereof.

34. A compound of formula (I) and/or its pharmaceutically acceptable salt according to one of claims 1 to 33 for use as a medicament.

15 35. Use of at least one compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 33 for producing a medicament.

36. Use of at least one compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 33 for the treatment and/or
20 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,
25 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,
30 blood vessel restenosis, atherosclerosis, inflammation, autoimmune diseases, AIDS, osteopathy, infection of digestive tracts with bacteria, sepsis or cancer development

and progression.

37. Use of a compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to one of claims 1 to 33 for the treatment and/or prevention of
- 5 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.
- 10 38. 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 33 pharmaceutically tolerated excipients and carriers and, where appropriate, further additives and/or other active ingredients.

Derivados de isoquinolina e isoquinolinona bi- y policíclicos sustituidos

La presente invención se refiere a derivados de isoquinolina e isoquinolinona bi- y policíclicos sustituidos, a su preparación, a preparaciones farmacéuticas que contienen estos
5 derivados 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 una pequeña GTPasa RhoA tras la estimulación agonista da lugar a la conversión de RhoA desde la forma inactiva unida a GDP a la forma activa unida a GTP
10 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 de la musculatura lisa a través de la inhibición mediada por fosforilación de la actividad de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina y, de esta manera, a la regulación positiva de la actividad de la cadena ligera
15 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, 1940-1948), la contracción del músculo liso bronquial (Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 1999, 20, 1190-1200), el asma (Setoguchi et al. Br J Pharmacol. J. Pharmacol., 2001, 132, 111 -118. Nakahara, et al. Eur. J. Pharmac. 2000, 389, 103-106) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, Maruoka, 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
25 (Honjo et al. Invest. Ophthalmol. 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 y fallo cardíaco (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 del corazón coronaria, arterosclerosis, restenosis (Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98,
35 249-254; 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, p. ej. disfunción eréctil del pene (Chitaley et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), - retinopatía, - inflamación, - enfermedades inmunes, - SIDA,
- 5 osteoporosis, disfunciones endocrinas, p. ej. hiperaldosteronismo, trastornos del sistema nervioso central, tal 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,
- 10 et al. Circ Res 2000, 87, 195-200; Kim et al. Neurosurgery 2000, 46, 440-447), dolor, p. ej. dolor neuropático (Tatsumi et al. Neuroscience 2005, 131, 491-498; Inoue et al. Nature medicine 2004, 10, 712-718), infección de tractos digestivos con bacterias (documento WO 98/06433), desarrollo y progreso del cáncer, neoplasia, en que la inhibición de la Rho quinasa ha demostrado inhibir el desarrollo y la metástasis de células tumorales (Itoh et al. Nature
- 15 Medicine 1999, 5, 221-225; Somlyo et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 652-659), angiogénesis (Uchida et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640; 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
- 20 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 tromboticos (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
- 25 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), y resorción ósea (Chellaiah et al. J. Biol. Chem. 2003, 278, 29086-29097), activación del sistema de transporte de 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
- 30 aducina (Fukata et al. J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548), y en la señalización de SREB (elemento de unión de respuesta a esterol) y sus efectos sobre el metabolismo de los 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 la cadena ligera de

35 miosina 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 oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia

5 cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia isquémica de órganos (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

10 adultos, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes,

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

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.

20

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

El documento WO 2001/039726 describe genéricamente derivados de ciclohexilo

25 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

30 posición 1 y preferiblemente están sustituidos en la posición 5 con $X-[alquilen(C_1-C_6)]_{0-1}-Y$, en el que 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 pylori*.

El documento US 5.480.883 describe genéricamente como inhibidores del receptor de

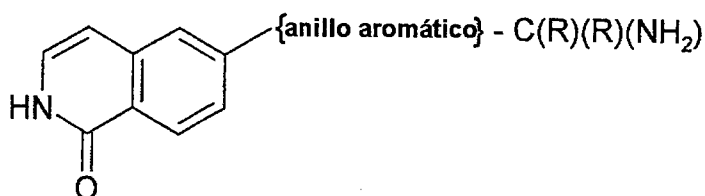
35 PDGF y/o EGF útiles para inhibir la proliferación celular, compuestos de la fórmula "Ar I - X -

Ar II", en la que X puede ser $(\text{CHR}_1)_m\text{-Z-(CHR}_1)_n$, por ejemplo Z-CH_2 , en 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.

5 El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva, etc., derivados de isoquinolona que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})_p\text{OR}^{43}$, en donde p puede ser cero y R^{43} es, por ejemplo, un resto cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) opcionalmente sustituido con $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, en donde R^{51} y R^{52} pueden ser hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), etc.; o R^{43} es un grupo R^{81} definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.

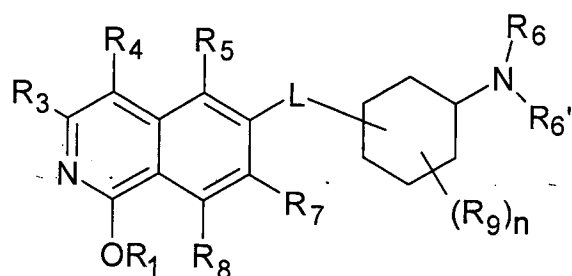
15 El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva, etc., derivados de isoquinolina que pueden estar sustituidos con hidroxilo en la posición 1 y que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})_p\text{OR}^{43}$, en donde p puede ser cero y R^{43} es, por ejemplo, un resto cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) opcionalmente sustituido con $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, en donde R^{51} y R^{52} pueden ser hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), etc.; o R^{43} es un grupo R^{81} definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.

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



como inhibidores de la Rho quinasa.

El documento WO2007/012422 (Sanofi-Aventis) describe genéricamente derivados de isoquinolina e isoquinolona de la fórmula



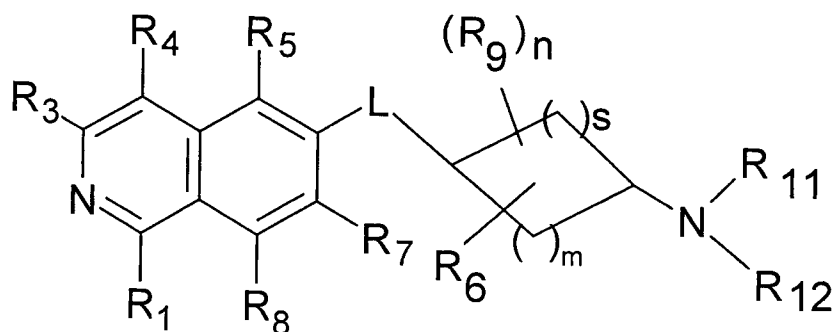
como inhibidores de la Rho quinasa.

Los documentos WO2008/077555 y WO 2008/077556 (Sanofi-Aventis) también describen derivados de isoquinolina e isoquinolinona sustituidos en posición 6 en calidad de inhibidores de Rho-quinasa.

Los documentos WO2007/039563 y WO 2008/020081 (Organon) describen derivados de isoquinolina sustituidos en posición 6 en calidad de inhibidores de Rho-quinasa.

A pesar de que se han descrito varios inhibidores de Rho-quinasa, sigue existiendo la necesidad de compuestos adicionales que sean útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por Rho-quinasa.

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



(I)

en donde

R₁ es H, OH o NH₂;

R₃ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), OH, NH₂ o NHR';

R₄ es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo (C₁-C₆), R' o alquileo (C₁-C₆)-R';

R₅ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), o R';

R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), R' o SO₂-NH₂;

R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

R₆ es un alquileo (C₁-C₄) unido al anillo de cicloalquilo, en el que el alquileo (C₁-C₄) forma un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo de cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico,

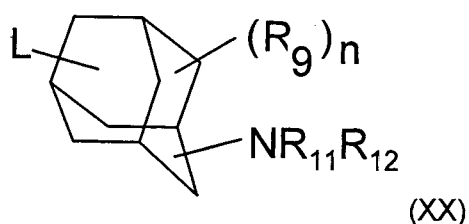
en donde en el sistema de anillo bicíclico uno o dos átomos de carbono están reemplazados por un grupo independientemente seleccionado de O, N-R₁₃, S, SO o SO₂;

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

R₆ es CH₂-CH-(CH₂)₂, el cual está unido con un CH₂ al anillo de cicloalquilo y los otros dos CH₂ están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo de cicloalquilo,

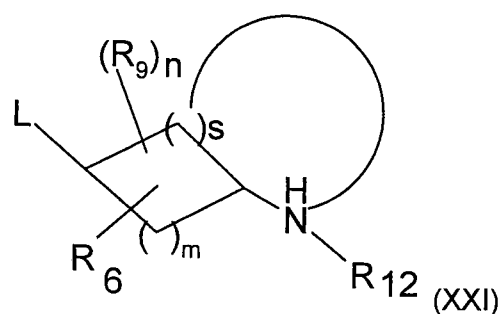
y, si m es 3 y s es 3,

R₆ son dos grupos metileno unidos a diferentes átomos de carbono del anillo de cicloalquilo, en donde los grupos metileno del grupo CH₂-CH-(CH₂)₂ están unidos a átomos de carbono del anillo de cicloalquilo y forman un sistema de adamantano de la fórmula



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

o R₆, junto con R₁₁ y el átomo de N, forman un heterocicloalquilo (C₃-C₈) que está condensado o conectado en forma de un sistema de anillo espirocíclico para formar un residuo de la fórmula



en donde el sistema de anillo bicíclico o el sistema de adamantano o el sistema de anillo que contiene heterocicloalquilo (C₃-C₈) no está sustituido o está opcionalmente sustituido con R₉;

R₉ es

R',

OH,

halógeno,

alquilo (C₁-C₆),

O-alquilo (C₁-C₆),

alquileo (C₁-C₆)-R',

- alquenilo (C_2-C_6),
 alquinilo (C_2-C_6),
 alquileo (C_1-C_6)-O-R',
 alquileo (C_1-C_6)-CH[R']₂,
 5 alquileo (C_1-C_6)-C(O)-R',
 alquileo (C_1-C_6)-C(O)NH₂,
 alquileo (C_1-C_6)-C(O)NH-R',
 alquileo (C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
 alquileo (C_1-C_6)-C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]₂,
 10 alquileo (C_1-C_6)-C(O)N[R']₂;
 alquileo (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6),
 COOH,
 C(O)O-alquilo (C_1-C_6),
 C(O)OR',
 15 C(O)-alquilo (C_1-C_6),
 C(O)R',
 CONH₂,
 C(O)-NH-alquenilo (C_2-C_6),
 C(O)-NH-alquinilo (C_2-C_6),
 20 C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
 C(O)NHR',
 C(O)-NH-alquileo (C_1-C_6)-R',
 C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]R',
 C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]₂,
 25 C(O)-alquileo (C_1-C_6)-R', o
 C(O)O-alquileo (C_1-C_6)-R';
 R₁₁ y R₁₂ son, independientemente entre sí,
 H,
 R',
 30 alquilo (C_1-C_6),
 alquilen (C_1-C_6)-R',
 alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),
 alquilen (C_1-C_6)-O-R',
 alquilen (C_1-C_6)-CH[R']₂,
 35 alquilen (C_1-C_6)-C(O)-R',

- alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 5 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)OR',
 C(O)-alquilo (C₁-C₆),
 10 C(O)R',
 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)NHR',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 15 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-R',
 C(O)O-alquilen (C₁-C₆)-R', o
 R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (C₃-C₈);
 R₁₃ es H o alquilo (C₁-C₆);
 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 20 m es 1, 2, 3 ó 4;
 s es 0, 1, 2 ó 3;
 L es O(CH₂)p, S(CH₂)p, S(O)(CH₂)p, SO₂(CH₂)p, NH(CH₂)p, N-alquil (C₁-C₆)-(CH₂)p, N-
 cicloalquil (C₃-C₆)-(CH₂)p; o N[alquilen (C₁-C₃)-R']-(CH₂)p;
 p es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 25 R' es
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 heteroarilo (C₅-C₁₀),
 heterocicloalquilo (C₃-C₈),
 arilo (C₆-C₁₀);
 30 en donde en los restos R₃ a R₁₃ alquilo o alquilen está no sustituido o está opcionalmente
 sustituido una o más veces con OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂,
 C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;
 en donde en los restos R₃ a R₁₃ cicloalquilo o heterocicloalquilo está no sustituido o está
 opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo (C₁-C₆), halógeno, OH, OCH₃, C(O)OH,
 35 C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;

en donde en los restos R_3 a R_{13} alquilo o alquileo no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno;

en donde en los restos R_3 a R_{13} arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están no sustituidos o están opcionalmente sustituidos, una o más veces, con un grupo independientemente

- 5 seleccionado de halógeno, OH, NO_2 , N_3 , CN, C(O)-alquilo (C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo (C_1-C_6), C(O)NH₂, C(O)NHalquilo (C_1-C_6), C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]₂, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6), alquileo (C_1-C_6)-NHalquilo (C_1-C_6), alquileo (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 , $SO_2NHalquilo$ (C_1-C_6), $SO_2N[alquilo$ (C_1-C_6)]₂,
 10 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)(NH₂), NH₂, 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), Nalquilo (C_1-C_6)-C(O)-alquilo (C_1-C_6), Nalquilo (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), Nalquilo (C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}),
 15 alquileo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), O-arilo (C_6-C_{10}), O-alquileo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8), alquileo (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_{10}), alquileo (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_8), O-alquileo (C_1-C_6)-heteroarilo (C_5-C_{10}), O-alquileo (C_1-C_6)-heterocicloalquilo (C_3-C_8), en donde el arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar sustituido, una a tres veces, con un grupo, independientemente seleccionado de
 20 halógeno, OH, NO_2 , CN, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH₂, NHalquilo (C_1-C_6), N[alquilo (C_1-C_6)]₂, SO_2CH_3 , C(O)OH, C(O)O-alquilo (C_1-C_6), C(O)NH₂, alquileo (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), alquileo (C_1-C_6)-O-arilo (C_6-C_{10}) u O-alquileo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}); o en los que el grupo arilo (C_6-C_{10}) está sustituido vecinalmente con un grupo
 25 O-alquilen(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 en donde los sustituyentes arilo de grupos arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) y cicloalquilo (C_3-C_8) pueden no estar adicionalmente sustituidos con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo;
 30 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 su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento. También se refiere al uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por Rho-quinasa,
 35 tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma,

trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), 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, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis o desarrollo y progresión de cánceres. La invención se refiere, además, a un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro objeto de la presente invención es un método para producir un compuesto de fórmula (I)

El término alquilo, tal como se utiliza en alquilo (C_1-C_2), alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_6) y los correspondientes sustituyentes alquileo se entienden como un residuo hidrocarbonado que puede ser lineal, es decir de cadena lineal, o ramificado y que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, respectivamente. Esto también se aplica si un grupo alquilo se presenta como un sustituyente en otro grupo, por ejemplo en un grupo alcoxi (O-alquilo), S-alquilo o un grupo -O-alquilen(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 alquileo pueden estar opcionalmente halogenados una o más veces, por ejemplo los grupos alquilo pueden estar fluorados, por ejemplo pefluorados. Ejemplos de grupos alquilo halogenados son CH_2F , CHF_2 , CF_3 y CH_2CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , u -O-(CF_2)₂-O-.

El término alqueno (C_2-C_6) se refiere a un resto hidrocarburo, cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada y comprende de 2 a 6 átomos de carbono y tiene, dependiendo de la longitud de la cadena, 1, 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 ó 1,3-pentadienilo. El doble enlace puede tener, cuando sea posible, la orientación E o Z. Los dobles enlaces pueden ser tanto internos como terminales.

Los grupos alquino (C_2-C_6) son residuos hidrocarburo, cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada y comprende de 2 a 6 átomos de carbono y tiene, dependiendo

de la longitud de la cadena, 1 ó 2 triples enlaces, por ejemplo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) ó 2-butinilo. Los triples enlaces pueden ser tanto internos como terminales.

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

El término heteroalquilo (C_1-C_8) o los correspondientes sustituyentes de heteroalquileo (C_1-C_8) se entienden como grupos alquilo (C_1-C_8) o alquileo (C_1-C_8), en donde al menos un átomo de carbono, preferiblemente uno o dos átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de carbono, está reemplazado por un grupo seleccionado de O, NH o S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El heteroátomo puede estar situado en cualquier posición del grupo alquilo o alquileo. 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 $O-CH_2-CH_3$.

Grupos cicloalquilo (C_3-C_8) son grupos alquilo cíclicos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo, 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, los grupos ciclopentenilo o ciclohexenilo, que pueden estar unidos mediante cualquier átomo de carbono.

Un grupo arilo (C_6-C_{10}) significa un anillo aromático o un sistema de anillos que comprende dos anillos aromáticos que están condensados o enlazados de otra manera, o que comprende dos anillos aromáticos condensados, en donde un anillo está saturado o parcialmente saturado, es decir, contiene al menos un enlace C-C sencillo, 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) significa un sistema de anillos de carbono monocíclico saturado (no contiene dobles enlaces) que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos en el anillo, en que uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados 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, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. Incluidos están también los correspondientes N-óxidos, sulfóxidos o sulfonas de estos compuestos.

Ejemplos de grupos heterocicloalquilo (C_3-C_8) son oxiranilo, oxetanilo, aziridinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 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

ó 1,2,4-triazinanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiraniilo, ditiolanilo, por ejemplo 1,3-ditiolanilo, ditiaraniilo, 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 tetrahidropiraniilo.

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, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. Grupos heteroarilo (C_5-C_{10}) pueden ser (1) un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos aromáticos o (2) un sistema de anillos bicíclicos, en donde un anillo es aromático y el segundo anillo está al menos parcialmente saturado.

Incluidos están también los correspondientes N-óxidos, sulfóxidos o sulfonas de estos compuestos.

Grupos heteroarilo (C_5-C_{10}) adecuados son bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, azaindolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, cromanilo, cromenilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piridoimidazolilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, furilo, furazanilo, tienilo, imidazolilo, imidazolinilo, 1H-indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolinilo, pirrolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo.

Piridilo se refiere a 2-, 3- y 4-piridilo. Tienilo se refiere a 2- y 3-tienilo. Furilo se refiere a 2- y 3-furilo. También se incluyen los N-óxidos correspondientes de estos compuestos, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- ó 4-piridilo.

Las sustituciones en restos heteroarilo (C_5-C_{10}) pueden darse sobre átomos de carbono libres o sobre átomos de nitrógeno.

Ejemplos preferidos de residuos heteroarilo (C_5-C_{10}) son benzofurilo, quinolinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tetrazolilo.

Un heteroarilo (C_5-C_{10}) preferido es un grupo heteroarilo (C_5-C_6). Residuos heteroarilo (C_5-C_6) preferidos son furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo. Ejemplos

preferidos de residuos heteroarilo (C_5-C_6) son 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó -5-ilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2- ó -5-ilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, 3- ó 4-piridazinilo, o pirazinilo.

En los residuos R_3 a R_{13} los residuos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están no sustituidos o, si no se especifica de otro modo, están opcionalmente sustituidos, una o más veces, preferiblemente una a tres veces con un grupo independientemente seleccionado de

10 halógeno, OH, NO_2 , N_3 , CN, C(O)-alquilo (C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo (C_1-C_6), C(O)NH₂, C(O)NHalquilo (C_1-C_6), C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]₂, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6)-NHalquilo (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 , $SO_2NHalquilo$ (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 ,

15 C(NH)(NH₂), NH₂, 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-SO₂-alquilo (C_1-C_6), NH-SO₂-arilo (C_6-C_{10}), NH-SO₂-heteroarilo (C_5-C_{10}), NH-SO₂-heterocicloalquilo (C_3-C_8), Nalquilo (C_1-C_6)-C(O)-alquilo (C_1-C_6), Nalquilo (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), Nalquilo (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

20 (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), en donde dicho arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar sustituido, una a tres veces, con un grupo, independientemente

25 seleccionado de halógeno, OH, NO_2 , CN, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH₂, NHalquilo (C_1-C_6), N[alquilo (C_1-C_6)]₂, SO_2CH_3 , C(O)OH, C(O)O-alquilo (C_1-C_6), C(O)NH₂, 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 en los que arilo (C_6-C_{10}) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C_1-C_4)-O, por lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de

30 oxígeno, un anillo de 5-8 miembros;

y en donde los sustituyentes arilo de 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 adicionalmente sustituidos con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo;

Sustituyentes preferidos para grupos arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) son OH,

35 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

(C₁-C₄), halógeno, NO₂, SO₂NH₂, CN, SO₂-alquilo (C₁-C₄), SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH-SO₂-alquilo (C₁-C₄), NH₂, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₄)-OH, C(O)N[alquilo (C₁-C₄)]₂, CONHalquilo (C₁-C₆), C(O)NH₂, N[alquilo (C₁-C₄)]₂, alquilen (C₁-C₄)-N[alquilo (C₁-C₄)]₂, alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), heteroarilo (C₅-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), en donde el arilo (C₆-C₁₀) puede estar sustituido, adicionalmente una a tres veces, preferiblemente una vez, con halógeno, alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄), alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), o puede estar vecinalmente sustituido con un grupo O-alquilen (C₁-C₄)-O, en que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están fijados los átomos de oxígeno.

Sustituyentes más preferidos para arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) son OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₄), C(O)-alquilo (C₁-C₄), C(O)-Oalquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄), CONH₂, SO₂-NH₂, SO₂-alquilo (C₁-C₄) o SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₄)]₂, alquilen (C₁-C₄)-fenilo, alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄) o heteroarilo (C₅-C₆), en donde el fenilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido, una a tres veces, de preferencia una vez, con OH, halógeno, alquilo (C₁-C₄) u O-alquilo (C₁-C₄).

Sustituyentes, incluso más preferidos, para arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) son OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₄), en especial NH-C(O)-CH₃, C(O)-alquilo (C₁-C₄), en especial C(O)-CH₃, C(O)-Oalquilo (C₁-C₄), en especial C(O)-OCH₃, alquilo (C₁-C₄), en especial CH₃ o CF₃, O-alquilo (C₁-C₄), en especial O-CH₃, CONH₂, SO₂-NH₂, SO₂-alquilo (C₁-C₄), en especial SO₂-CH₃ o SO₂-CF₃; o SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₄)]₂, en especial SO₂-N=CH-N[(CH₃)₂],

en donde el fenilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido, una a tres veces, de preferencia una vez, con OH, halógeno, alquilo (C₁-C₄) u O-alquilo (C₁-C₄).

Sustituyentes más especialmente preferidos para grupos arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) son OH, CN, alquilo (C₁-C₄), en especial CH₃ o CF₃, Oalquilo (C₁-C₄), en especial O-CH₃, halógeno o fenilo, en donde el fenilo puede estar adicionalmente sustituido, una a tres veces, de preferencia una vez, con OH, halógeno, alquilo (C₁-C₄), en especial CH₃ o CF₃, u O-alquilo (C₁-C₄), en especial O-CH₃.

Sustituyentes los más preferidos para grupos arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) son OH, CN, halógeno, alquilo (C₁-C₄), en especial CH₃ o CF₃, Oalquilo (C₁-C₄), en especial O-CH₃, o halógeno.

En los grupos fenilo monosustituídos el sustituyente puede estar situado en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4, prefiriéndose la posición 3 y la posición 4. Si un grupo fenilo porta 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 portan 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.

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 ó 1,4-fenileno no sustituido o sustituido. Las declaraciones anteriores también se aplican de forma correspondiente al subgrupo arilo en grupos arilalquileno. Son ejemplos de grupos arilalquileno, que también pueden no estar sustituidos o estar sustituidos en el subgrupo arilo así como en el subgrupo alquileno, bencilo, 1-feniletileno, 2-feniletileno, 3-fenilpropileno, 4-fenilbutileno, 1-metil-3-fenil-propileno.

10 En los restos R_3 a R_{13} un alquilo o alquileno no está sustituido o, si no se especifica de otro modo, está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno. Si está sustituido, el grupo alquilo o alquileno está preferiblemente sustituido 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, estando perfluorado. Preferiblemente, el halógeno es fluoro. Preferiblemente, alquileno no está halogenado. Más preferiblemente, un grupo alquilo o alquileno no está halogenado.

20 En los restos R_3 a R_{13} alquilo o alquileno no está sustituido o, si no se especifica de otro modo, está opcionalmente sustituido una o más veces con un grupo seleccionado independientemente de OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ o $CON(CH_3)_2$. 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 grupos. Preferiblemente, los grupos alquilo o alquileno de R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y R_8 no están sustituidos. En una realización adicional, alquilo o alquileno en R_4 , R_5 , R_7 y R_8 a R_{14} no está sustituido con uno de estos grupos.

25 En los restos R_3 a R_{13} cicloalquilo o heterocicloalquilo no está sustituido o, si no se especifica de otro modo, está opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo (C_1-C_6), halógeno, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ o $CON(CH_3)_2$.

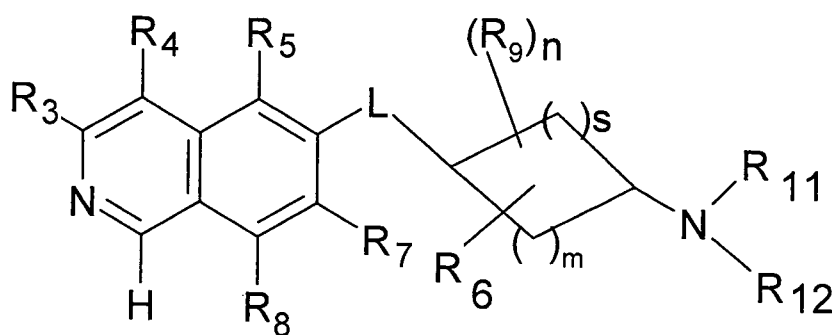
30 Si está sustituido, el número de sustituyentes está preferiblemente entre 1, 2, 3 ó 4, más preferiblemente 1 ó 2, prefiriéndose aún más 1. Preferiblemente, cicloalquilo o heterocicloalquilo en R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y R_9 no están sustituidos. En una realización adicional,

cicloalquilo o heterocicloalquilo en R_3 a R_{13} no está sustituido. En una realización preferida, un heterocicloalquilo no está sustituido. En otra realización 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), según se definen antes, se pueden combinar con las definiciones generales y preferidas de R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , n , s , m , p y L según se describe en las realizaciones siguientes de un compuesto de fórmula (I).

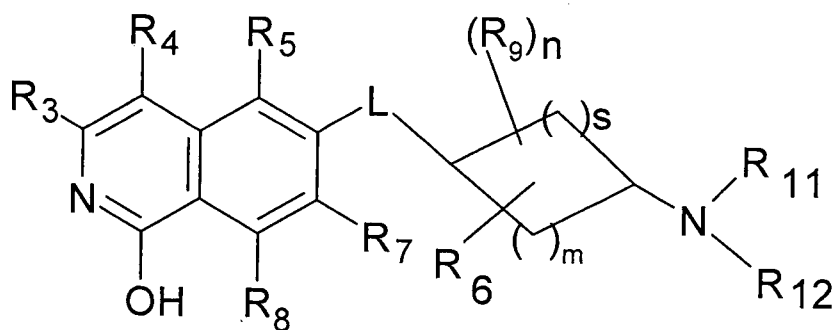
Las siguientes realizaciones de un compuesto de fórmula (I) se caracterizan adicionalmente y son parte de la presente invención.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_1 es H y el compuesto se caracteriza por la fórmula (II)



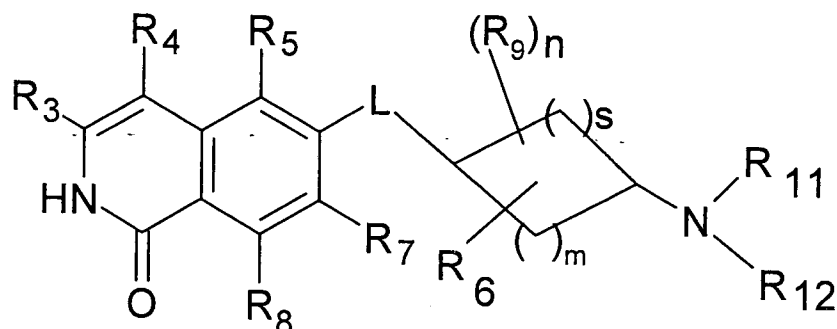
(II)

En otra realización de la presente invención, R_1 es OH y el compuesto se caracteriza por la fórmula (IIIa)



(IIIa)

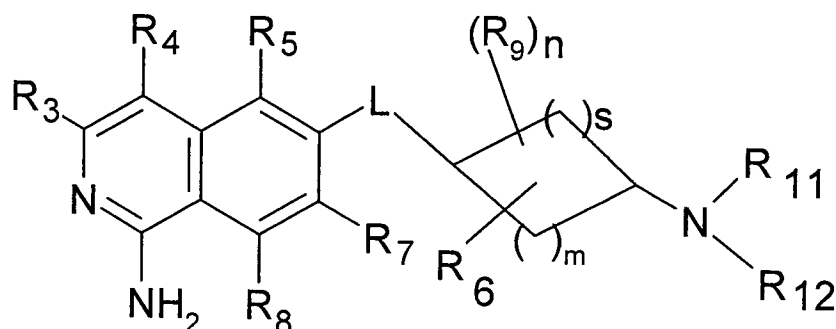
El derivado de isoquinolina de fórmula (I), en la que R_1 es OH, incluye el derivado tautomérico de 1-isoquinolona correspondiente que se caracteriza por la fórmula (IIIb)



(IIIb)

- 5 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)



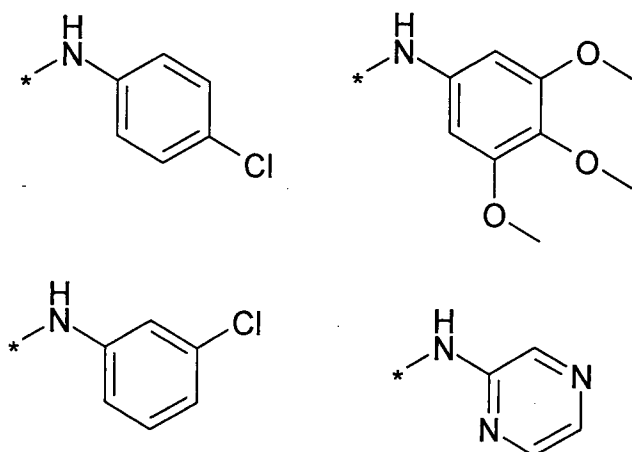
(IV)

- 10 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 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o $\text{NH-R}'$. En otra realización más preferida, R_3 es H, halógeno, NH-heteroarilo ($\text{C}_5\text{-C}_6$) no sustituido o sustituido, NH-heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$) no sustituido o sustituido, o NH-fenilo no sustituido. En una realización incluso más preferida R_3 es NH-heteroarilo ($\text{C}_5\text{-C}_6$) no sustituido o sustituido, que contiene uno o más átomos de N, o NH-fenilo no sustituido o sustituido. En una realización lo más preferida, R_3 es H.

Ejemplos de sustituyentes NHR' en R_3 son



El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta con el átomo C del anillo.

En una realización preferida, R_4 es H, halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-fenilo.

- 5 En una realización más preferida, R_4 es H, halógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) no sustituido o sustituido o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-fenilo, preferiblemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) no sustituido o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-fenilo. Lo más preferiblemente, R_4 es H.

- En una realización preferida, R_5 es H, CN, halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) no sustituido o sustituido, arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) no sustituido o sustituido, o heteroarilo ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$) no sustituido o sustituido. Ejemplos de R_5 son hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, fenilo, tienilo o piridilo, nitrilo, (p-metoxi)-fenilo, N-anilina, ciclopropilo, tetrazol, 4-metoxi-anilina. En una realización más preferida, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) o heteroarilo ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$) están no sustituidos. En una realización incluso más preferida, R_5 es H, halógeno, metilo, etilo, fenilo, tienilo o piridilo, más específicamente H, halógeno, metilo o etilo. Lo más preferiblemente, R_5 es H.
- 10
- 15

- En una realización preferida, R_7 es H, halógeno, nitrilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) no sustituido o sustituido, O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) no sustituido o sustituido, o R' no sustituido o sustituido. En una realización más preferida, R_7 es H, halógeno, nitrilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) no sustituido o sustituido, O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo ($\text{C}_5\text{-C}_6$) no sustituido o sustituido, o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$) no sustituido o sustituido. Preferiblemente, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), fenilo o heteroarilo ($\text{C}_5\text{-C}_6$) no están sustituidos.
- 20

En una realización incluso más preferida, R_7 es H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, fenilo, nitrilo, ciclopropilo o tienilo. Más preferiblemente, R_7 es H, fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi, en particular H o cloro. Lo más preferiblemente, R_7 es cloro.

- 25 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 ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilenos

(C₁-C₆)-R', alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₁-C₆)-C(O)NH-R', alqueno (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), COOH, CONH₂, C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)NHR', C(O)-NH-alqueno (C₁-C₆), C(O)-NHalqueno (C₁-C₆)-R', o C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂; en donde alquilo, alqueno y R' están no sustituidos o sustituidos.

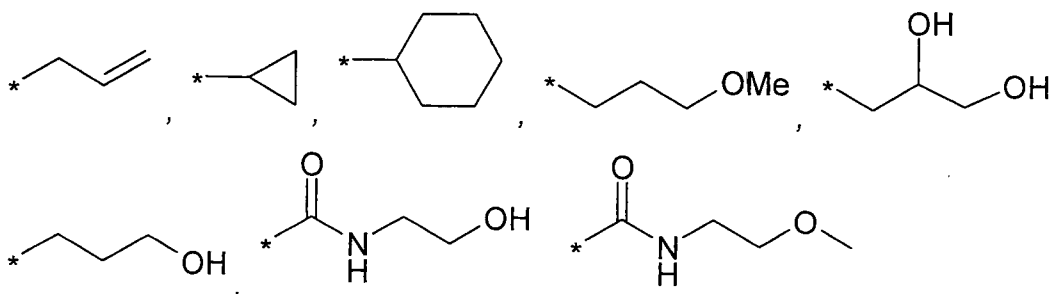
- 5 En una realización más preferida, R₉ es OH, halógeno, alquilo (C₁-C₆), R', alqueno (C₁-C₆)-R', alqueno (C₂-C₆), COOH, CONH₂, C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), C(O)NHR' o C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, en donde alquilo, alqueno y R' están no sustituidos o sustituidos.

- Más preferiblemente, R₉ es OH, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), COOH, CONH₂, O-CH₃, fenilo, heteroarilo (C₅-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₁-C₂)-fenilo, cicloalquilo (C₃-C₈), en donde alquilo, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo (C₅-C₆) o heterocicloalquilo (C₃-C₈) no está sustituido o sustituido. Incluso más preferiblemente, R₉ es OH, halógeno, alquilo (C₁-C₆), COOH, CONH₂, O-CH₃, fenilo, alqueno (C₁-C₂)-fenilo, cicloalquilo (C₃-C₈), en donde alquilo, fenilo o cicloalquilo (C₃-C₈) está no sustituido o sustituido.

- 15 Lo más preferido, R₉ es alilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, isopropiloximetileno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, fenilo o bencilo.

R₉ puede unirse a cualquier átomo de carbono del anillo, incluyendo la posición en la que está unido el grupo enlazador L.

- 20 Como ejemplos de estas realizaciones, R₉ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo,



- 25 El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta con el átomo C del anillo.

En una realización de un compuesto de fórmula (I) R₁₁ y R₁₂ son, independientemente uno de otro,

H,

R',

- 30 alquilo (C₁-C₆),

alqueno (C₁-C₆)-R',

alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),

alquilen (C₁-C₆)-O-R',

C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),

C(O)NHR',

5 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, en donde

R', alquilo (C₁-C₆) y alquilen (C₁-C₆) están no sustituidos o sustituidos.

En una realización preferida de un compuesto de fórmula (I) R₁₁ y R₁₂ son, independientemente uno de otro,

H,

10 alquilo (C₁-C₆),

cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₀),

alquilen (C₁-C₄)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),

15 alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),

alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆),

C(O)NH-alquilo (C₁-C₆), o

R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C₃-C₈);

20 en donde alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₄), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀) están no sustituidos o sustituidos.

Preferiblemente, el grupo heterociclilo formado en R₁₁ y R₁₂ es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo es morfolinilo o piperazinilo.

25 En una realización más preferida de un compuesto de fórmula (I) R₁₁ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈) o alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈); y

R₁₂ es

H,

alquilo (C₁-C₆),

30 cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₀),

alquilen (C₁-C₄)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),

alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),

35 alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), o

C(O)NH-alquilo (C_1-C_6).

en donde alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquilen (C_1-C_4), heterocicloalquilo (C_3-C_8), arilo (C_6-C_{10}) están no sustituidos o sustituidos.

En una realización incluso más preferida de un compuesto de fórmula (I)

5 R_{11} es H o alquilo (C_1-C_6); y

R_{12} es

H,

alquilo (C_1-C_6),

cicloalquilo (C_3-C_8),

10 alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

alquilen (C_1-C_4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),

alquilen (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),

alquilen (C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10}), o

alquilen (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6),

15 en donde alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquilen (C_1-C_4), heterocicloalquilo (C_3-C_8), arilo (C_6-C_{10}) están no sustituidos o sustituidos.

Más preferiblemente, R_{11} es H, alquilo (C_1-C_6) y

R_{12} es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8), en donde alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8) están no sustituidos o sustituidos, preferiblemente están no sustituidos.

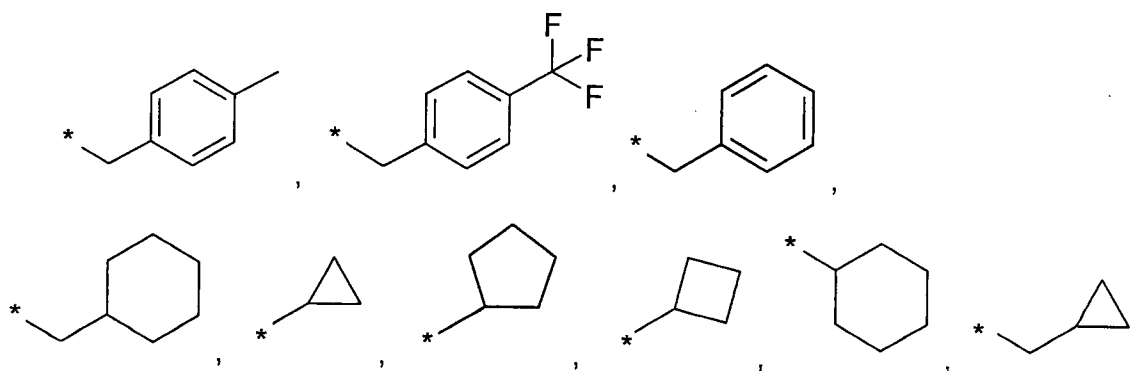
20 En una realización adicional, R_{11} es H y

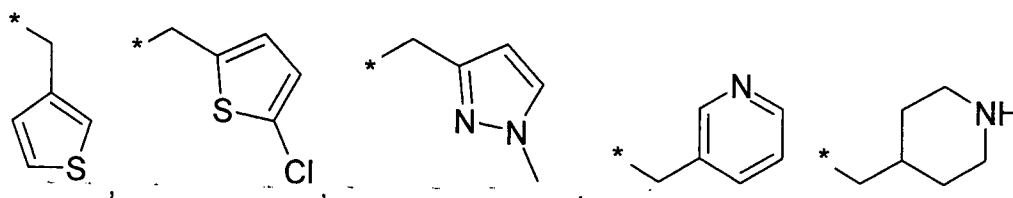
R_{12} es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),

en donde alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8) está no sustituido.

Lo más preferido, R_{11} y R_{12} son H.

25 Como ejemplos para las realizaciones antes mencionadas, R_{11} o R_{12} 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

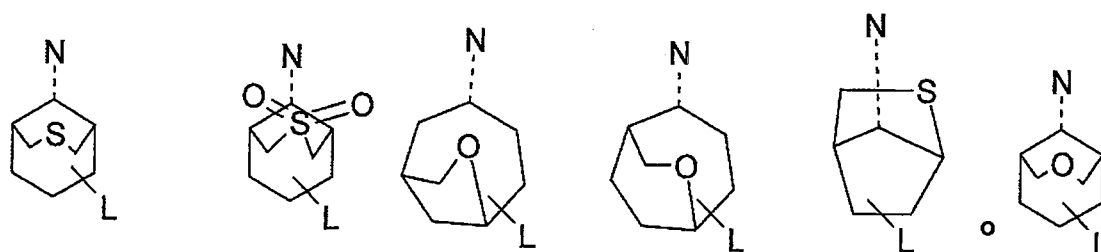




El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta con el átomo de N de la amina.

- 5 En una realización, R_{13} es H o alquilo (C_1-C_6), que está no sustituido o está opcionalmente sustituido, más preferiblemente R_{13} es H o alquilo (C_1-C_4), lo más preferiblemente es H. Preferiblemente, el alquilo no está sustituido.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), el biciclo formado con R_6 se selecciona del grupo de



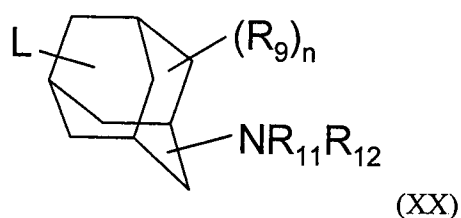
10

que no está sustituido o está opcionalmente sustituido con R_9 .

(la línea de puntos con el N indica la posición del resto $NR_{11}R_{12}$)

En otra realización de un compuesto de fórmula (I), el adamantano formado con R_6 se selecciona del grupo de

15

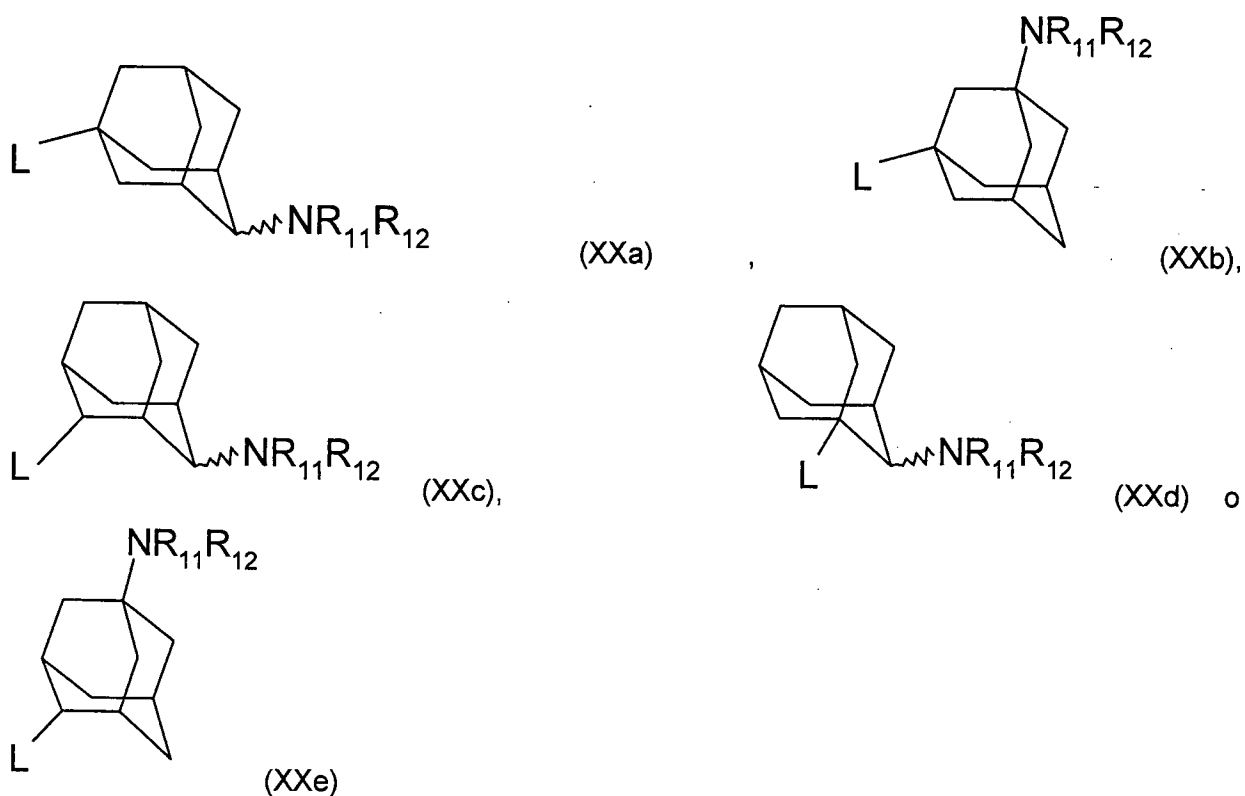


que no está sustituido o está opcionalmente sustituido con restos R_9 .

Preferiblemente, el biciclo o adamantano no está sustituido (n es 0).

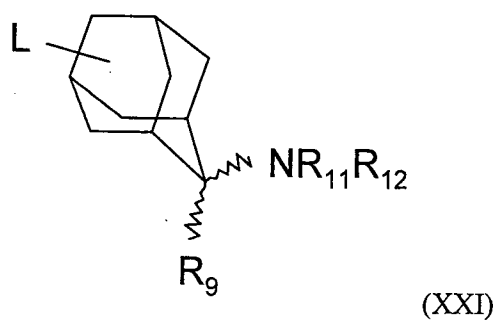
20

En una realización, el adamantano formado tiene la siguiente estructura

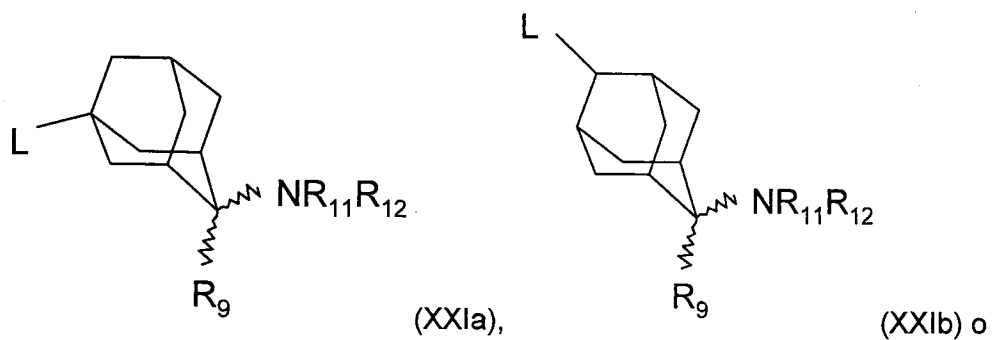


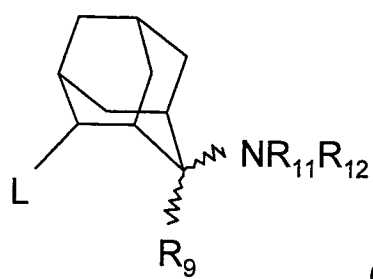
5 que no está sustituido o está opcionalmente sustituido con restos R_9 .

Una realización preferida del adamantano formado con R_6 es un resto que tiene la fórmula



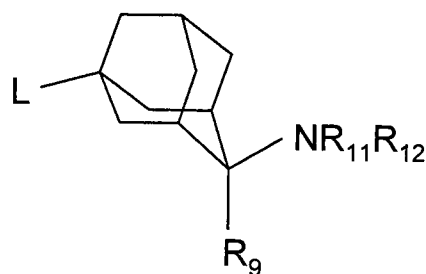
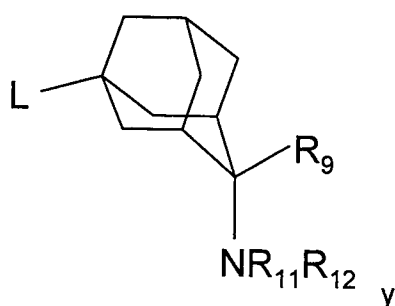
Realizaciones particulares de este resto son de la fórmula





(XXIc).

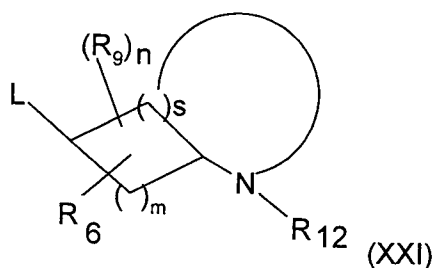
Los isómeros cis y trans en los restos adamantano tales como, por ejemplo, en las estructuras



están incluidos.

5

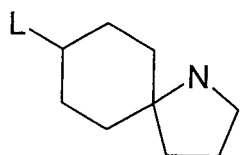
En otra realización, R_6 , junto con R_{11} o R_{12} y el átomo de N forman un heterocicloalquilo (C_3 - C_8) que está condensado o conectado en forma de un sistema de anillos espirocíclicos para formar un residuo de la fórmula



10

en donde dicho sistema de anillos está no sustituido o está opcionalmente sustituido con restos R_9 ;

Ejemplos de restos formados por R_6 y R_{11} son



15

En una realización, m es 2 y s es 2. En otra realización, m es 3 y s es 1.

En una realización adicional, m es 2 y s es 1. Todavía en otra realización, m es 3 y s es 0. Todavía en otra realización, m es 4 y s es 0.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), n es 0, 1 ó 2. Más preferiblemente, n es 0 ó 1. Lo más preferiblemente, n es 0.

- 5 En una realización, L es $O(CH_2)_p$. En una realización adicional, L es $S(CH_2)_p$, $S(O)(CH_2)_p$ o $SO_2(CH_2)_p$. En otra realización, L es $NH(CH_2)_p$, $N[alquilo (C_1-C_6)](CH_2)_p$, $N[cicloalquilo (C_3-C_6)](CH_2)_p$, $N[alquilen (C_1-C_3)-arilo](CH_2)_p$ o $N[alquilen (C_1-C_3)-heteroarilo (C_5-C_6)](CH_2)_p$ con $NH(CH_2)_p$. $Nalquilo (C_1-C_6)-(CH_2)_p$ son más preferidos. 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 NCH_3 . En una
- 10 realización preferida, L es $O(CH_2)_p$. En otra realización preferida, L es $S(CH_2)_p$. En una realización adicional, L es $NH(CH_2)_p$. Lo más preferido, L es O, S o NH, siendo O especialmente preferido.

Preferiblemente, p es 0, 1, 2 ó 3, más preferiblemente 0 ó 1, prefiriéndose aún más 0.

Más preferiblemente, L es O, S o NH, preferiblemente L es O.

- 15 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en
- 6-(4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-(4-alil-4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-(4-amino-4-propil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 20 6-(4-amino-4-metil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-(4-amino-4-fenil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-(4-amino-4-ciclopropil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-(4-bencilamino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-(3-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 25 6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[(7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
 6-[(7-amino-3-tiabicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
 6-[(7-amino-3-(dioxo-tia)bicyclo[3.3.1]non-9-il)oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,3-dióxido, o
 30 6-(1-aza-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

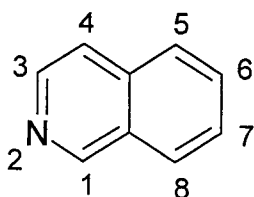
En una realización adicional, un compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en

- cis-6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 35 trans-6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

- 6-[[[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
 6-[[[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
 6-[[[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-tiabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
 6-[[[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-tiabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, y
 5 6-[[[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-(dioxo-tia)bicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
 3,3-dióxido,
 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- En cualesquiera realizaciones de la presente invención uno o más o todos los grupos
 contenidos en los compuestos de fórmula (I) pueden, independientemente unos de otros,
 10 tener cualquiera de las definiciones preferidas, más preferidas o las más preferidas de los
 grupos especificados anteriormente o cualquiera o alguna de las denotaciones específicas
 que están comprendidas por las definiciones de los grupos y especificadas anteriormente,
 siendo todas las combinaciones de las definiciones preferidas, más preferidas o las más
 preferidas y/o denotaciones específicas un objeto de la presente invención. Además, con
 15 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:



20

Los términos isoquinolona e isoquinolinona se utilizan de forma sinónima.

- Todas las referencias a "compuesto(s) de fórmula (I)" en esta 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
 25 solvatos. También se incluyen derivados fisiológicamente funcionales como se describen en
 este documento.

- La expresión sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) se
 refiere a sus sales orgánicas e inorgánicas como se describen en Remington's Pharmaceutical
 Sciences (17ª edición, página 1418 (1985)). Debido a la estabilidad física y química y a la
 30 solubilidad, para los grupos ácidos se da preferencia, entre otras, a sales de sodio, potasio,
 calcio y amonio; para grupos básicos se da preferencia, entre otros, a sales de ácido maleico,
 ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico, ácido

clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, por ejemplo en forma de hidroccloruros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, acetatos, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gluconatos, y sales de aminoácidos, de bases naturales o de ácidos carboxílicos. La preparación de sales farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos de la fórmula (I) que pueden formar sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, se realiza de manera conocida per se. Los compuestos de la 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 hidroccloruro 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 incluye también derivados fisiológicamente funcionales de un compuesto de fórmula (I). Un derivado fisiológicamente funcional, tal como se utiliza en esta 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 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) en forma de sus formas estereoisoméricas, que incluyen racematos, mezclas enantioméricamente enriquecidas, enantiómeros puros y diastereómeros y mezclas de los mismos en cualquier relación.

Los compuestos de la invención pueden existir también en diferentes formas polimórficas, por ejemplo como formas polimórficas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de la invención pertenecen al ámbito de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

5 Si los radicales o sustituyentes pueden darse más de una vez en los compuestos de la fórmula (I), todos pueden, independientemente unos de otros, tener el significado establecido y ser idénticos o diferentes.

10 La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y/o a sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como agentes farmacéuticos (o medicamentos), al uso de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para la producción de agentes farmacéuticos 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 la cadena ligera de miosina, es decir, para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana), 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, apoplejía, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón y sus metástasis.

30 En una realización adicional, la invención también se refiere al uso de un compuesto fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, fallo hepático, nefropatía, fallo renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasma cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, restenosis de los vasos sanguíneos, o desarrollo y progresión del cáncer.

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 (o vehículos) y/o aditivos (o excipientes)

5 farmacéuticamente aceptables.

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, 10 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.

15 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, 20 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 sustancias vehículo para cápsulas de gelatina blanda y supositorios, por ejemplo grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Son sustancias vehículo adecuadas para la producción de disoluciones, por ejemplo, disoluciones inyectables, o de 25 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 30 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.

35 Además de los ingredientes 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 fisico-químicas de los compuestos y de este modo permite la selección de tales compuestos deseados. Asimismo, además de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más ingredientes terapéutica o profilácticamente activos distintos.

Cuando se utilizan los compuestos de la fórmula (I) la dosis puede variar dentro de límites amplios y, como es habitual y es conocido por el médico, debe ser apropiada para las dolencias individuales en cada caso particular. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a ser tratada, del modo y programa de administración, de si la afección tratada es una afección aguda o crónica o de si se realiza una profilaxis. Se puede establecer una dosificación apropiada empleando métodos clínicos bien conocidos en la técnica médica. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pesa aproximadamente 75 kg es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias administraciones, por ejemplo en 2, 3 ó 4 administraciones separadas. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

Además, los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar como productos intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros principios activos farmacéuticos, que son obtenibles a partir de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo por introducción de sustituyentes o modificación de grupos funcionales.

Compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de la siguiente manera:

Compuestos de la fórmula general (I) se pueden ensamblar a partir de un resto isoquinolina adecuadamente sustituido y un resto cicloalquil-amina adecuadamente sustituido.

Isoquinolinas e isoquinolonas, tales como (i) o (ii), que portan un resto útil para el

5 acoplamiento en la posición 6, se pueden obtener mediante una amplia diversidad de métodos, por ejemplo revisado en Alvarez et al. Science of Synthesis 2005, 15, 661-838 y 839-906 y referencias citadas en el mismo. Isoquinolinas también se pueden convertir en isoquinolonas por métodos descritos en la bibliografía, p. ej. documento WO 2007/012421 o WO 2007/012422, tal como conversión de una isoquinolina adecuada en el correspondiente

10 N-óxido con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno o ácido metacloropbenzoico y la subsiguiente conversión en el correspondiente derivado de 1-cloro mediante un agente clorante, tal como oxiclورو de fósforo, seguido de desplazamiento del cloro por un alcohol en condiciones de carácter básico, tal como metóxido de sodio en metanol o conversión en la correspondiente 2H-isoquinolona, por ejemplo mediante tratamiento con acetato de amonio en ácido acético a temperatura elevada. Se entiende que el grupo hidroxilo en la posición 6 de (ii) se puede liberar en una fase adecuada de la síntesis, p. ej. por

15 tratamiento de un correspondiente derivado 6-metoxi con ácidos de Lewis, tal como cloruro de aluminio o tribromuro de boro. Se entiende, además, que 2H-isoquinolonas se pueden convertir en 1-alcoxi-isoquinolonas adecuadamente protegidas mediante una diversidad de métodos, p. ej. tratamiento de las correspondientes 2H-isoquinolonas con agentes alquilantes, tal como bromuro de bencilo o yoduro de metilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de plata o trietilamina en un disolvente adecuado, tal como tolueno o THF, o

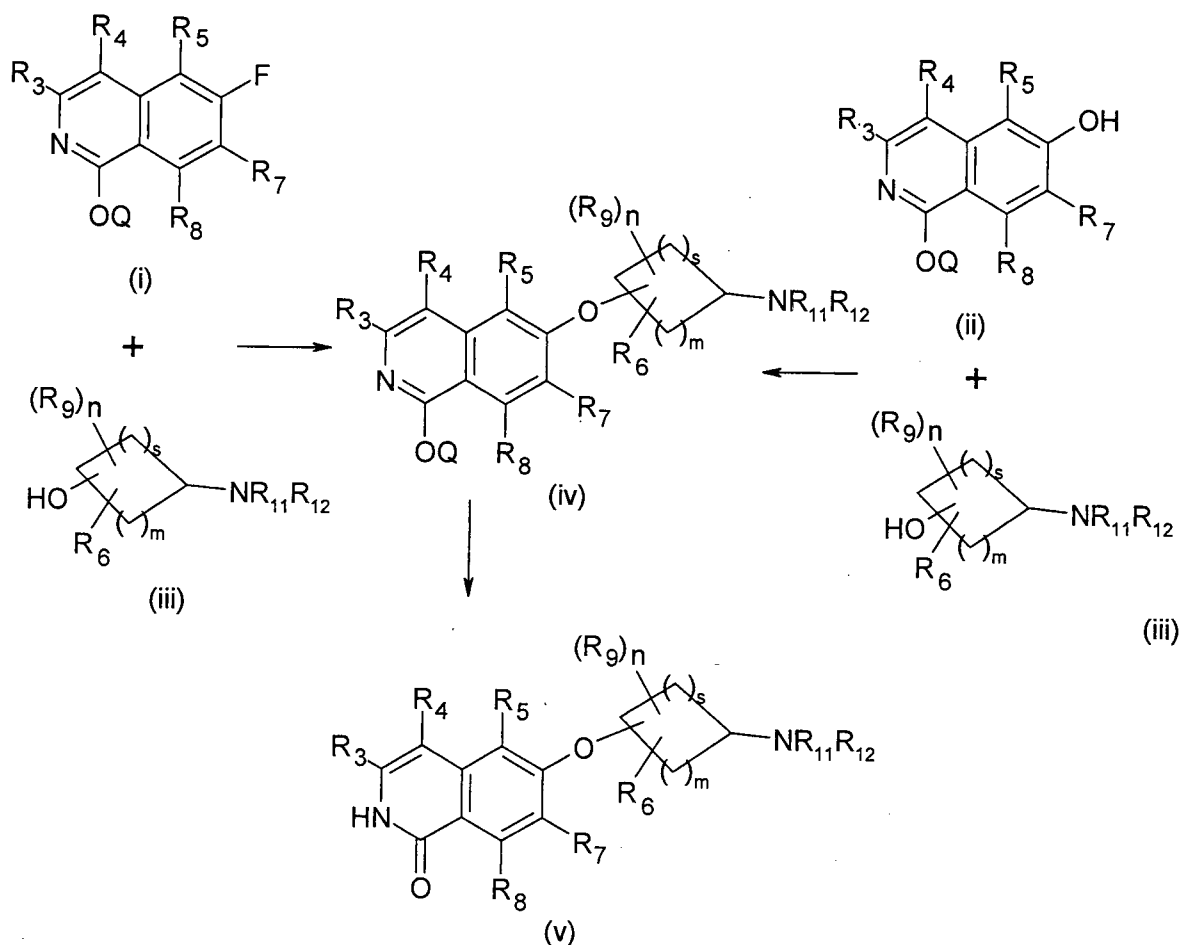
20 conversión de dichas 2H-isoquinolonas en sus derivados de 1-cloro mediante tratamiento con un agente clorante, tal como oxiclورو de fósforo, seguido de desplazamiento del cloro por un alcohol, p. ej. en condiciones de carácter básico, tal como metóxido de sodio en metanol. Se entiende que los restos R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y/o R_8 se pueden incorporar en los materiales de partida para la síntesis de la respectiva isoquinolina o isoquinolona, se pueden introducir en una fase posterior adecuada, p. ej. por halogenación, tal como bromación o cloración y subsiguiente

25 reemplazo de dicho halógeno por métodos bien anteriorizados en la bibliografía, tales como, por ejemplo, acoplamientos de Suzuki o de Hartwig Buchwald, utilizando catalizadores apropiados y participantes en el acoplamiento, tales como ácidos borónicos, aminas o anilinas.

30 Una posible síntesis de una isoquinolinona (v) sustituida con cicloalquilamina se describe a continuación de una manera a modo de ejemplo, pero no limita la presente invención. Las isoquinolinonas sustituidas con cicloalquilamina (por ejemplo compuesto v) se

35

pueden sintetizar a través de una diversidad de métodos. El siguiente esquema general 1 ilustra algunas de las rutas posibles para acceder a las isoquinolonas, pero no limita la presente invención.

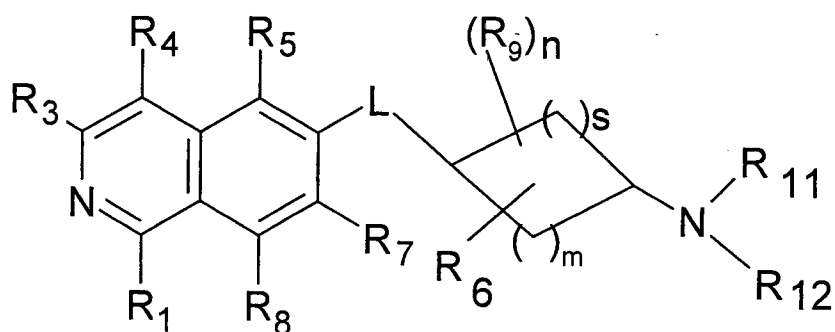


Esquema 1

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 uno de otro, sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo, alcoxi o haluro, se pueden hacer reaccionar con amino-alcoholes sustituidos con R_{11} / R_{12} adecuados, en donde R_{11} / R_{12} son, independientemente uno de otro, 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 de sodio, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, para dar los correspondientes derivados (iv). Opcionalmente, esta conversión puede haberse realizado ya en etapas anteriores de la síntesis (por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto intermedio adecuado). Se entiende que esto puede requerir en algunos casos protección de isoquinolonas no protegidas sobre el nitrógeno u

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



5 (I)

en donde

R_1 es H, OH o NH_2 ;

R_3 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), OH, NH_2 o NHR' ;

R_4 es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo (C_1-C_6), R' o alquilen (C_1-C_6)- R' ;

10 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);

15 R_6 es un alquilen (C_1-C_4) unido al anillo de cicloalquilo, en el que el alquilen (C_1-C_4) forma un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo de cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico,

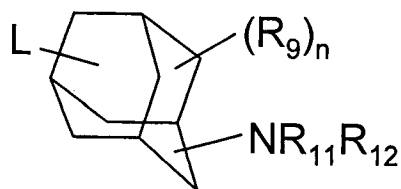
en donde en el sistema de anillo bicíclico uno o dos átomos de carbono están reemplazados por un grupo independientemente seleccionado de O, N- R_{13} , S, SO o SO_2 ;

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

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

y, si m es 3 y s es 3,

R_6 son dos grupos metileno unidos a diferentes átomos de carbono del anillo de cicloalquilo, en donde los grupos metileno del grupo $CH_2-CH-(CH_2)_2$ están unidos a átomos de carbono del anillo de cicloalquilo y forman un sistema de adamantano de la fórmula

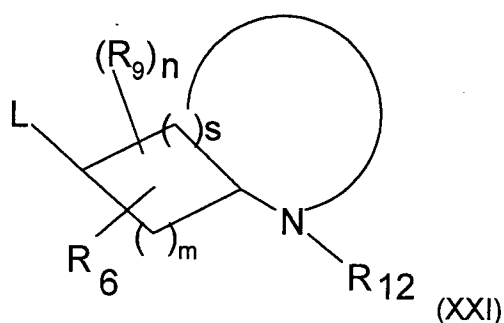


25

(XX)

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

o R_6 , junto con R_{11} y el átomo de N forman un heterocicloalquilo (C_3-C_8) que está conectado en forma de un sistema de anillo espirocíclico para formar un residuo de la fórmula



5

en donde el sistema de anillo bicíclico o el sistema de adamantano o el sistema de anillo que contiene heterocicloalquilo (C_3-C_8) no está sustituido o está opcionalmente sustituido con R_9 ;

R_9 es

R' ,

10

OH,

halógeno,

alquilo (C_1-C_6),

O-alquilo (C_1-C_6),

alquileno (C_1-C_6)- R' ,

15

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' ,

20

alquileno (C_1-C_6)-C(O)NH₂,

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;

25

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),

30

C(O)R',

- CONH₂,
 C(O)-NH-alquenilo (C₂-C₆),
 C(O)-NH-alquinilo (C₂-C₆),
 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 5 C(O)NHR',
 C(O)-NH-alquilen (C₁-C₆)-R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-R', o
 10 C(O)O-alquilen (C₁-C₆)-R';
 R₁₁ y R₁₂ son, independientemente entre sí,
 H,
 R',
 alquilo (C₁-C₆),
 15 alquilen (C₁-C₆)-R',
 alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-O-R',
 alquilen (C₁-C₆)-CH[R']₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)-R',
 20 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
 25 alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)OR',
 C(O)-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)R',
 30 C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)NHR',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]R',
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 C(O)-alquilen (C₁-C₆)-R',
 35 C(O)O-alquilen (C₁-C₆)-R', o

- R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_8);
- R_{13} es H o alquilo (C_1-C_6);
- n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 5 m es 1, 2, 3 ó 4;
- s es 0, 1, 2 ó 3;
- 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)-(CH₂)_p, N-cicloalquil (C_3-C_8)-(CH₂)_p; o N[alquilenos (C_1-C_3)-R']-(CH₂)_p;
- p es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 10 R' es
- cicloalquilo (C_3-C_8),
- heteroarilo (C_5-C_{10}),
- heterocicloalquilo (C_3-C_8),
- arilo (C_6-C_{10});
- 15 en donde en los restos R_3 a R_{13} alquilo o alquilenos está no sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;
- en donde en los restos R_3 a R_{13} cicloalquilo o heterocicloalquilo está no sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo (C_1-C_6), halógeno, OH, OCH₃, C(O)OH,
- 20 C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;
- en donde en los restos R_3 a R_{13} alquilo o alquilenos no está sustituido o está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno;
- en donde en los restos R_3 a R_{13} arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo (C_5-C_{10}) están no sustituidos o están opcionalmente sustituidos, una o más veces, con un grupo independientemente
- 25 seleccionado de halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo (C_1-C_6), C(O)-arilo (C_6-C_{10}), C(O)OH, C(O)Oalquilo (C_1-C_6), C(O)NH₂, C(O)NHalquilo (C_1-C_6), C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]₂, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6), alquilenos (C_1-C_6)-NHalquilo (C_1-C_6), alquilenos (C_1-C_6)-N[alquilo (C_1-C_6)]₂, alquilenos (C_2-C_6), alquilenos (C_2-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), O-C(O)-alquilo (C_1-C_6), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NHalquilo (C_1-C_6), SO₂N[alquilo (C_1-C_6)]₂,
- 30 S-alquilo (C_1-C_6); SO-alquilo (C_1-C_6), SO₂-alquilo (C_1-C_6), SO₂-N=CH-N[alquilo (C_1-C_6)]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, 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-SO₂-alquilo (C_1-C_6), NH-SO₂-arilo (C_6-C_{10}), NH-SO₂-heteroarilo (C_5-C_{10}), NH-SO₂-heterocicloalquilo (C_3-C_8), Nalquilo (C_1-C_6)-C(O)-alquilo (C_1-C_6), Nalquilo (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6), Nalquilo (C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}),
- 35 alquilenos (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), O-arilo (C_6-C_{10}), O-alquilenos (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo

(C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),

O-alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),

en donde dicho arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈) o cicloalquilo

5 (C₃-C₈) puede estar sustituido, una a tres veces, con un grupo, independientemente seleccionado de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NHalquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, C(O)OH, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), C(O)NH₂, alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀) u O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀);

o en los que arilo (C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C₁-C₄)-O, con

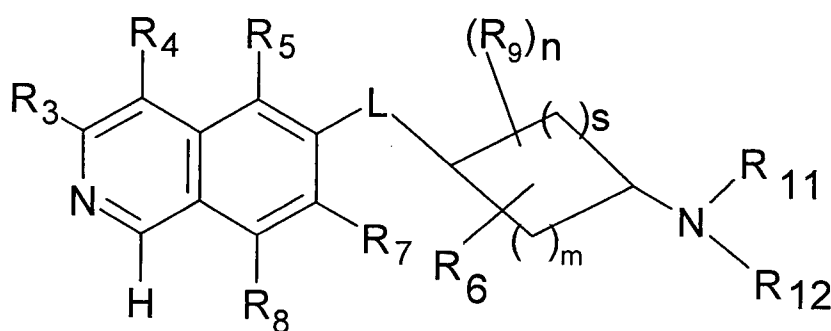
10 lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno, un anillo de 5-8 miembros;

y en donde los sustituyentes arilo de grupos arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈) pueden no estar adicionalmente sustituidos con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo;

15 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es H y se caracteriza por la fórmula (II)

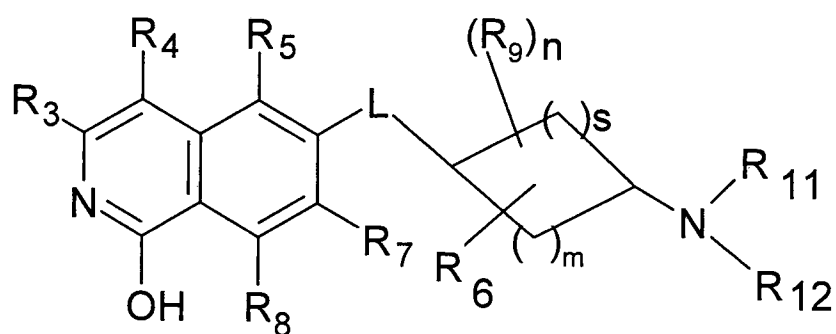
20



(II)

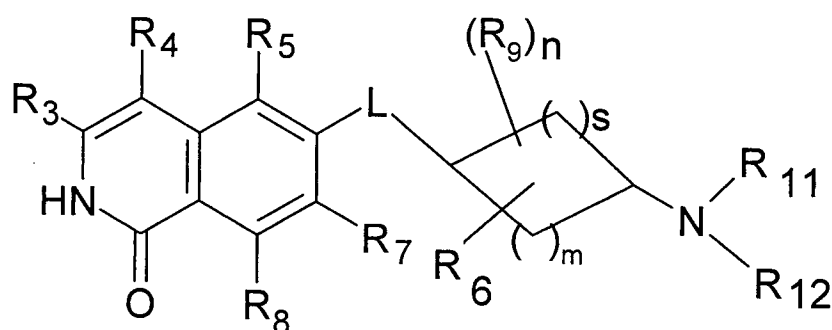
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es OH y se caracteriza por la fórmula (IIIa)

25



(IIIa)

o por 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' , en donde alquilo (C_1-C_6) y R' están no sustituidos 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 alquilen (C_1-C_2)-fenilo, en donde alquilo (C_1-C_6) o fenilo están no sustituidos o sustituidos.
8. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es H.
9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_{10}), en donde alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_{10}) están no sustituidos o sustituidos.

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 donde R_7 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), o R' , en donde alquilo (C_1-C_6) o R' están no
5 sustituidos o están sustituidos.
12. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R_7 es cloro.
- 10 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
15 R' ,
OH,
halógeno,
alquilo (C_1-C_6),
heteroalquilo (C_1-C_8),
alquileno (C_1-C_6)- R' ,
20 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,
CONH₂,
25 C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
C(O)NHR',
C(O)-NH-alquinilo (C_1-C_6),
C(O)-NHalquileno (C_1-C_6)- R' , o
C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]₂;
30 en donde alquilo (C_1-C_6), alquileno (C_1-C_6) o R' están no sustituidos o sustituidos.
15. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R_9 es OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), R' , alquileno (C_1-C_6)- R' , alquenilo (C_2-C_6), COOH, CONH₂, C(O)NH-alquilo (C_1-C_6), C(O)NHR' o C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]₂, en donde alquilo, alquileno y R' están no
35 sustituidos o sustituidos.

16. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R_9 es OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), $COOH$, $CONH_2$, $O-CH_3$, fenilo, alquilen (C_1-C_2)-fenilo, cicloalquilo (C_3-C_8), en donde alquilo, fenilo o cicloalquilo (C_3-C_8) está no sustituido o está sustituido.
- 5 17. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R_9 es alilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetileno, isopropiloximetileno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, fenilo o bencilo.
- 10 18. Un compuesto de acuerdo una de las reivindicaciones 1 a 17, en el que R_{11} y R_{12} son,
independientemente entre sí,
H,
alquilo (C_1-C_6),
cicloalquilo (C_3-C_8),
alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),
15 alquilen (C_1-C_4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),
alquilen (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),
alquilen (C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10}),
alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),
C(O)NH-alquilo (C_1-C_6), o
20 R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_8);
en donde alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquilen (C_1-C_4), heteroarilo C_5-C_{10}),
heterocicloalquilo (C_3-C_8) o arilo (C_6-C_{10}) están no sustituidos o sustituidos.
- 25 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que
 R_{11} es H o alquilo (C_1-C_6); y
 R_{12} es
H,
alquilo (C_1-C_6);
30 cicloalquilo (C_3-C_8),
alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),
alquilen (C_1-C_4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),
alquilen (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),
alquilen (C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10}), o
35 alquilen (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6),

en donde alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquilenos (C_1-C_4), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o arilo (C_6-C_{10}) están no sustituidos o sustituidos.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que

5 R_{11} es H y

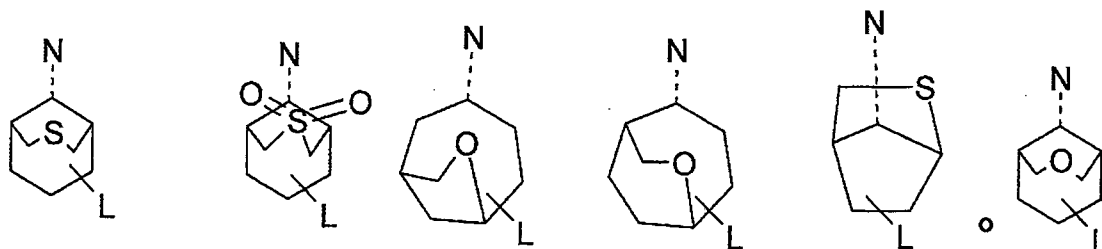
R_{12} es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8),

en donde alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8) está no sustituido o está sustituido.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que R_{11}

10 y R_{12} son H.

22. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el biciclo formado con R_6 se selecciona del grupo

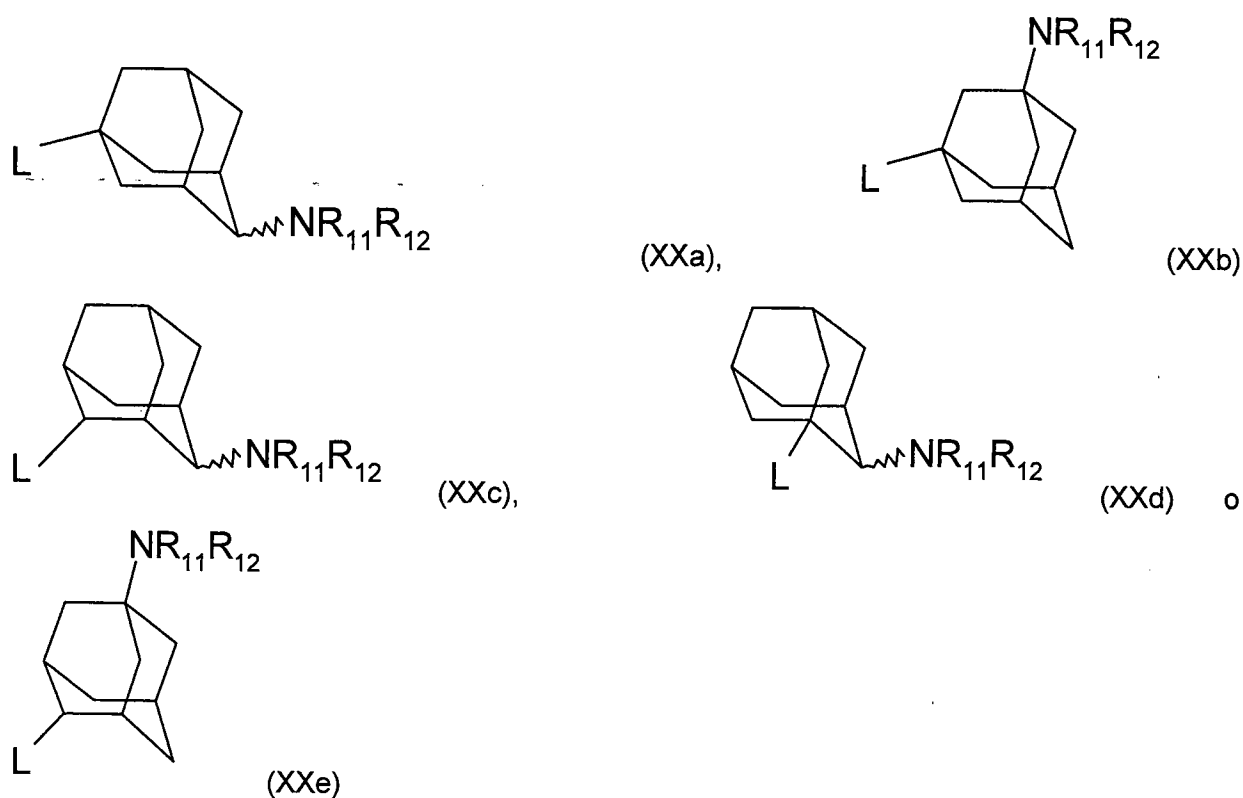


15

que no está sustituido o está opcionalmente sustituido con R_9 .

23. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el adamantano formado con R_6 se selecciona de

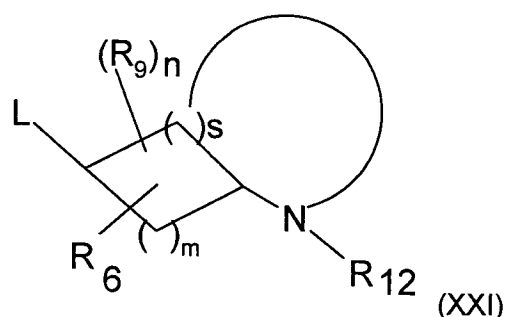
20



5 que no está sustituido o está opcionalmente sustituido con restos R_9 .

24. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 21, en el que R_6 , junto con R_{11} y el átomo de N, forman un heterocicloalquilo (C_3-C_8) que está conectado en forma de un sistema espirocíclico al resto cicloalquilo para dar un resto de la fórmula

10



en donde el sistema de anillos que contiene heterocicloalquilo (C_3-C_8) no está sustituido o está opcionalmente sustituido con R_9 .

15 25. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 24, en el que m es 2, y s es 2.

26. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 24, en el que m es 3, y s es 1.
27. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 26, en el que n es 0.
28. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27, en el que L es $S(CH_2)_p$, $S(O)(CH_2)_p$ o $SO_2(CH_2)_p$.
29. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27, en el que L es $NH(CH_2)_p$ o N-alquil (C_1-C_6)-(CH₂)_p.
30. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27, en el que L es $O(CH_2)_p$.
31. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 30, en el que p es 0.
32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente en:
- 6-(4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-(4-alil-4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-(4-amino-4-propil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-(4-amino-4-metil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-(4-amino-4-fenil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-(4-amino-4-ciclopropil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-(4-bencilamino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-(3-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[[7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
- 6-[[7-amino-3-tiabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
- 6-[[7-amino-3-(dioxo-tia)bicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,3-dióxido, o 6-(1-aza-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente en:

cis-6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-(5-amino-adamantan-2-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

5 6-[[[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-[[[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-[[[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-tiabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-[[[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-tiabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, y

6-[[[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-(dioxo-tia)bicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

10 3,3-dióxido,

sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

34. Un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 33 para uso como un medicamento.

15

35. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 33 para producir un medicamento.

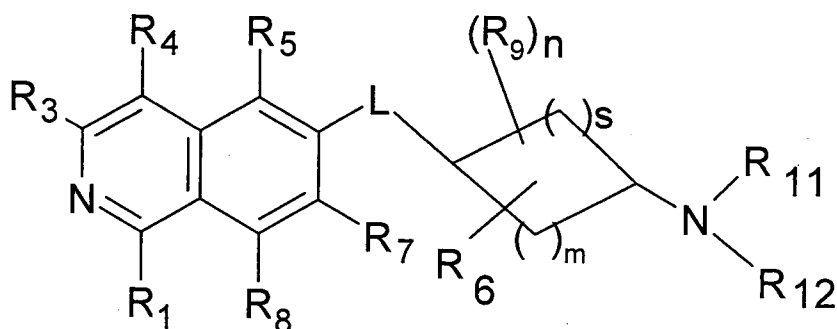
36. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente
20 aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 33 para el tratamiento y/o
prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma,
trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad
cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca,
enfermedades isquémicas, insuficiencia de órganos isquémicos (lesión de órganos diana),
25 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, apoplejía, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración
neuronal, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción
30 eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y
complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos,
aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto
digestivo con bacterias, sepsis o desarrollo y progresión de cánceres.

37. Uso de un compuesto fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una de las reivindicaciones 1 a 33, para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, fallo hepático, nefropatía, fallo renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasmo cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, restenosis de los vasos sanguíneos, o desarrollo y progreso del cáncer.
- 5
38. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una de las reivindicaciones 1 a 33, excipientes farmacéuticamente tolerados y vehículos y, en caso apropiado, aditivos adicionales y/u otros ingredientes activos.
- 10

Resumen

DERIVADOS DE ISOQUINOLINA E ISOQUINOLINONA BI- Y POLICÍCLICOS SUSTITUIDOS

- 5 La invención se refiere a isoquinolinas e isoquinolinonas bi- y policíclicas sustituidas de la fórmula (I)



(I)

- 10 en donde R₁ a R₁₂ son como se definen en la solicitud, útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con Rho-quinasa y/o la fosforilación mediada por Rho-quinasa de fosfatasa de cadena ligera de miosina y composiciones que contienen compuestos de este tipo.

oxígeno del resto isoquinolona por métodos adecuados, tal como reacción con haluros de alquilo o bencilo adecuadamente sustituidos en presencia de una base.

Alternativamente, los aminoalcoholes se pueden acoplar a 6-hidroxi-isoquinolonas, tales como (ii), bajo inversión del centro de carbono portador de hidroxilo de compuestos tales como (iii), protegidos con un grupo protector Q adecuado o desprotegido, a través de una reacción de Mitsunobu, utilizando trifenilfosfina y dialquilazodicarboxilatos, tales como dietilazodicarboxilato o diisopropilazodicarboxilato en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, o tolueno.

Los productos tales como (iv), obtenidos por estos métodos pueden liberarse para dar compuestos de tipo (v), o, si está presente una funcionalidad amino adecuada, se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas adecuadas en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado y en presencia de un agente de eliminación de agua, tal como, tamices moleculares o un ortoéster 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 del grupo de protección usado.

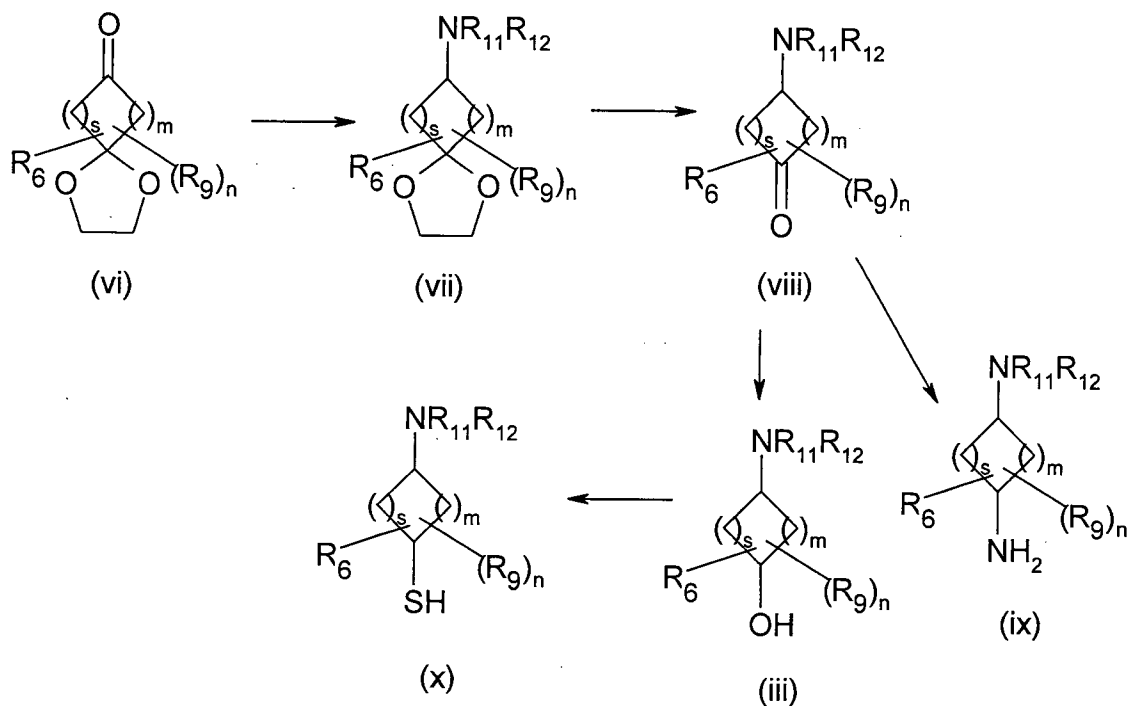
Derivados de isoquinolona tales como (v) pueden obtenerse como bases libres o como diversas sales tales como, por ejemplo, hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, trifluoroacetatos, sulfatos o fumaratos. Las sales obtenidas pueden convertirse en la base libre correspondiente sometiéndolas a cromatografía 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 la posterior evaporación a sequedad.

Los restos de cicloalquilamina, tales como, por ejemplo, (iii) se pueden sintetizar a través de una diversidad de métodos. Los siguientes esquemas generales ilustran algunas rutas posibles para acceder a las aminas, pero no limitan la presente invención. Está dentro de las aptitudes de una persona experta en la técnica reemplazar los compuestos a modo de ejemplo mostrados en los esquemas y el reactivo a modo de ejemplo dado en el texto por

compuestos alternativos apropiados o reactivos u omitir o añadir etapas de síntesis cuando sea apropiado.

La síntesis de un cicloalquil-aminoalcohol (iii) se describe a modo de ejemplo en el esquema 2, pero no limita el alcance de los sustituyentes en la presente invención.

- 5 Se puede acceder a un resto cicloalquilamina (iii), por ejemplo a partir de una dicetona adecuada, que está mono-cetalizada, para dar un compuesto (vi) mediante tratamiento con un diol adecuado, tal como etilenglicol, en presencia de un ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico. Se entiende que (vi) también se puede obtener, por ejemplo, por mono-desprotección de un correspondiente dicetal o por oxidación de un precursor de alcohol
- 10 adecuado para dar una correspondiente cetona, por reacción con un agente oxidante adecuado, tal como, por ejemplo, reactivos de manganeso o cromo o reactivos de yodo hipervalentes. (iv) Se puede convertir luego, por ejemplo, en aminas de tipo (vii) mediante reacción con una amina tal como amoníaco, bencilamina o etilamina, en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, posiblemente en
- 15 presencia de un ácido de Lewis. La cetona (viii) se puede obtener, por ejemplo, mediante tratamiento de (vii) en condiciones ácidas tal como actona y ácido clorhídrico o ácido acético acuoso a temperatura elevada. La cetona se puede convertir luego en un alcohol (iii) mediante reacción con agentes reductores adecuados, tales como borohidruro de sodio en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol o THF.

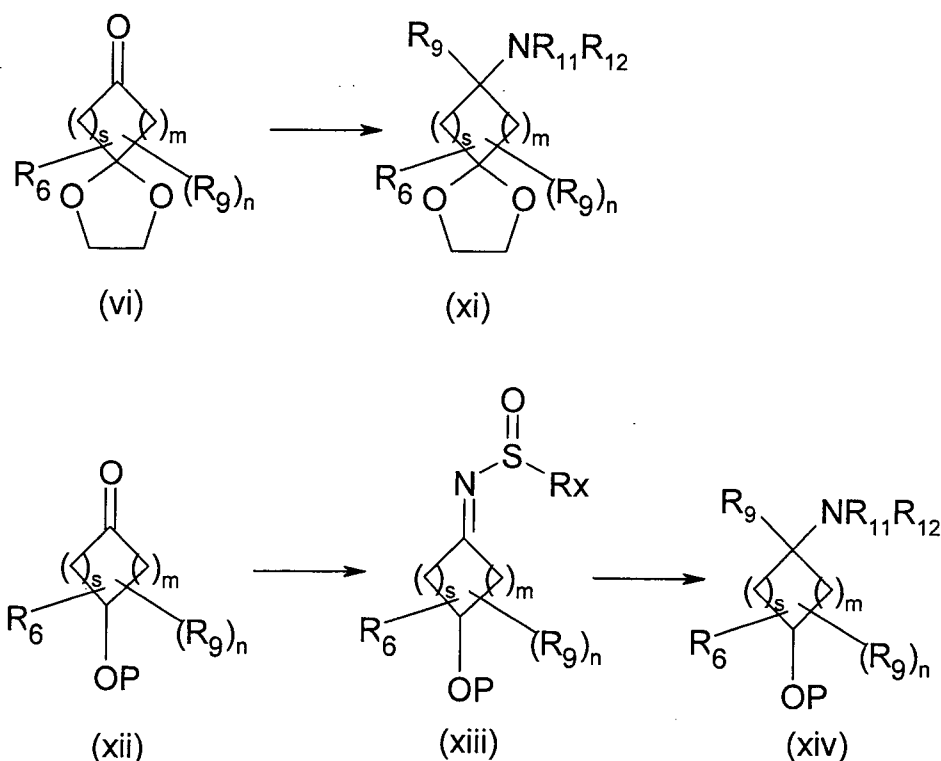


Esquema 2

Por ejemplo, la funcionalidad hidroxí de un compuesto (iii) se puede convertir en un tior a través de una reacción de Mitsunobu, utilizando tioacetato y subsiguiente escisión en condiciones básicas con una base adecuada, conduciendo a restos amino de tipo (x). Estos tioles se pueden utilizar luego – después de acoplamiento a isoquinolinonas adecuadas y bajo

condiciones de reacción útiles, tales como, por ejemplo, de una manera similar a la antes descrita en el esquema 1 para el acoplamiento de (iii) – para obtener compuestos de fórmula (I) con la unidad de enlazador $L = S - u$, opcionalmente, se pueden oxidar a través de métodos conocidos para la persona experta en la técnica en los correspondientes sulfóxidos y sulfonas (para obtener compuestos de fórmula (I) con la unidad de enlazador $L = SO$ y SO_2).

Se puede acceder a las correspondientes aminos a través de una etapa de aminación reductora, partiendo de cetonas, tales como el compuesto (viii), utilizando aminos adecuadas, en presencia de un agente reductor tal como triacetoxi-borohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en presencia de un agente sustractor de agua, tales como tamices moleculares o un orto-éster adecuado.

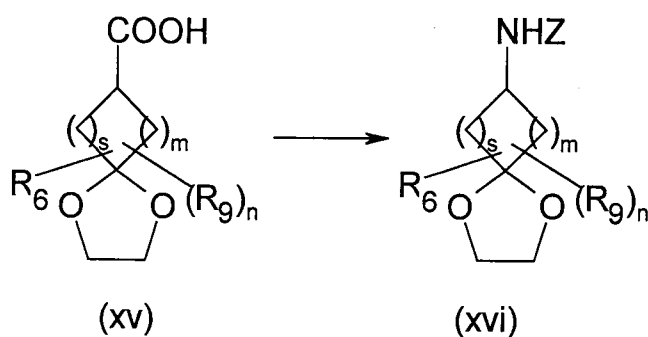


Esquema 3

Una opción de introducir restos R₉ en la posición α de la amina es hacer reaccionar una cetona adecuadamente protegida, tal como (vi), con una fuente de amina, tal como amoniaco y un reactivo organometálico adecuado, tal como alil-boranos en un disolvente

adecuado. Otra opción es hacer reaccionar alcoholes protegidos (xii) con un reactivo tal como 2-metil-2-propanosulfonamida para dar una correspondiente sulfimina (xiii), la cual se puede hacer reaccionar, adicionalmente, con un reactivo organometálico adecuado, tal como aril-litio o reactivos de Grignard, para dar aminas de tipo (xiv), las cuales se pueden luego derivatizar adicionalmente.

Otra opción es construir derivados de ácidos carboxíclicos, bicíclicos o policíclicos, que contienen restos ceto o restos ceto protegidos, tales como (xv) mediante una reacción de Curtius, p. ej. convirtiendo primero el ácido en una azida de acilo mediante tratamiento con un agente clorante, tal como cloruro de sulfurilo o cloruro de tionilo y subsiguiente reacción con una fuente de azida, tal como azida de sodio, en un disolvente adecuado y subsiguiente reacción de dicho cloruro de ácido a temperatura elevada, para dar el correspondiente isocianato, que puede ser atrapado con un alcohol adecuado, tal como alcohol bencílico para dar la correspondiente amina protegida con carbamato. El compuesto (xvi) se puede luego convertir adicionalmente.



Esquema 4

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, a continuación puede realizarse una conversión en una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de un compuesto de fórmula (I) por procedimientos conocidos.

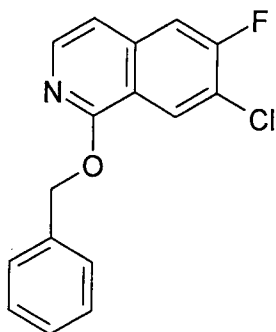
En general, una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de la fórmula (I) o un intermedio se elabora y, si se desea, a continuación el producto se purifica por procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un

compuesto sintetizado se puede purificar utilizando métodos bien conocidos tales como cristalización, cromatografía o cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) u otros métodos de separación basados, por ejemplo, en el tamaño, carga o hidrofobicidad del compuesto. Análogamente, para caracterizar un compuesto de la invención, se pueden utilizar métodos bien conocidos tales como RMN, IR y espectrometría de masas (EM).

Ejemplos

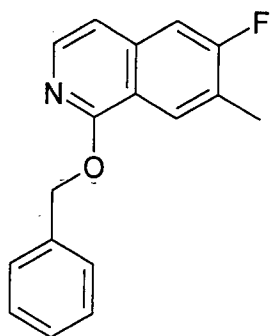
Los siguientes ejemplos ilustran las diversas realizaciones de la presente invención y son parte de la presente invención.

1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1)



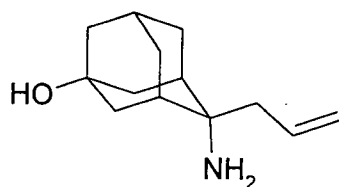
7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (preparada de acuerdo con el documento WO 2007/012422; 52,2 g) se disolvió en THF (1 L). Tras la adición de carbonato de plata (145,5 g) y bromuro de bencilo (40,6 mL), la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron otros 6,2 mL de bromuro de bencilo, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. Después de 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 filtración se lavó a fondo 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 1. $R_t = 3,73$ min (Método 1). Masa detectada: 288,1 ($M+H^+$).

1-benciloxi-6-fluoro-7-metilisoquinolina (2)



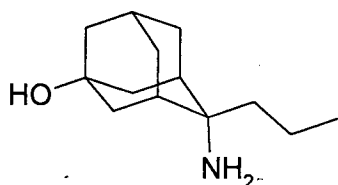
6-fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (preparada según se describe en el documento WO2007012421, 13,2 g, mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (175 mL). Después de la
5 adición de carbonato de plata (41,2 g), se añadió gota a gota bromuro de bencilo (15,3 g). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se calentó a 70°C y se añadieron 3 mL más de bromuro de bencilo. El calentamiento se continuó hasta que no se observó más conversión. La mezcla se recogió en acetato de etilo, se filtró sobre celite, se evaporó y el residuo se recogió en una pequeña cantidad de acetato de etilo. El precipitado formado se retiró por
10 filtración para dar 3,0 g de (2). Las aguas madre se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice para proporcionar otros 8,6 g de (2). $R_t = 4,00$ min (Método 2). Masa detectada: 268,1 (M+H⁺).

4-alil-4-amino-adamantan-1-ol (3)



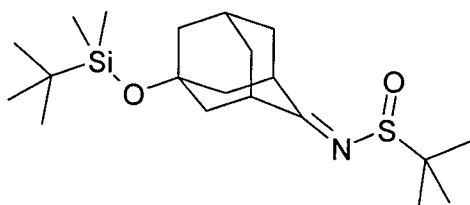
5-hidroxi-2-adamantanona (3,0 g, 18,1 mmol) se disolvió en una solución de amoníaco en metanol (7 N, 26 mL, 180 mmol, 10 eq.) y se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente. Luego se añadió gota a gota 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolano (5,4 mL, 28,9 mmol, 1,6 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente,
20 antes de separar los componentes volátiles al vacío. El residuo se recogió dos veces en metanol y se evaporó, después se liofilizó en agua para dar 4-alil-4-amino-adamantan-1-ol (3) en forma de una mezcla de diastereoisómeros. $R_t = 1,05$ min, 1,79 min (Método 2). Masa detectada: 270,3 (M+H⁺).

25 4-propil-4-amino-adamantan-1-ol (4)



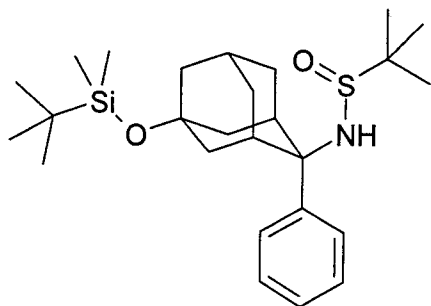
Una solución de 4-allyl-4-amino-adamantan-1-ol (3, 3,6 g, 17,4 mmol) en metanol (50 mL) se trató con 50 mg de paladio al 10% sobre carbono activado, y la mezcla se agitó durante una noche bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a la temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para dar 2,8 g del compuesto del título en forma de una mezcla diastereoisomérica (4). $R_t = 0,21$ min, 0,73 min (Método 3). Masa detectada: 210,2 ($M+H^+$).

- 10 [5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-adamantan-(2E)-iliden]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (5)



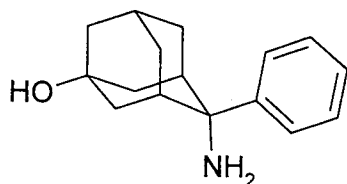
- 15 A una solución de 5-(terc.-butil-dimetil-silanilo)-adamantan-2-ona (1,00 g, 3,57 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se añadió etóxido de titanio(IV) (1,12 mL, 5,35 mmol, 1,5 eq.) y 2-metil-2-propanosulfonamida (454 mg, 3,74 mmol, 1,05 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a reflujo y durante 16 h a la temperatura ambiente, antes de que se vertiera en un volumen igual de solución de NaHCO_3 acuosa saturada con agitación rápida, y se filtró a través de celite. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío para dar 1,00 g del compuesto del título (5). $R_t = 2,25$ min (Método 3). Masa detectada: 384,3 ($M+H^+$).

- 25 [5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-fenil-adamantan-2-il]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (6)



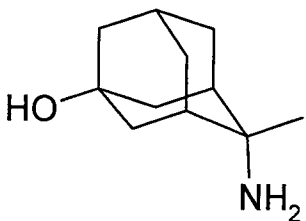
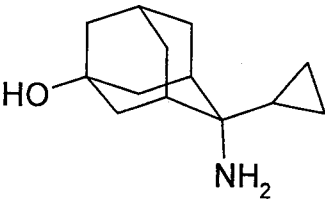
Una solución de [5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-adamantan-(2E)-ilideno]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (5, 1,50 g, 3,91 mmol) en éter dietílico (10 mL) se añadió gota a gota a una solución 0,5 M de cloruro de fenilmagnesio en éter dietílico (17,2 mL, 8,60 mmol, 2,2 eq.) enfriada previamente a -78°C . La solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. Se añadió otro equivalente de cloruro de fenilmagnesio (1,8 M en éter dietílico, 2,2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales. La reacción se enfrió hasta 0°C , se enfrió bruscamente mediante la adición gota a gota de solución de Na_2SO_4 acuosa saturada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 1,41 g del compuesto del título (6) en forma de una mezcla diastereoisomérica. $R_t = 5,19$ min (Método 4). Masa detectada: 462,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-fenil-4-amino-adamantan-1-ol (7)



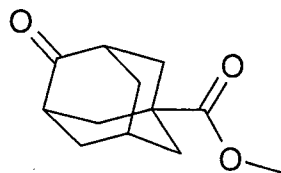
A una solución de [5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-adamantan-2-il]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (6) en 2-propanol (10 mL) se añadió ácido clorhídrico 1N (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consiguió la conversión completa. La mezcla de reacción se lavó con éter dietílico y la fase acuosa se concentró al vacío y se liofilizó para proporcionar 676 mg de una mezcla diastereoisomérica de 4-fenil-4-amino-adamantan-1-ol (7) en forma de su hidrocloreto. $R_t = 0,33$ min, 0,85 min (Método 3). Masa detectada: 227,2 ($\text{M}-\text{NH}_3+\text{H}^+$)

Los siguientes productos se sintetizaron en forma de una mezcla de diastereoisómeros en forma de sus hidrocloremos, según se describe para la síntesis de 7, partiendo de [5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-adamantan-(2E)-ilideno]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (5) y los respectivos reactivos de Grignard.

Compuesto Nº	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _t / [min]	Método
8		4-metil-4-amino-adamantan-1-ol	182	0,18, 0,52	3
9		4-ciclopropil-4-amino-adamantan-1-ol	191 [M-NH ₃ +H ⁺]	0,19, 0,66	3

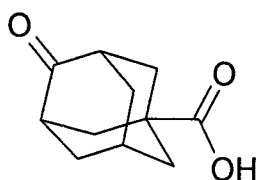
Síntesis de 5-amino-adamantan-2-ol (14)

5 a) Éster metílico del ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (10)



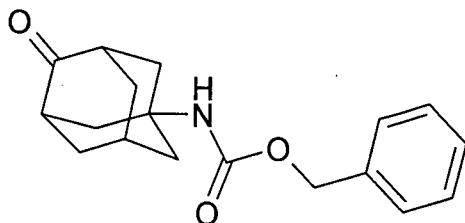
38 mL de ácido sulfúrico fumante se dispusieron en un matraz de dos bocas y se calentaron hasta 60 °C. 1,5 g de 5-hidroxi-2-adamantanona, disueltos en ácido fórmico (8,5 ml), se añadieron gota a gota en el curso de 2 h. Se añadieron otros 9 mL de ácido fórmico a lo largo de un periodo 2 h y se continuó con la agitación a 60 °C durante 1 h y a la temperatura ambiente durante una noche. Bajo enfriamiento con hielo, la mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de metanol seco, se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h y, subsiguientemente, se vertió sobre 400 mL de hielo. La capa acuosa se extrajo con con diclorometano tres veces, y la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar 1,64 g del producto deseado. R_t = 1,75 min (5). Masa detectada: 209,2 (M+H⁺).

b) Ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (11)



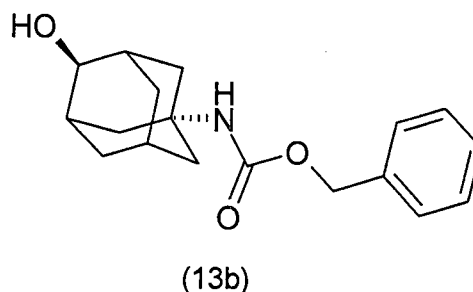
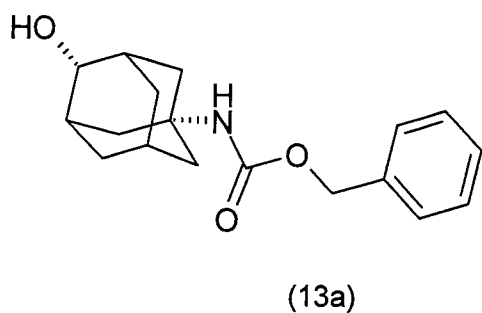
1,64 g de éster metílico del ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (10) se disolvieron en 4 mL de LiOH/MeOH (1:1) 2 M aq. y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml adicionales de la mezcla de MeOH/LiOH y se continuó la agitación hasta completar la conversión. La mezcla de reacción se acidificó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar 1,4 g de (11) en forma de un sólido. $R_t = 0,87$ min (Método 3). Masa detectada: 195,2 ($M+H^+$).

c) Éster bencílico del ácido (4-oxo-adamantan-1-il)-carbámico (12)



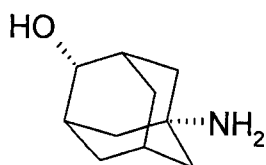
0,7 g de ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (11) se codestilaron dos veces con tolueno y se disolvieron en 5,5 mL de tolueno seco. Se añadieron 1,1 mL de trietilamina. A 0°C, se añadieron gota a gota 0,9 mL de difenilfosforil-azida. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego la mezcla se dispuso en un baño precalentado a 90 °C. La mezcla se calentó hasta que cesó el desprendimiento de gas (aprox. 1,5 h). Se añadieron 1,9 mL de alcohol bencílico y la agitación se continuó a 100°C. Cuando se completó la reacción, se enfrió hasta la temperatura ambiente, luego se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo dos veces con solución de carbonato de sodio acuoso 1M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El aceite resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 871 mg del producto deseado. $R_t = 1,40$ min (Método 3). Masa detectada: 300,2 ($M+H^+$).

d) Éster bencílico del ácido (4-hidroxi-adamantan-1-il)-carbámico (13)

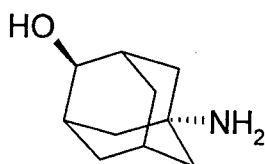


Se disolvieron 865 mg de éster bencílico del ácido (4-oxo-adamantan-1-il)-carbámico (12) en 15 mL de THF y se añadieron 109 mg de borohidruro sódico a 0 °C. Se continuó agitando durante 2 h, y luego la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 2 M. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El aceite resultante se sometió a separación por HPLC para dar 463 mg del producto deseado en forma de una mezcla cis/trans junto con 119 mg del derivado cis (13a) y 10 mg del derivado trans (13b). 13a: $R_t = 1,37$ min (Método 3). Masa detectada: 302,3 ($M+H^+$). 13b: $R_t = 1,39$ min (Método 3). Masa detectada: 302,3 ($M+H^+$);

e) 5-amino-adamantan-2-ol (14)



(14a)



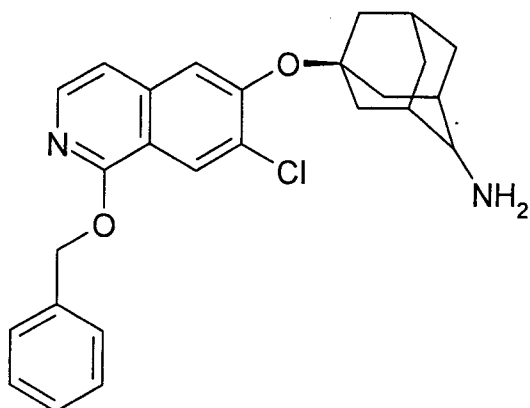
(14b)

Se disolvieron 113 mg de (13a) en 13,5 mL de metanol, y se añadieron 15 mg de Pd al 10% sobre carbón vegetal. Se continuó la agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h hasta completarse la reacción. El catalizador se retiró por filtración y la capa orgánica resultante se evaporó para dar 63 mg del producto deseado. $R_t = 0,36$ min (Método 3). Masa detectada: 168,2 ($M+H^+$).

De una manera análoga, (13b) y la mezcla cis/trans (13) podrían desprotegerse para dar los aminoalcoholes respectivos (14b y 14) utilizados para el acoplamiento.

Síntesis de 6-(4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 1 y Ejemplo 2)

a) 5-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-adamantan-2-ilamina (15)

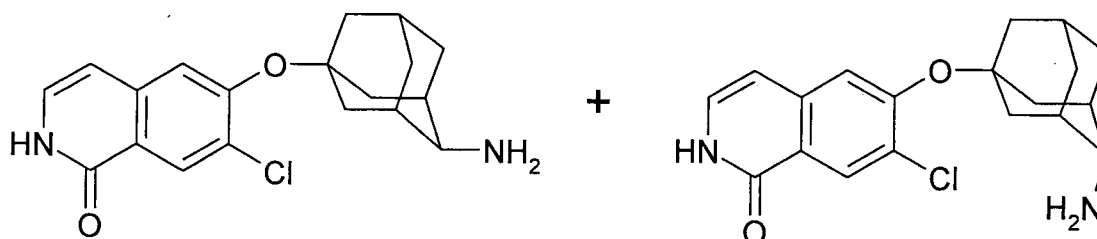


5 A una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 417 mg, 10,4 mmol, 3 eq.) en dimetilacetamida (7 mL) se añadió una solución de 4-amino-adamantan-1-ol (640 mg, 3,82 mmol, 1,1 eq.) en dimetilacetamida (7 mL). Después de agitar durante 60 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1, 1,0 g, 3,48 mmol) en dimetilacetamida (7 mL) y la agitación se continuó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La reacción se enfrió bruscamente mediante la

 10 adición de agua (15 mL) y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1). Las capas orgánicas reunidas se evaporaron, se añadió agua y la mezcla se sometió a liofilización para retirar las cantidades traza de dimetilacetamida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea (SiO_2 , metanol al 0% $\rightarrow$ 30% en diclorometano) para proporcionar 473 mg del

 15 compuesto del título en forma de una mezcla diastereoisomérico. $R_t = 1,35 \text{ min}, 1,55 \text{ min}$ (Método 3). Masa detectada: 435,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) 6-(4-amino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 1 y Ejemplo 2)



20

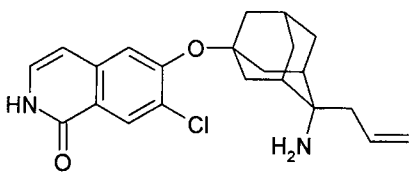
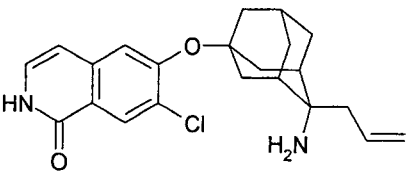
Una solución de 5-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-adamantan-2-ilamina (15, 473 mg) en 2-propanol (4 mL) se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la conversión completa. La mezcla de reacción

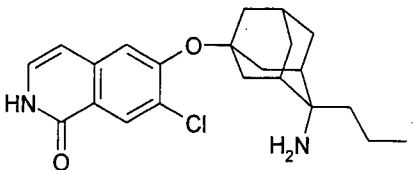
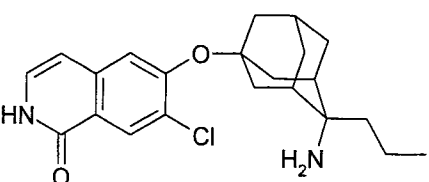
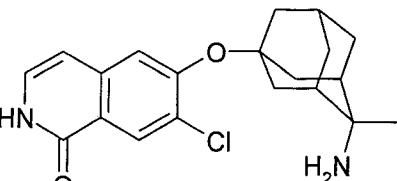
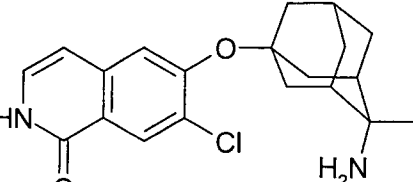
se evaporó y se liofilizó en agua dos veces para proporcionar 385 mg de producto bruto. La purificación mediante HPLC preparativa y la liofilización a partir de HCl 1 N y agua dió 10 mg del diastereoisómero puro de Ejemplo 1 y 11 mg de Ejemplo 2 en forma de sus respectivos hidroccloruros junto con material adicional en forma de una mezcla de isómeros. Ejemplo 1: R_t = 2,40 min (Método 4). Masa detectada: 345,1 ($M+H^+$); Ejemplo 2: 2,38 min (Método 2). Masa detectada: 345,1 ($M+H^+$). No se asignó la estereoquímica relativa.

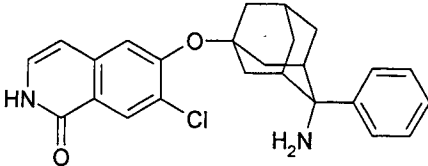
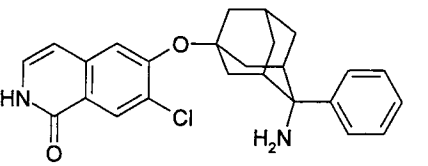
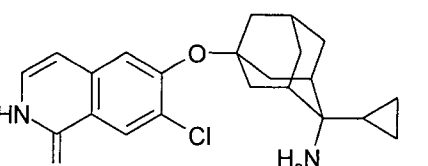
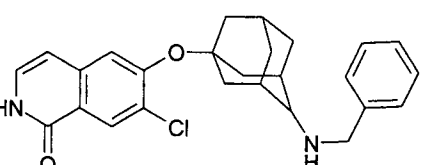
Los siguientes ejemplos se sintetizaron en forma de los hidroccloruros a partir de los respectivos aminoadamantanoles, que se adquirían en el comercio (para el Ejemplo 13), su síntesis descrita antes (para el Ejemplo 3-11 y 14 y 15) o se sintetizaron según se describe antes, y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1) utilizando un proceso similar, según se describe, por ejemplo, para el Ejemplo 1. En el caso del Ejemplo 16, como bloque de construcción de isoquinolina se utilizó 1-benciloxi-7-metil-6-fluoro-isoquinolina (2).

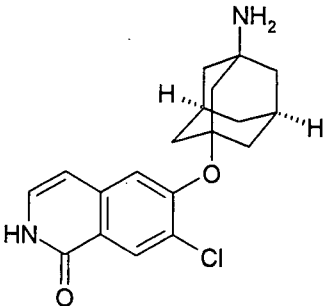
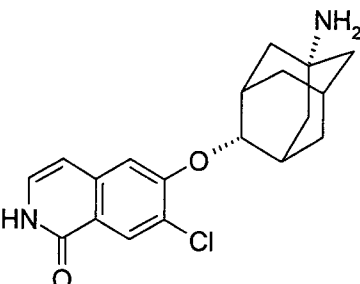
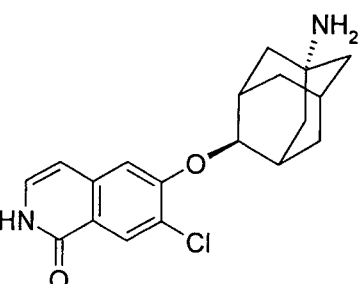
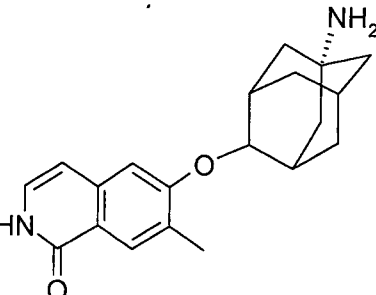
Si los diastereoisómeros no pudieron ser separados en una fase más temprana de la síntesis, los productos desprotegidos se purificaron mediante HPLC preparativa y se liofilizaron a partir de HCl 1N y agua, respectivamente. En el caso del Ejemplo 14 y el Ejemplo 15 (sintetizados a partir de la mezcla cis/trans (13), era posible separar los isómeros cis/trans después del acoplamiento en la etapa a) mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) en forma de las isoquinolinonas O-bencil-protegidas.

Para los Ejemplos 3 a 10 no se asignó la estereoquímica relativa.

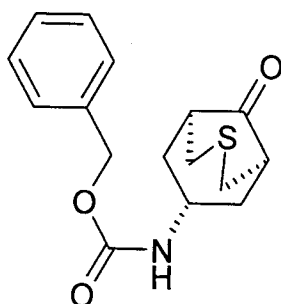
Ej.- No.	Producto	Isómero	Nombre químico	[$M+H^+$]	R_t [min]	Método
3		1	6-(4-allyl-4-aminoadamantan-1-yloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	385,2	1,10	1
4		2	6-(4-allyl-4-aminoadamantan-1-yloxi)-7-cloro-2H-	385,2 368,1 [$M-NH_3+H^+$]	2.05	2

Ej.- No.	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Método
			isoquinolin- 1-ona			
5		1	6-(4-amino- 4-propil- adamantan- 1-iloxi)-7- cloro-2H- isoquinolin- 1-ona,	370,1 [M- NH ₃ +H ⁺]	2,59	4
6		2	6-(4-amino- 4-propil- adamantan- 1-iloxi)-7- cloro-2H- isoquinolin- 1-ona,	370,2 [M- NH ₃ +H ⁺]	2,41	2
7		1	6-(4-amino- 4-metil- adamantan- 1-iloxi)-7- cloro-2H- isoquinolin- 1-ona	359,2 342,1 [M- NH ₃ +H ⁺]	2,17	2
8		2	6-(4-amino- 4-metil- adamantan- 1-iloxi)-7- cloro-2H- isoquinolin- 1-ona	342,1 [M- NH ₃ +H ⁺]	2,23	2

Ej.- No.	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Método
9		1	6-(4-amino-4-fenil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	404,2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2,41	2
10		2	6-(4-amino-4-fenil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	421,2 404,2 [M-NH ₃ +H ⁺]	2,59	2
11		1+2	6-(4-amino-4-ciclopropil-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	368,2 [M-NH ₃ +H ⁺]	0,94, 0,99	3
12		1+2	6-(4-bencilamino-adamantan-1-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	435,2	2,45, 2,53	2

Ej.- No.	Producto	Isómero	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Método
13			6-(3-amino- adamantan- 1-iloxi)-7- cloro-2H- isoquinolin- 1-ona	345.1	0,93	3
14		1	cis-6-(5- amino- adamantan- 2-iloxi)-7- cloro-2H- isoquinolin- 1-ona	345,2	1,87	2
15		2	trans-6-(5- amino- adamantan- 2-iloxi)-7- cloro-2H- isoquinolin- 1-ona	345,2	1,92	2
16		1+2	6-(5-amino- adamantan- 2-iloxi)-7- metil-2H- isoquinolin- 1-ona	325,2	1,87	2

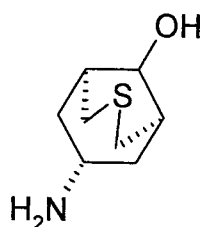
Éster bencílico del ácido (9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico (16)



- 5 a) Una mezcla de trietilamina (10,1 ml, 72 mmol) y 3,6-dihidro-4-(1-pirrolidinil)-2H-tiopirano (12,9 g, 76 mmol, preparada de acuerdo con un proceso descrito en Tetrahedron Asymmetry 1997, 1811-1820) en acetonitrilo anhidro (55 ml) se calentó a reflujo y luego se añadió 3-bromo-2-(bromometil)propionato de etilo (14,6 g, 53 mmol) en acetonitrilo seco (42 ml), gota a gota, a lo largo de un periodo de 45 min. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante otras 1,5 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente antes de añadir una solución de ácido acético acuosa al 10% (5,2 ml). La mezcla se sometió después a reflujo
- 10 durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad. Al residuo se añadió salmuera, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar éster etílico del ácido 9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico en forma de un aceite pardo (15,5 g).
- 15 b) A una solución de éster etílico del ácido 9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico (5 g, 22 mmol) en una mezcla de THF (55 ml) / agua (30 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio 1N (24 ml, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se calentó hasta 60 °C durante 1 hora antes de evaporar THF. La capa acuosa remanente se lavó con acetato de etilo, se acidificó con HCl
- 20 1N, el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar ácido 9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico (2,22 g) en forma de un sólido.
- 25 c) Una mezcla de ácido 9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico (2,22 g, 11 mmol), trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) y difenil-fosforil-azida (2,6 ml, 12 mmol) en tolueno seco (20 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, después se sometió a reflujo durante otras 2 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió alcohol bencílico (11,4 ml, 110 mmol) y la solución se sometió a reflujo durante una noche y se evaporó hasta sequedad. Al residuo se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a
- 30 presión reducida para dar el producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía

sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo 1:1) para proporcionar éster bencílico del ácido (9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico bruto (16, 4,5 g). $R_t = 4,6$ min (Método 6), masa detectada: 306,1 ($M+H^+$).

5 (7-endo)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (17)

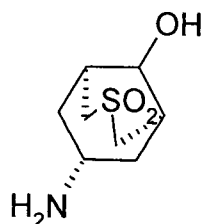


10 a) A una solución de éster bencílico del ácido (9-oxo-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico (16, 4,2 g, 13,7 mmol) en etanol (172 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,78 g, 20,6 mmol) en porciones a la temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora antes de la adición de borohidruro de sodio (0,2 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días, se añadió una porción adicional de borohidruro de sodio (0,340 g, 9 mmol) y se continuó agitando durante 4 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida y se añadió agua fría al residuo, así como diclorometano. Después de extracción de la fase acuosa con
15 diclorometano, la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano:acetato de etilo 40:60) para proporcionar éster bencílico del ácido (9-hidroxi-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico en forma de un sólido blanco (0,84 g).

20 b) Una solución de éster bencílico del ácido (9-hidroxi-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico (0,19 g, 0,63 mmol) en HCl 6 N (0,3 ml, 1,8 mmol) se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se co-evaporó con tolueno para dar el compuesto del título en forma de su hidrocloreto en forma de un aceite incoloro (110 mg). Masa detectada: 173 (m/z , EI).

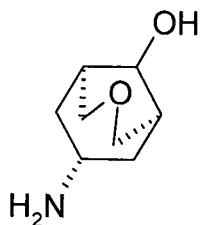
25

(7-endo)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol, 3,3-dióxido (18)



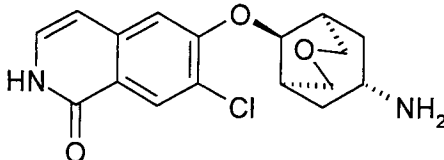
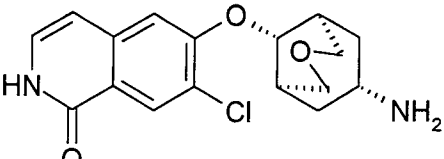
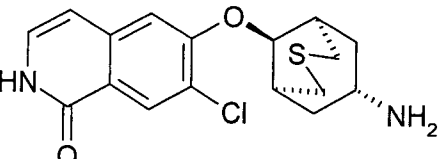
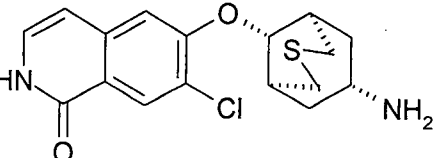
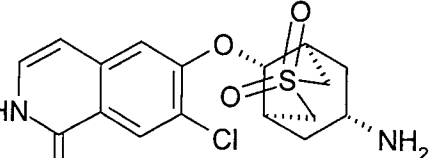
A una solución de éster bencílico del ácido 9-hidrodi-3-tia-biciclo[3.3.1]non-7-il)-carbámico (17, etapa a, 1,5 g, 4,47 mmol) en cloroformo anhidro (28 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,54 g, 8,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, y luego se sometió a reflujo durante 3 horas antes de añadir otra porción de ácido 3-cloroperbenzoico (0,75 g, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante otras 3 horas, y luego se vertió sobre agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución de sulfito de sodio y agua antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A 1,15 g del material obtenido en metanol anhidro (170 ml) se añadió hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono activado, 0,093 g). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 4 horas antes de filtrarla. Al filtrado se añadió hidróxido de paladio (0,47 g) y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bares) durante una hora antes de filtrarla. El filtrado se concentró en vacío para proporcionar 0,58 g del compuesto del título (18) en forma de un caucho, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $R_t = 0,40$ min (Método 7). Masa detectada: 206 ($M+H^+$).

(7-endo)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (19)

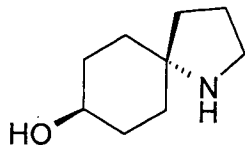


Partiendo de 1-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirrolidina (obtenida siguiendo un proceso publicado en Tetrahedron Asymmetry 1997, 1811-1820), se preparó el compuesto del título de una manera similar a la secuencia de reacción descrita para la síntesis de (7-endo)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (17). Masa detectada: 157 (m/z , EI).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron en forma de hirocloruros a partir de los respectivos aminoadamantanoles y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1), utilizando un proceso similar al descrito para el Ejemplo 01. Los isómeros cis/trans se separaron después del acoplamiento en la etapa a) mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) en forma de las isoquinolinonas O-bencil-protégidas.

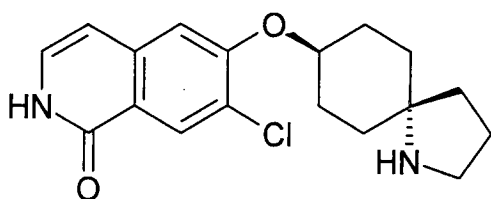
Ej.- No.	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _t / [min]	Método
17		6-[[[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona	335	3,90	8
18		6-[[[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-oxabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona	335	4,04	8
19		6-[[[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-tiabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona	351	2,82	8
20		6-[[[(7-endo,9-sin)-7-amino-3-tiabicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona	351	2,94	8
21		6-[[[(7-endo,9-anti)-7-amino-3-(dioxotia)bicyclo[3.3.1]non-9-il]oxi}-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,3-dióxido	383,1	0,50	9

Trans-1-aza-espiro[4.5]decan-8-ol (20)



Una solución de 669 mg (1,62 mmol) de 9-bencil-11-yodo-1,4-dioxa-9-azadiespiro[4.2.4.2]tetradecano (preparada partiendo de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona de acuerdo con el proceso publicado en J. Bonjoch et al., *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8387) en metanol (30 mL) se trató con 50 mg de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono activado, y la mezcla se agitó durante una noche bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a la temperatura ambiente. El catalizador se separó mediante filtración y el filtrado se evaporó en vacío para dar 9-bencil-1,4-dioxa-9-azadiespiro[4.2.4.2]tetradecano bruto, el cual se disolvió directamente en una mezcla 1:1 de acetona y ácido clorhídrico acuoso 6 N (10 mL) y se agitó a la temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se vertió sobre una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (SiO_2 , acetato de etilo al 0% $\rightarrow$ 100% en heptano) dió 180 mg (0,74 mmol) de 1-bencil-1-aza-espiro[4.5]decan-8-ona, la cual se disolvió en etanol (10 mL) y se enfrió hasta 0°C. Luego se añadió borohidruro de sodio (14 mg, 0,37 mmol, 0,5 eq.). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de concentrarla y repartirla entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min, antes de separar las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y dos veces con una mezcla de diclorometano y 2-propanol (3:1). Las fases orgánicas reunidas se concentraron en vacío para dar trans-1-bencil-1-aza-espiro[4.5]decan-8-ol bruto. El alcohol se disolvió en ácido acético (15 μL) que contenía etanol (4 mL) y se trató con 15 mg de paladio sobre carbón vegetal (10%). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que la conversión se completó. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, después se liofilizó en HCl 1 N y agua, sucesivamente, para dar el compuesto del título bruto en forma de su hidrocloreuro. $R_t = 0,17$ min (Método 3). Masa detectada: 156,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

6-(1-aza-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 22)



6-(1-aza-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 22) se sintetizó en forma de su hidrocioruro a partir de trans-1-aza-espiro[4.5]decan-8-ol (20) y 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (1), utilizando el proceso descrito para el Ejemplo 1. $R_t = 2,01$ min (Método 2). Masa detectada: 333,1 ($M+H^+$).

Métodos

10 Método 1:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2

Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O+TFA al 0,05%
de 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min)

Flujo: 1 mL/min

15

Método 2:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O+TFA al 0,05%
5:95 (0 min) a 5:95 (0,3min) a 95:5 (3,5min) a 95:5
(4 min)

20

Flujo: 1,3 mL/min

Método 3:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

25 Gradiente: ACN: H₂O+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 4:

30 Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2,1

Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O+TFA al 0,05%
de 2:98 (0 min) a 2:98 (1 min) a 95:5 (5 min)

Flujo: a 95:5 (6,25 min)
1 mL/min

Método 5:

5 Fase estacionaria: Col YMC-Pack Pro C18 RS 33 x 2,1
Gradiente: H₂O+ FA al 0,1 %: AcN+ FA al 0,1 %
de 95:5 (0 min) a 5:95 (2,5 min) a 5:95 (3 min)
Flujo: 1 mL/min

10 Método 6:

Fase estacionaria: Columna Gemini C18, 30 x 4,6 mm
Gradiente: H₂O+ FA al 0,1 %: AcN+ FA al 0,1 %
95:5 (0 min) a 95:5 (1 min) a 0:100 (9 min) a 0:100 (12 min)
Flujo: 1 mL/min

15

Método 7:

Fase estacionaria: Columna Kromasil C18, 50 x 2,1 mm, 3,5 µm
Gradiente: H₂O+NH₄OAc (5 mM)+ACN al 3%: ACN:
de 100:0 (0 min) a 0:100 (5,5 min) a 0:100 (7 min)
Flujo: 0,8 mL/min

20

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

25

Método 9:

Fase estacionaria: Columna Acquity BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm
30 Gradiente: H₂O+ TFA al 0,05 %: ACN + TFA al 0,05%:
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

35 Determinación de la inhibición de la Rho quinasa

Para medir la inhibición de la quinasa Rho, se determinaron los valores de CI_{50} de acuerdo con el siguiente protocolo:

Se adquirió ROCK II recombinante humana activa (restos 11-552 de ROCK-II humana recombinante con una señal N-terminal His6) de 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, ditioneitol (DTT) y Pluronic F-68 se adquirieron de Sigma-Aldrich, Munich, Alemania. El Tris(hidroximetil)-aminometano (Tris), cloruro de magnesio, NaOH, HCl 1 M y EDTA se obtuvieron de 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, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% (p/v), Pluronic F-68 al 0,01 % y DMSO al 3%). La enzima ROCK II se diluyó a una concentración de 100 ng/ ml en el tampón 2 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, 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 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). La fosforilación del péptido sustrato se detectó después en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como se describe por Pommereau et al (J. Biomol. Screening 2004, 9(5), 409-416). Las condiciones de separación fueron las siguientes: Presión -1,3 psi, voltaje corriente arriba -1562 V, voltaje corriente abajo -500 V, tiempo de captación de muestra 200 ms. En cada placa se procesaron en paralelo controles positivos (tampón 1 en lugar de compuesto) y negativos (tampón 1 en lugar de compuesto y tampón 2 en lugar de ROCK II).

Los siguientes productos/compuestos se testaron en dicho ensayo usando la forma respectiva (sal o base libre) obtenida como en los ejemplos descritos anteriormente y se midieron las siguientes actividades.

Ejemplo N°	pCI50
1	++++++

Ejemplo N°	pCl ₅₀
2	++++++
3	++++++
4	+++++
5	++++++
6	+++++
7	++++++
8	++++++
9	+++++
10	+++++
11	++++++
12	+++++
13	+++++
14	+++++++
15	+++++++
16	+++++++
17	++++++
18	++++++
19	++++++
20	++++++
21	+++++
22	++++++

La actividad dada se indica como el logaritmo negativo en base diez de la Cl₅₀ (pCl₅₀) como sigue:

	+: pCl ₅₀ ≤ 3,0
5	++: 3,0 ≤ pCl ₅₀ < 4,0
	+++: 4,0 ≤ pCl ₅₀ < 5,0
	++++: 5,0 ≤ pCl ₅₀ < 6,0
	+++++: 6,0 ≤ pCl ₅₀ < 7,0
	++++++: 7,0 ≤ pCl ₅₀ < 8,0
10	+++++++: 8,0 ≤ pCl ₅₀



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

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

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

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

(72) Inventor(es) **OLIVER PLETTENBURG, KATRIN LORENZ, MATTHIAS LOEHN, OLIVER DUCLOS, SANDRINE BISCARRAT**

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

(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	08290607.4	24/06/2008	EP
	61/153.155	17/02/2009	US

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **30/12/2009**

Fecha de presentación de la solicitud: **18/06/2009**

N° publicación: **WO 2009/156092 A2**

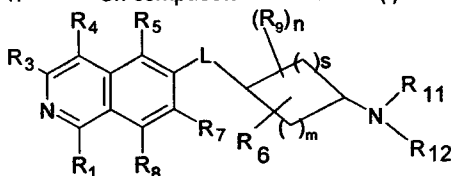
N° de solicitud **PCT/EP2009/004393**

(54) Título: **DERIVADOS DE ISOQUINOLINA E ISOQUINOLINONA BI- Y POLICICLICOS SUSTITUIDOS**

(21) N° de solicitud:				(51) int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) OLIVER PLETTENBURG	
	08290607.4	24/06/2008	EP	KATRIN LORENZ	
	61/153.155	17/02/2009	US	MATTHIAS LOEHN	
				Y OTROS	
				(74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 30/12/2009	
	Fecha de presentación de la solicitud: 18/06/2009			N° publicación: WO 2009/156092 A2	
	N° de solicitud PCT/EP2009/004393				
(54) Título: DERIVADOS DE ISOQUINOLINA E ISOQUINOLINONA BI- Y POLICICLICOS SUSTITUIDOS					

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

R₁ es H, OH o NH₂;

R₃ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), OH, NH₂ o NHR';

R₄ es H, halógeno, hidroxil, CN, alquilo (C₁-C₆), R' o alquilen (C₁-C₆)-R';

R₅ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), o R';

R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), R' o SO₂-NH₂;

R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

R₆ es un alquilen (C₁-C₄) unido al anillo de cicloalquilo, en el que el alquilen (C₁-C₄) forma un segundo enlace a un átomo de carbono diferente del anillo de cicloalquilo para formar un sistema de anillo bicíclico,

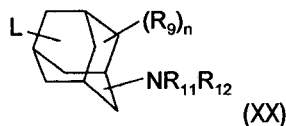
en donde en el sistema de anillo bicíclico uno o dos átomos de carbono están reemplazados por un grupo independientemente seleccionado de O, N-R₁₃, S, SO o SO₂;

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

R₆ es CH₂-CH-(CH₂)₂, el cual está unido con un CH₂ al anillo de cicloalquilo y los otros dos CH₂ están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo de cicloalquilo,

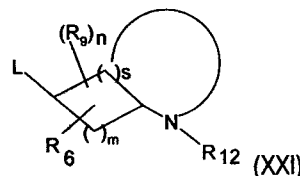
y, si m es 3 y s es 3,

R₆ son dos grupos metileno unidos a diferentes átomos de carbono del anillo de cicloalquilo, en donde los grupos metileno del grupo CH₂-CH-(CH₂)₂ están unidos a átomos de carbono del anillo de cicloalquilo y forman un sistema de adamantano de la fórmula



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

o R₆, junto con R₁₁ y el átomo de N forman un heterocicloalquilo (C₃-C₈) que está conectado en forma de un sistema de anillo espirocíclico para formar un residuo de la fórmula



en donde el sistema de anillo bicíclico o el sistema de adamantano o el sistema de anillo que contiene heterocicloalquilo (C₃-C₈) no está sustituido o está opcionalmente sustituido con R₉;

R₉ es

R',

OH,

halógeno,

alquilo (C₁-C₆),

O-alquilo (C₁-C₆),

alquilen (C₁-C₆)-R',

alquilen (C₂-C₆),

alquilen (C₂-C₆),

alquilen (C₁-C₆)-O-R',

alquilen (C₁-C₆)-CH[R']₂,

alquilen (C₁-C₆)-C(O)-R',

alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH₂,

alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-R',

alquilen (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),

alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,

alquilen (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂;

alquilen (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),

COOH,

C(O)O-alquilo (C₁-C₆),

C(O)OR',

C(O)-alquilo (C₁-C₆),

C(O)R',

CONH₂,

C(O)-NH-alquilen (C₂-C₆),

C(O)-NH-alquilen (C₂-C₆),

C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),

C(O)NHR',

C(O)-NH-alquilen (C₁-C₆)-R',

C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]R',

C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,

C(O)-alquilen (C₁-C₆)-R', o

C(O)O-alquilen (C₁-C₆)-R';

R₁₁ y R₁₂ son, independientemente entre sí,

H,

...



No. 10-160337-00000-0000

Fecha: 2010-12-21 15:31:16

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 163

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

☒

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐



Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	10 160337
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/004393
	Fecha inicio fase nacional	24/01/2001
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	002229

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

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

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

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

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

17 FEB. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11