



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N° 05-116287

54 TÍTULO "INHIBIDORES DE GFAT"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 217/00 A61K 31/472
A61P 3/10

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C 16

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 05116287 00000000 Folios: 462
Fecha (AMD): 2005-11-16 16:07:16
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

19-DIC-2005

①

SOLICITUD DE:

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

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: BOLIN, David, Robert; CHEN, Shaoqing; MISCHKE, Steven, Gregory
y QIAN, Yimin.Dirección: 6 Harvard Street, Montclair, NJ 07042; 52 Whitehead Road,
Bridgewater, NJ 08807; 118 Beechwood Road, Florham Park, NJ 07932 y 81
Agawam Drive, Wayne, NJ 07470.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/005025Fecha: 11/05/04Publicación Internacional No. WO 2004/101528 A2Fecha: 25/11/04

⑥

Título (54) "INHIBIDORES DE GFAT"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 217/00

A 61 K

31/472

A 61 P 3/10

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

19/05/03

(31) Número de Solicitud

80/471,890

⑨

Comprobante de Pago No. 05-84,140Fecha: 03-11-05

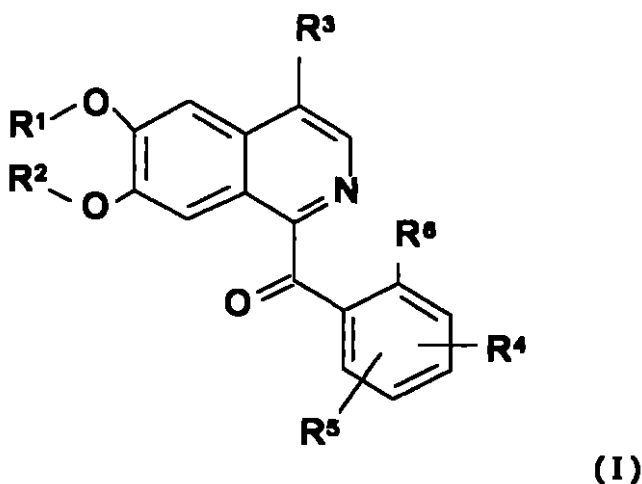
10

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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor a HOFFMANN-LA ROCHE INC. y de HOFFMANN-LA ROHCE INC. a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 051162A7 00000000 Folios: 462
Fecha (AMD): 2005-11-16 16:07:16
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 84,140
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

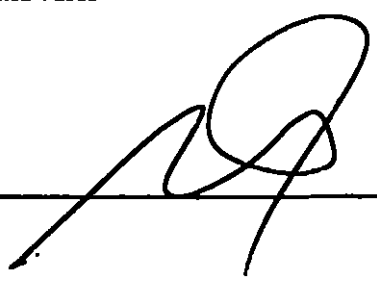
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	42200074	03/11/2005	4,430,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

23
Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; Instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

4
The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

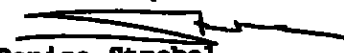
heraby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

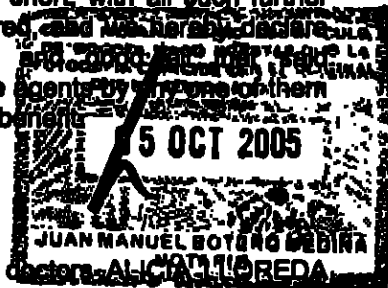
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2005.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

5

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strebel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of, Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Sulza
Basilea

{ss

El 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y a quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatorio de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este Instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. - 4 - 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



5

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Viret

3. in his/her function as Att. Notaire

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified: **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

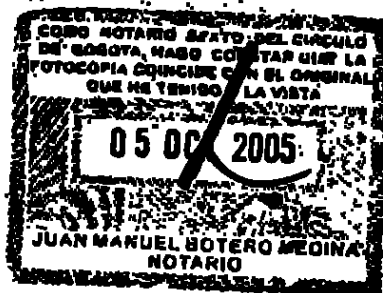
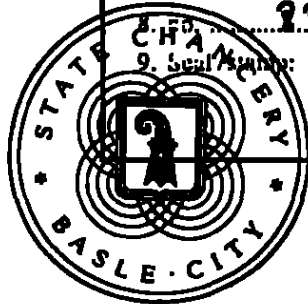
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. File No. 2335/113776

9. Seal Number:

10. Signature: [Signature]



TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparezcan en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13378

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

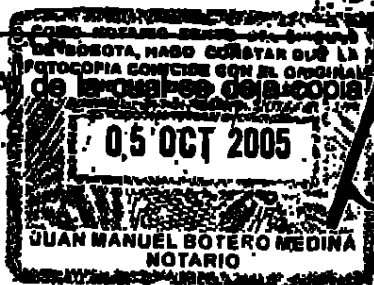
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la cual se da copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

UES

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

11 258651

Pena Uncochea

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS





Expediente No		05116287	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/005025

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D217/18 C07D217/22 C07D217/26 C07D401/12 C07D405/10
C07D409/10 C07D413/06 C07D417/06 C07D401/06 C07D401/04
A61K31/472 A61K31/472S A61P3/10

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, BEILSTEIN Dato, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 4 042 697 A (GARSIDE PETER ET AL) Agosto 16, 1977 (1977-08-16) columna 1, líneas 11-21; reivindicación 1	1-33
A	WO 01/55117 A (ANDREU ROS INMACULADA; BERMEJO DEL CASTILLO ALMUDENA (ES); CABEDO ESC) Agosto 2 de 2001 (2001-08-02) reivindicaciones 1, 10	1-33
A	CHEN CHEN ET AL: "Descubrimiento de una Serie de Moléculas Pequeñas no Peptídicas que inhiben el enlace del Factor de Crecimiento tipo Insulina (IGF) a Proteínas de enlace IGF" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 44(23) 4001-4010 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2001, XP002302934 el documento completo	1-33

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

27 de Octubre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

11/11/2004

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

van Voorst tot Voorst, M

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

Folios 8-9 extracto
10 y 11 tarjetas
af

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/005025

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 28-30

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 28-30 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/005025

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
US	4042697	A	16-08-1977	GB	1407685	A	24-09-1975
				AT	333283	B	10-11-1976
				AT	878373	A	15-03-1976
				AU	6123573	A	10-04-1975
				BE	806131	A1	16-04-1974
				CA	1019743	A1	25-10-1977
				CH	598224	A5	28-04-1978
				DE	2351184	A1	02-05-1974
				DK	134013	B	30-08-1976
				ES	419660	A1	01-07-1976
				FR	2203629	A1	17-05-1974
				IE	38339	B1	15-02-1978
				JP	49132081	A	18-12-1974
				LU	68628	A1	27-12-1973
				NL	7314378	A	23-04-1974
				SE	402286	B	26-06-1978
				ZA	7307712	A	28-08-1974
WO	0155117	A	02-08-2001	ES	2172376	A1	16-09-2002
				AU	3560601	A	07-08-2001
				WO	0155117	A1	02-08-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005025

5
12

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D217/18 C07D217/22 C07D217/26 C07D401/12 C07D405/10
C07D409/10 C07D413/06 C07D417/06 C07D401/06 C07D401/04
A61K31/472 A61K31/4725 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 042 697 A (GARSIDE PETER ET AL) 16 August 1977 (1977-08-16) column 1, lines 11-21; claim 1	1-33
A	WO 01/55117 A (ANDREU ROS INMACULADA ; BERMEJO DEL CASTILLO ALMUDENA (ES); CABEDO ESC) 2 August 2001 (2001-08-02) claims 1,10	1-33
A	CHEN, CHEN ET AL: "Discovery of a Series of Nonpeptide Small Molecules That Inhibit the Binding of Insulin-like Growth Factor (IGF) to IGF-Binding Proteins" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 44(23), 4001-4010 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2001, XP002302934 the whole document	1-33
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

27 October 2004

Date of mailing of the international search report

11/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

vanVoorst tot Voorst, M

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005025

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	KUO, REEN-YEN ET AL: "Antiplatelet activity of benzylisoquinoline derivatives oxidized by cerium(IV) ammonium nitrate" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 13(16), 2789-2793 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 2003, XP002302935 page 2790, Scheme 1, comp. 1a-9a, Figure 1, comp.9d	1-33
A	BERNEJO, ALMUDENA ET AL: "Syntheses and Antitumor Targeting G1 Phase of the Cell Cycle of Benzoyldihydroisoquinolines and Related 1-Substituted Isoquinolines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 45(23), 5058-5068 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2002, XP002302936 page 5060; table 1; compounds 27-33	1-33
A	ANSELMi ELSA ET AL: "Selective Inhibition of Calcium Entry Induced by Benzylisoquinolines in Rat Smooth Muscle" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, vol. 44, 1992, pages 337-343, XP009038964 page 338; figure 1	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/EP2004/005025

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 28-30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 28-30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/005025

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4042697	A	16-08-1977	GB 1407685 A	24-09-1975
			AT 333283 B	10-11-1976
			AT 878373 A	15-03-1976
			AU 6123573 A	10-04-1975
			BE 806131 A1	16-04-1974
			CA 1019743 A1	25-10-1977
			CH 598224 A5	28-04-1978
			DE 2351184 A1	02-05-1974
			DK 134013 B	30-08-1976
			ES 419660 A1	01-07-1976
			FR 2203629 A1	17-05-1974
			IE 38339 B1	15-02-1978
			JP 49132081 A	18-12-1974
			LU 68628 A1	27-12-1973
			NL 7314378 A	23-04-1974
			SE 402286 B	26-06-1978
			ZA 7307712 A	28-08-1974
WO 0155117	A	02-08-2001	ES 2172376 A1	16-09-2002
			AU 3560601 A	07-08-2001
			WO 0155117 A1	02-08-2001

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Noviembre 25 de 2004 (25.11.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/101528 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 217/00
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/003023
(22) Fecha de Registro Internacional: Mayo 11 de 2004 (11.05.2004)
(25) Idioma de registro: Inglés
(26) Idioma de Publicación: Inglés
(30) Información de Prioridad:
60/471,690 Mayo 19 de 2003 (19.05.2003) US

(81) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estados Unidos de América): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

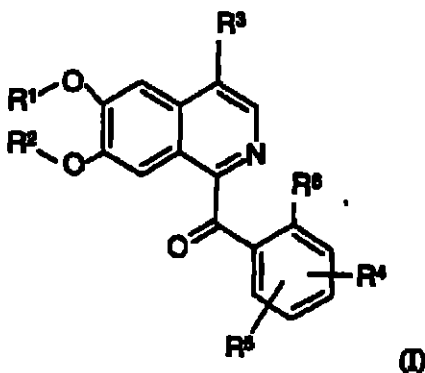
Publicado:
- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado a la recepción de ese reporte

(72) Inventores; e
(72) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BOLIN, David, Robert; [US/US]; 6 Harvard Street, Montclair, NJ 07042 (US). CHEN, Shaoqing [CN/US]; 52 Whitehead Road, Bridgewater, NJ 08807 (US). MISCHKE, Steven, Gregory [US/US]; 118 Beechwood Road, Florham Park, NJ 07932 (US). QIAN, Yizhu [CN/US]; 81 Agawam Drive, Wayne, NJ 07470 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(74) Agente: SALUD, Carlos; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(54) Título: "INHIBIDORES DE GFAT"



(57) Resumen: Son proporcionados compuestos de fórmula (I) así como sales y esteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las sustituyentes son como se reveló en la descripción. Los compuestos tienen utilidad para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 November 2004 (25.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/101528 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 217/00

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/005025

(22) International Filing Date: 11 May 2004 (11.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/471,690 19 May 2003 (19.05.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOLIN, David,
Robert [US/US]; 6 Harvard Street, Montclair, NJ 07042
(US). CHEN, Shaoqing [CN/US]; 52 Whitehead Road,
Bridgewater, NJ 08807 (US). MISCHKE, Steven, Gre-
gory [US/US]; 118 Beechwood Road, Florham Park, NJ
07932 (US). QIAN, Yimin [CN/US]; 81 Agawam Drive,
Wayne, NJ 07470 (US).

(74) Agent: SALUD, Carlos; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

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

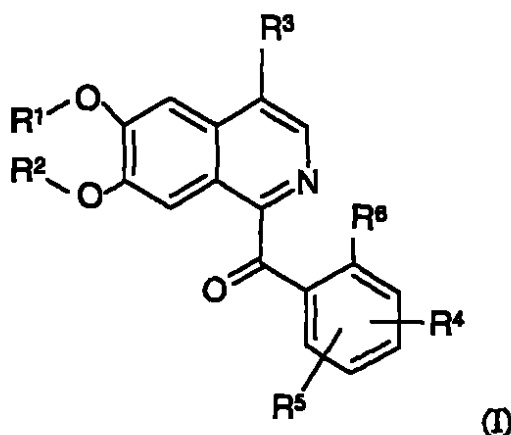
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: GFAT INHIBITORS



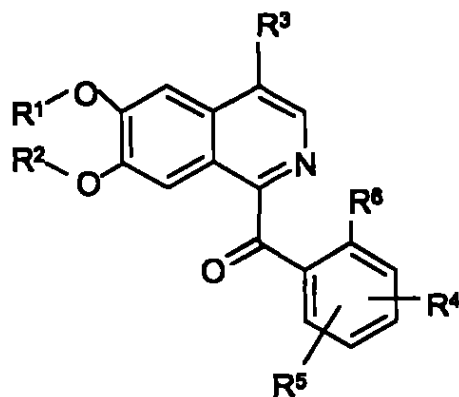
(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) are provided as well as
pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein the
substituents are as disclosed in the specification. The compounds
have utility for the treatment of type 2 diabetes mellitus.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

donde

R^1 es -alquilo inferior, $-CH_2$ -arilo, -cicloalquilo, $-(CH_2)_3$,
 $-OC(=O)CH_3$, -alcohol inferior,
 -alquilo inferior- R^{10} , $-CH_2COOH$, o $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$;

15 R^2 es -alquilo inferior, $-CH_2$ -arilo, -alcohol inferior,
 $-CH_2C(=O)NH_2$, o -alquilo inferior- R^{10} ,
 donde al menos uno de R^1 o R^2 es $-CH_3$;

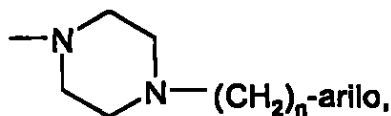
R^3 es $-COOH$, -alquilo inferior- $COOH$, -alcohol inferior,
 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$,
 20 $-CH_2NH SO_2 R^{11}$, $-C(=O)R^{12}$,
 $-CNHCH_2CH_2-R^{12}$, $-C(=NH)-R^{12}$,
 $-(CH_2)_nNHC(=O)R^{13}$, $-(CH_2)_mC(=O)N(R^{15})(R^{16})$,
 $-C(=NH)-R^{17}$, o $-(CH_2)_n-R^{18}$;

R^4 es $-H$, -alcóxido inferior, $-O-C(R^7R^8)C(=O)R^{19}$,
 25 -halógeno, $-SCH_3$, $-C=CHC(=O)-R^{10}$,
 $-CH_2CH_2C(=O)-R^{10}$,
 $-O$ -alcohol inferior, $-OCH_2CH(OH)CH_2N=N^+N^-$,
 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$, $-NHC(=O)CH_2-R^{10}$,

- NHC(=O)CH₂-alquilo inferior, -O(CH₂)_n-cicloalquilo,
-O-alqueno inferior, o un anillo heterocíclico insaturado
de 5 miembros que contiene un heteroátomo que es S o O;
R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente -H, -halógeno o
5 -alcóxido inferior;
R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente -H o -CH₃,
R¹⁰ es un heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros que
contiene 1 ó 2 heteroátomos, donde cada heteroátomo se
selecciona entre N y O y el grupo se une al resto de la
10 molécula a un N del anillo;
R¹¹ es -CF₃, -alquilo inferior,
-CH₂Cl, -CH₂CF₃, o -R¹²;
R¹² es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado
sustituido o no sustituido que contiene un heteroátomo
15 que se selecciona entre N, O y S donde el anillo
sustituido es el anillo heterocíclico sustituido con -OH
o -fenilo;
R¹³ es -alquilo inferior, -alcóxido inferior, o -(CH₂)_nR¹⁴;
R¹⁴ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o
20 insaturado que contiene uno o dos heteroátomos que son
seleccionados entre N y O;
R¹⁵ es -H o -CH₃;
R¹⁶ es -H, -alquilo inferior, -C≡N, -OH, -alcóxido inferior,
o -CH₂COOCH₂CH₃;
25 R¹⁷ es -alcóxido inferior -NH₂ o -N-alquilo inferior;
R¹⁸ es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5
miembros sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 4
heteroátomos donde los heteroátomos se seleccionan entre

N, O y S, donde el anillo sustituido es el anillo heterocíclico que está sustituido en uno o dos carbonos del anillo con =O, o sustituido en un N del anillo con -alcohol inferior o -alquilo inferior;

- 5 R^{19} es -OH, -NHCH(CH₃)₂,
-N(CH₃)CH₂-arilo, -N(CH₃)-alquilo inferior,



- 10 o un heterociclilo de 5 ó 6 miembros saturado sustituido o no sustituido que contiene 1 ó 2 heteroátomos donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado entre N, O y S, donde dicho heterociclilo sustituido es el heterociclilo sustituido con alquilo inferior;

- 15 m es 0, 1 ó 2;

n es 0 ó 1;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquilo inferior o
20 -alquilo inferior- R^{10} , donde al menos uno de R^1 o R^2 es -CH₃;

R^3 es -COOH, -alquilo inferior-COOH, $-(CH_2)_nNHC(=O)R^{13}$,
-CH₂NHSO₂ R^{11} o $-(CH_2)_n-R^{18}$;

R^4 es -alcóxido inferior o $-O-C(R^7R^8)C(=O)R^{19}$;

- 25 R^5 y R^6 son cada uno independientemente -H o -halógeno;

R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} y n son como se ha definido en la reivindicación 1, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde R^1 es -alquilo inferior o -alquilo inferior- R^{10} y R^{10} es un heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos, donde cada heteroátomo se selecciona entre N y O y el grupo se une al resto de la molécula a un N del anillo.

4. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde R^1 es metilo o $-(CH_2)_2$ -morfolinilo.

5. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde R^2 es -alquilo inferior.

6. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde R^2 es metilo.

7. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde R^3 es -COOH, -alquilo inferior-COOH, $-CH_2NHSO_2R^{11}$, $-(CH_2)_nNHC(=O)R^{13}$ o $-(CH_2)_n-R^{18}$, donde R^{11} es CF_3 , R^{13} es -alquilo inferior o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene uno o dos heteroátomos que son seleccionados entre N y O, R^{18} es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos donde los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S, y n es 0 ó 1.

8. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R^3 es -COOH, $-CH_2-COOH$, ácido 4-metilpentanoico, $-(CH_2)-NHC(=O)CH_3$, $-CH_2-NHC(=O)$ -piridinilo, $-CH_2NHSO_2CF_3$ o tetrazolilo.

9. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R^3 es $(-CH_2)_n-R^{18}$ y R^{18} es un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros sustituido o no

sustituido que contiene de 2 a 4 heteroátomos que son cada uno N, donde el anillo sustituido es el anillo heterocíclico que está sustituido en un N del anillo con -alquilo inferior o -alcohol inferior y n es 0.

5 10. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 9 donde R^{18} es tetrazol o tetrazol sustituido.

11. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 donde R^4 es -O-alquilo inferior, -O-C(R^7R^8)C(=O) R^{19} , -halógeno, -SCH₃, -C=CHC(=O)- R^{10} , -CH₂CH₂C(=O)- R^{10} ,
10 R^{10} , -O-alcohol inferior, -OCH₂CH(OH)CH₂N=N⁺N⁻, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂Cl, -NHC(=O)CH₂- R^{10} , -NHC(=O)CH₂-alquilo inferior, -O(CH₂)_n-cicloalquilo, -O-alqueno inferior, o un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo que es S u O.

15 12. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde R^4 es -alcóxido inferior o -O-C(R^7R^8)C(=O) R^{19} , R^7 y R^8 son CH₃ y R^{19} es -NHCH(CH₃)₂.

13. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde R^5 es hidrógeno o halógeno.

20 14. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde R^5 es hidrógeno o fluor.

15. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^6 es hidrógeno o halógeno.

25 16. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde R^6 es hidrógeno o fluor.

17. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 donde R^4 , R^5 y R^6 son cada uno -H, y R^1 y R^2 son cada uno -CH₃.

18. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno -H, y R³ es -COOH.

19. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, seleccionado de entre el grupo constituido por:

2-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acetamida,

3-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-propionamida,

(4-Aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona,

2-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida,

(4-Aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona,

Ácido 1-(2,6-difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

N-[1-(2,6-Difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]metil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propenil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

- Ácido 1-(3-furan-2-il-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-tiofen-3-il-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,
- 5 (2-Fluoro-5-isopropoxi-fenil)-[4-(2-hidroxi-etil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-metanona,
- Ácido 7-benziloxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,
- 10 Ácido 7-carbamoilmetoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,
- 15 Ácido 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,
- 20 Ácido 6-(3-hidroxi-propoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 6-carboximetoxi-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
- 25 Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-etoxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metilsulfanil-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico,

5 Éster de etilo del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-4-carboximídico,

Amida del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,

1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
10 carboxamidina,

(3-Etoxi-fenil)-[4-(imino-morfolin-4-il-metil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-1-il]-metanona,

1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-
isoquinolin-4-carboxamidina,

15 1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-
isoquinolin-4-carboxamidina,

rac-[3-(3-Azido-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-[6,7-dimetoxi-
4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-
20 tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

(3-Aliloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-
isoquinolin-1-il]-metanona,

(3-But-2-eniloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-
il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

25 (3-Ciclopentiloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-
il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

(3-Ciclopropilmetoxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-
tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

(3-Cicloheptiloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

Ácido 1-(3-hidroxietoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

5 Ácido 1-{3-[2-(2-cloro-etoxi)-etoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3,5-dimetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

10 (2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

(2-Ciano-etil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Hidroxiamida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Metoxi-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Metoxi-metil-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

20 (4-Hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

[4-(4-Hidroxí-4-fenil-piperidín-1-carbonil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona,

25 Éster de etilo del ácido {[6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbonil]-amino}-acético

[4-(4-Hidroxí-piperidín-1-carbonil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona,

- Amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico,
(4-Hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-
metoxi-fenil)-metanona,
5 (6,7-Dimetoxi-4-metoximetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-
fenil)-metanona,
Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-
benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,
Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-
10 benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,
Ácido 1-(3-Butirilamino-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,
Ácido 1-(2,6-difluoro-3-isopropoxi-benzoil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
15 Ácido 1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-
4-carboxílico,
Ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-
4-carboxílico,
N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
20 ilmetil]-acetamida,
Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-
benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,
25 Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-
carboxílico,
[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il)-(3-
etoxi-fenil)-metanona,

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico,

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-nicotinamida,

5 Ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético,

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

10 Clorhídrido del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

C,C,C-Trifluoro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

20 Ácido 1-[3-[(benzil-metil-carbamoyl)-metoxi]-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-[3-[2-(4-benzil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-carboximetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

25 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida,

[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico,

- N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-2-piridin-3-il-acetamida,
[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 3H-imidazol-4-carboxílico,
5 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-isonicotinamida,;
[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico,
N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,
10 [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico,
Ácido [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético,
15 Ácido 1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
N-[1-(2-Fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,
Ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
20 Ácido [1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético,
Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-propiónico,
25 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,
Ácido 1-[3-(isopropilcarbamoil-metoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-[3-[(etil-metil-carbamoil)-metoxi]-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

5 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-isobutoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

10 Ácido 1-[3-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

2-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-[1,2,4]oxadiazolidin-3,5-diona,

15 3-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona,

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico,

20 Ácido 1-(2,6-difluoro-3-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-isoquinolin-1-il]-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona,

Ácido 7-Butoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

25 Ácido 6-Butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Clorhidrato del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

5 Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido [1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético,

10 Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

(3-Etoxi-fenil)-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il}-metanona,

(3-Etoxi-fenil)-{4-[2-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il}-metanona,

15 [6,7-Dimetoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona,

[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona,

20 [6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-metanona,

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-isopropoxi-fenil)-metanona,

N-[1-(3-sec-Butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,

25 (6,7-Dimetoxi-4-pirrolidin-1-ilmetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona,

N-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acetamida,

Éster de metilo del ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-carbámico;

C-Cloro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

5 [1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico y

[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

10 20. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, seleccionado de entre el grupo constituido por:

Ácido 1-(2,6-difluoro-3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Ácido 1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

20 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-acetamida,

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

25 Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona,

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico,

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-nicotinamida,

5 Ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético y

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

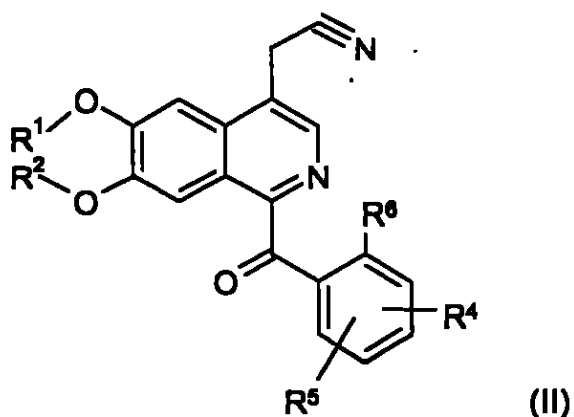
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

10 21. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde el compuesto es ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

15 22. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde el compuesto es C,C,C-trifluoro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

20 23. Un procedimiento para la manufactura de compuestos de fórmula (I) tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-22, cuyo proceso comprende

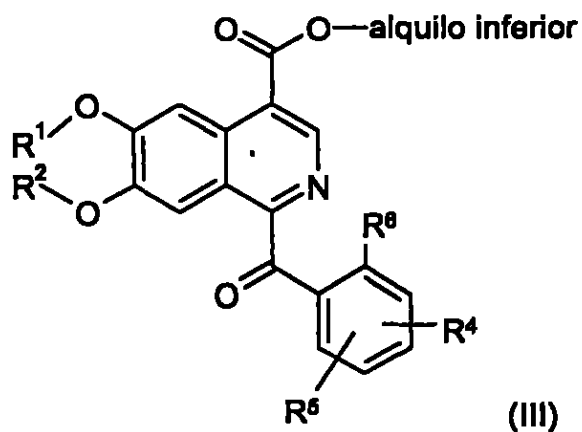
a) convertir el grupo $-C=N$ en un compuesto de fórmula (II)



10 en un grupo COOH; o

b) convertir el grupo COO-alquilo inferior en un compuesto de fórmula (III)

15



20

en un grupo COOH,

25 donde R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

24. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, cuando se preparan por un proceo de acuerdo a la reivindicación 23.

25. Composiciones farmacéticas que comprenden un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

26. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para uso como sustancias terapéuticas activas.

27. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con la GFAT.

28. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con la GFAT, particularmente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo II, cuyo método comprende administrar un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 a un ser humano o animal.

29. El uso de compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con la GFAT.

30. El uso de compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo II.

31. El uso de compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con la GFAT.

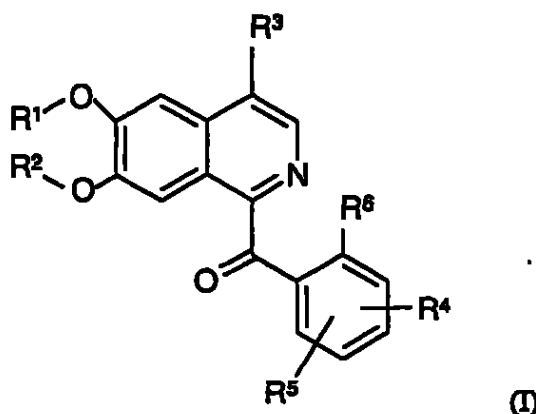
32. El uso de compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para la preparación de medicamentos

para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo II.

33. La invención tal como se ha definido en la parte precedente de este documento.

Claims

1. Compounds of formula (I)



wherein

- R^1 is -lower alkyl, $-CH_2$ -aryl, -cycloalkyl, $-(CH_2)_3-OC(=O)CH_3$, -lower alcohol, -lower alkyl- R^{10} , $-CH_2COOH$, or $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$;
- 10 R^2 is -lower alkyl, $-CH_2$ -aryl, -lower alcohol, $-CH_2C(=O)NH_2$, or -lower alkyl- R^{10} , wherein at least one of R^1 or R^2 is $-CH_3$;
- R^3 is $-COOH$, -lower alkyl- $COOH$, -lower alcohol, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2R^{11}$, $-C(=O)R^{12}$, $-CNHCH_2CH_2-R^{12}$, $-C(=NH)-R^{12}$,
- 15 $-(CH_2)_nNHC(=O)R^{13}$, $-(CH_2)_mC(=O)N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NH)-R^{17}$, or $-(CH_2)_n-R^{18}$;
- R^4 is $-H$, -lower alkoxy, $-O-C(R^7R^8)C(=O)R^{19}$, -halo, $-SCH_3$, $-C=CHC(=O)-R^{10}$, $-CH_2CH_2C(=O)-R^{10}$,
- 20 $-O$ -lower alcohol, $-OCH_2CH(OH)CH_2N=N^+N^-$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$, $-NHC(=O)CH_2-R^{10}$, $-NHC(=O)CH_2$ -lower alkyl, $-O(CH_2)_n$ -cycloalkyl, $-O$ -lower alkene, or a 5 membered unsaturated heterocyclic ring containing one hetero atom which is S or O;
- 25 R^5 and R^6 are each independently $-H$, -halo or -lower alkoxy;

- R^7 and R^8 are each independently $-H$ or $-CH_3$,
- R^{10} is a 5 or 6 membered saturated heterocyclyl containing 1 or 2 heteroatoms, wherein each hetero atom is selected from N and O, and the group is bound to the remainder of the molecule at a ring N;
- 5 R^{11} is $-CF_3$, -lower alkyl, $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, or $-R^{12}$;
- R^{12} is a 5 or 6 membered saturated substituted or unsubstituted heterocyclic ring containing one hetero atom which is selected from N, O, and S wherein the substituted ring is the heterocyclic ring substituted with $-OH$ or $-phenyl$;
- 10 R^{13} is -lower alkyl, -lower alkoxy, or $-(CH_2)_nR^{14}$;
- R^{14} is a 5 or 6 membered saturated or unsaturated heterocyclic ring containing one or two hetero atoms which are selected from N and O;
- R^{15} is $-H$ or $-CH_3$;
- R^{16} is $-H$, -lower alkyl, $-C\equiv N$, $-OH$, -lower alkoxy, or $-CH_2COOCH_2CH_3$;
- 15 R^{17} is -lower alkoxy $-NH_2$ or $-N$ -lower alkyl;
- R^{18} is a saturated or unsaturated 5 membered substituted or unsubstituted heterocyclic ring containing from 1 to 4 hetero atoms wherein the hetero atoms are selected from N, O and S, wherein the substituted ring is the heterocyclic ring which is substituted at one or two ring carbons with $=O$, or substituted at a ring N with
- 20 lower alcohol or -lower alkyl;
- R^{19} is $-OH$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2-aryl$, $-N(CH_3)$ -lower alkyl,
- The diagram shows a six-membered saturated ring (piperidine) with two nitrogen atoms. The nitrogen on the left is bonded to a single bond representing a substituent. The nitrogen on the right is bonded to a $-(CH_2)_n-aryl$ group.
- or 5 or 6 membered saturated substituted or
- 25 an unsubstituted heterocyclyl containing 1 or 2 heteroatoms wherein each heteroatom is independently selected from N, O and S, wherein said substituted heterocyclyl is the heterocyclyl substituted with lower alkyl;
- m is 0, 1 or 2;
- n is 0 or 1;
- 30 and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein

R^1 and R^2 are each independently -lower alkyl or -lower alkyl- R^{10} , wherein at least one of R^1 or R^2 is $-CH_3$;

R^3 is $-COOH$, -lower alkyl- $-COOH$, $-(CH_2)_nNHC(=O)R^{13}$, $-CH_2NHSO_2R^{11}$, or $-(CH_2)_n-R^{18}$;

R^4 is -lower alkoxy or $-OC(R^7R^8)C(=O)R^{19}$;

R^5 and R^6 are each independently -H or -halo,

R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} and n are as defined in claim 1,

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

3. Compounds according to any of claims 1-2, wherein R^1 is -lower alkyl or -lower alkyl- R^{10} and R^{10} is a 5 or 6 membered saturated heterocyclyl containing 1 or 2 heteroatoms, wherein each hetero atom is selected from N and O, and the group is bound to the remainder of the molecule at a ring N.

4. Compounds according to any of claims 1-3, wherein R^1 is methyl or $-(CH_2)_2$ -morpholinyl.

5. Compounds according to any of claims 1-4, wherein R^2 is -lower alkyl.

6. Compounds according to any of claims 1-5, wherein R^2 is methyl.

7. Compounds according to any of claims 1-6, wherein R^3 is $-COOH$, -lower-alkyl- $-COOH$, $-CH_2NHSO_2R^{11}$, $-(CH_2)_nNHC(=O)R^{13}$ or $-(CH_2)_n-R^{18}$,

wherein R^{11} is CF_3 , R^{13} is lower alkyl or a 5 or 6 membered saturated or unsaturated heterocyclic ring containing one or two hetero atoms which are selected from N and O, R^{18} is a saturated or unsaturated 5 membered heterocyclic ring containing from 1 to 4 hetero atoms wherein the hetero atoms are selected from N, O and S, and n is 0 or 1,

8. Compounds according to any of claims 1 to 7, wherein R^3 is $-COOH$, $-CH_2-COOH$, 4-methyl-pentanoic acid, $-CH_2-NHC(=O)CH_3$, $-CH_2-NHC(=O)$ -pyridinyl, $-CH_2NHSO_2CF_3$ or tetrazolyl.

41

9. Compounds according to any of claims 1 to 7, wherein R^3 is $-(CH_2)_n-R^{18}$ and R^{18} is an unsaturated 5 membered substituted or unsubstituted heterocyclic ring containing from 2 to 4 hetero atoms which are each N, wherein the substituted ring is the heterocyclic ring which is substituted at a ring N with -lower alkyl or -lower alcohol, and
5 n is 0.
10. Compounds according to claim 9, wherein R^{18} is tetrazole or substituted tetrazole.
- 10 11. Compounds according to any of claims 1-10, wherein R^4 is
-O-lower alkyl, $-O-C(R^7R^8)C(=O)R^{19}$,
-halo, $-SCH_3$, $-C=CHC(=O)-R^{10}$,
- $CH_2CH_2C(=O)-R^{10}$,
-O-lower alcohol, $-OCH_2CH(OH)CH_2N=N^+N^-$,
15 - $OCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$, $-NHC(=O)CH_2-R^{10}$,
- $NHC(=O)CH_2$ -lower alkyl, $-O(CH_2)_n$ -cycloalkyl,
-O-lower alkene, or a 5 membered unsaturated heterocyclic ring containing one hetero atom which is S or O.
- 20 12. Compounds according to any of claims 1 to 11, wherein R^4 is lower alkoxy or $-O-C(R^7R^8)C(=O)R^{19}$, R^7 and R^8 are CH_3 and R^{19} is $-NHCH(CH_3)_2$.
- 25 13. Compounds according to any of claims 1 to 12, wherein R^5 is hydrogen or halo.
14. Compounds according to any of claims 1 to 13, wherein R^5 is hydrogen or fluoro.
15. Compounds according to any of claims 1 to 14, wherein R^6 is hydrogen or halo.
- 30 16. Compounds according to any of claims 1 to 15, wherein R^6 is hydrogen or fluoro.

45

42

17. Compounds according to any of claims 1 to 16, wherein R^4 , R^5 and R^6 are each $-H$, and R^1 and R^2 are each $-CH_3$.

18. Compounds according to any of claims 1 to 17, wherein R^4 , R^5 and R^6 are each $-H$, and R^3 is $-COOH$.

19. Compounds according to any of claims 1 to 18, selected from the group consisting of

- 2-[6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinolin-4-yl]-acetamide, /
- 10 3-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-yl]-propionamid, /
(4-Aminomethyl-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl)-(3-isopropoxy-phenyl)-methanone, /
2-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-yl]-acetamide, /
(4-Aminomethyl-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl)-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-
methanone, /
- 15 1-(2,6-Difluoro-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, /
N-[1-(2,6-Difluoro-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-C,C,C-trifluoro-
methanesulfonamide, /
6,7-Dimethoxy-1-[3-(3-oxo-3-pyrrolidin-1-yl-propenyl)-benzoyl]-isoquinoline-4-
carboxylic acid, /
- 20 6,7-Dimethoxy-1-[3-[(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-methoxy]-benzoyl]-isoquinoline-4-
carboxylic acid, /
6,7-Dimethoxy-1-[3-[(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-methoxy]-benzoyl]-isoquinoline-4-
carboxylic acid, /
1-[3-(1-Isopropylcarbamoyl-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-
25 carboxylic acid, /
1-(3-Furan-2-yl-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, /
6,7-Dimethoxy-1-(3-thiophen-3-yl-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid, /
(2-Fluoro-5-isopropoxy-phenyl)-[4-(2-hydroxy-ethyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl]-
methanone, /
- 30 7-Benzyloxy-6-methoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid, /
7-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-methoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid, /
7-Carbamoylmethoxy-6-methoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid, /
6-Methoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-isoquinoline-4-carboxylic

46

acid,

6-Benzyloxy-7-methoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid, /

6-Cyclopentyloxy-7-methoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid, /

6-(3-Acetoxy-propoxy)-7-methoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic

5 acid, /

6-(3-Hydroxy-propoxy)-1-(3-isopropoxy-benzoyl)-7-methoxy-isoquinoline-4-carboxylic
acid, /

6-Carboxymethoxy-1-(3-isopropoxy-benzoyl)-7-methoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, /

6-(3-Acetoxy-propoxy)-1-(3-ethoxy-benzoyl)-7-methoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, /

10 1-(3-Ethoxy-benzoyl)-6-(2-ethoxy-ethoxy)-7-methoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid,

1-(3-Ethoxy-benzoyl)-6-(2-hydroxy-ethoxy)-7-methoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, /

6,7-Dimethoxy-1-(3-methylsulfanyl-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid, /

1-(3-Ethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboximidic acid ethyl ester, /

1-(3-Ethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid amide,

15 1-(3-Ethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxamidine, /

(3-Ethoxy-phenyl)-[4-(imino-morpholin-4-yl-methyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl]-
methanone, /

1-(3-Ethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-N,N-dimethyl-isoquinoline-4-carboxamidine, /

1-(3-Ethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-N,N-dimethyl-isoquinoline-4-carboxamidine, /

20 rac-[3-(3-Azido-2-hydroxy-propoxy)-phenyl]-[6,7-dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-
isoquinolin-1-yl]-methanone, /

(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-[6,7-dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-
1-yl]-methanone, /

(3-Allyloxy-phenyl)-[6,7-dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-1-yl]-methanone, /

25 (3-But-2-enyloxy-phenyl)-[6,7-dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-1-yl]-
methanone, /

(3-Cyclopentyloxy-phenyl)-[6,7-dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-1-yl]-
methanone, /

(3-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-[6,7-dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-1-yl]-
30 methanone, /

(3-Cycloheptyloxy-phenyl)-[6,7-dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-1-yl]-
methanone, /

1-(3-hydroxyethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid,

- 1-{3-[2-(2-Chloro-ethoxy)-ethoxy]-benzoyl}-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- 1-(3,5-Dimethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- 6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)-amide, 5
- 6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid (2-cyano-ethyl)-amide, .
- 6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid hydroxyamide, .
- 6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid methoxy-amide, .
- 10 6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid methoxy-methyl-amide, .
- (4-Hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl)-(3-isopropoxy-phenyl)-methanone, .
- 6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-5-methyl-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- [4-(4-Hydroxy-4-phenyl-piperidine-1-carbonyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanone, 15
- {[6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carbonyl]-amino}-acetic acid ethyl ester, .
- [4-(4-Hydroxy-piperidine-1-carbonyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl]-(3-methoxy-phenyl)-methanone, .
- 20 6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid amide, .
- (4-Hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl)-(3-methoxy-phenyl)-methanone, .
- (6,7-Dimethoxy-4-methoxymethyl-isoquinolin-1-yl)-(3-methoxy-phenyl)-methanone, .
- 6,7-Dimethoxy-1-[3-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-benzoyl]-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- 25 6,7-Dimethoxy-1-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-acetylamino)-benzoyl]-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- 1-(3-Butyrylamino-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- 1-(2,6-Difluoro-3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- 1-(3-sec-Butoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- 30 1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- N-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-acetamide, .
- 1-[3-(1-Isopropylcarbamoyl-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, .

45

- C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-methoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-methanesulfonamide,
- 6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- [6,7-Dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-1-yl]-(3-ethoxy-phenyl)-methanone, .
- 5 2-[1-(2-Fluoro-5-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-yl]-4-methyl-pentanoic acid, ✓
- N-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-nicotinamide, /
- [6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinolin-4-yl]-acetic acid, .
- 1-(3-Butoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid,
- 10 1-(3-Ethoxy-benzoyl)-7-methoxy-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-isoquinoline-4-carboxylic acid hydrochloride, ✓
- C,C,C-Trifluoro-N-[1-(3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-methanesulfonamide, ✓
- 6,7-Dimethoxy-1-[3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
- 15 6,7-Dimethoxy-1-{3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzoyl}-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
- 6,7-Dimethoxy-1-[3-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-benzoyl]-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
- 20 1-{3-[(Benzyl-methyl-carbamoyl)-methoxy]-benzoyl}-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
- 1-{3-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzoyl}-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
- 1-(3-Carboxymethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, -
- 25 N-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-yl]-acetamide, -
- Pyrazine-2-carboxylic acid [1-(3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-amide, ✓
- N-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-2-pyridin-3-yl-acetamide, ✓
- 30 3H-Imidazole-4-carboxylic acid [1-(3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-amide, ✓
- N-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-isonicotinamide, ✓
- Morpholine-4-carboxylic acid [1-(3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-

49

46

- ylmethyl]-amide,
N-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-
methanesulfonamide,
Ethanesulfonic acid [1-(3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-
amide, ✓
5 [1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-yl]-acetic acid,
1-(2-Fluoro-5-methoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
N-[1-(2-Fluoro-5-methoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-
methanesulfonamide,
10 1-(2-Fluoro-5-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid,
[1-(2-Fluoro-5-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-yl]-acetic acid,
2-[1-(2-Fluoro-5-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-yl]-propionic acid,
6,7-Dimethoxy-1-[3-(3-oxo-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzoyl]-isoquinoline-4-carboxylic
acid, ✓
15 1-[3-(Isopropylcarbamoyl-methoxy)-benzoyl]-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic
acid, ✓
6,7-Dimethoxy-1-[3-(2-oxo-2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-benzoyl]-isoquinoline-4-
carboxylic acid, ✓
1-(3-[(Ethyl-methyl-carbamoyl)-methoxy]-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-
20 carboxylic acid, ✓
6,7-Dimethoxy-1-[3-[2-oxo-2-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-benzoyl]-isoquinoline-
4-carboxylic acid,
1-(3-Isobutoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, .
1-[3-(1,1-Dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoyl]-6,7-dimethoxy-
25 isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
1-(3-Butoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
2-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-
[1,2,4]oxadiazolidine-3,5-dione, ✓
3-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-thiazolidine-2,4-
30 dione, ✓
2-[1-(2-Fluoro-5-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-yl]-4-methyl-
pentanoic acid, ✓
1-(2,6-Difluoro-3-methoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓

50

- [6,7-Dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-isoquinolin-1-yl]-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-methanone,
- 7-Butoxy-6-methoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
- 6-Butoxy-7-methoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid,
- 5 1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-7-methoxy-6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-isoquinoline-4-carboxylic acid hydrochloride,
- 6-(3-Acetoxo-propoxy)-1-(3-ethoxy-benzoyl)-7-methoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
- 1-(3-Ethoxy-benzoyl)-6-isopropoxy-7-methoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
- 1-(3-Ethoxy-benzoyl)-7-methoxy-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-isoquinoline-4-carboxylic
- 10 acid, ✓
- [1-(3-sec-Butoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-yl]-acetic acid, ✓
- 1-(3-Ethoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid, ✓
- (3-Ethoxy-phenyl)-{4-[1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl}-methanone, ✓
- 15 (3-Ethoxy-phenyl)-{4-[2-(2-hydroxy-ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl}-methanone, ✓
- [6,7-Dimethoxy-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-1-yl]-(3-ethoxy-phenyl)-methanone, ✓
- [4-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-1-yl]-(3-ethoxy-phenyl)-
- 20 methanone, ✓
- [6,7-Dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-1-yl]-[3-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-methanone, ✓
- [6,7-Dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-1-yl]-(3-isopropoxy-phenyl)-methanone, ✓
- N-[1-(3-sec-Butoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-C,C,C-trifluoro-
- 25 methanesulfonamide, ✓
- (6,7-Dimethoxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-isoquinolin-1-yl)-(3-methoxy-phenyl)-methanone, ✓
- N-[6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinolin-4-yl]-acetamide, ✓
- [6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinolin-4-yl]-carbamic acid methyl ester, ✓
- 30 C-Chloro-N-[1-(3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-methanesulfonamide, ✓
- Thiophene-2-sulfonic acid [1-(3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-amide, and

2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonic acid [1-(3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-amide,
and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

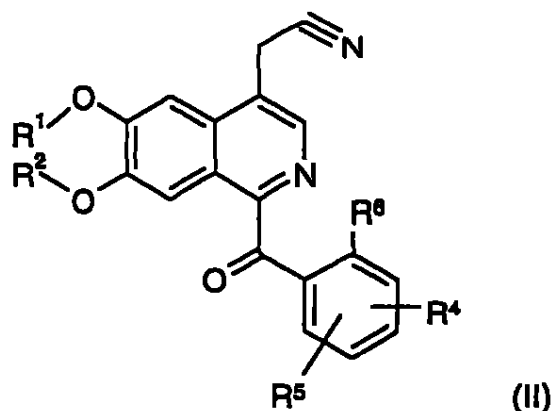
- 5 20. Compounds according to any of claims 1 to 19, selected from the group consisting of
- 1-(2,6-Difluoro-3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid,
1-(3-sec-Butoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid,
1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid,
10 N-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-acetamide,
1-[3-(1-Isopropylcarbamoyl-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid,
C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-methoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-methanesulfonamide,
15 6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinoline-4-carboxylic acid,
[6,7-Dimethoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-isoquinolin-1-yl]-(3-ethoxy-phenyl)-methanone,
2-[1-(2-Fluoro-5-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-yl]-4-methyl-pentanoic acid,
N-[1-(3-Isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-nicotinamide,
20 [6,7-Dimethoxy-1-(3-methoxy-benzoyl)-isoquinolin-4-yl]-acetic acid, and
1-(3-Butoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinoline-4-carboxylic acid,
and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

21. The compound according to any of claims 1 to 20, wherein the compound
25 is 1-(3-Ethoxy-benzoyl)-7-methoxy-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-isoquinoline-4-carboxylic acid and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

22. The compound according to any of claims 1 to 20, wherein the compound
is C,C,C-Trifluoro-N-[1-(3-isopropoxy-benzoyl)-6,7-dimethoxy-isoquinolin-4-ylmethyl]-
30 methanesulfonamide and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

23. A process for the manufacture of compounds of formula (I) as defined in any of claims 1 – 22, which process comprises

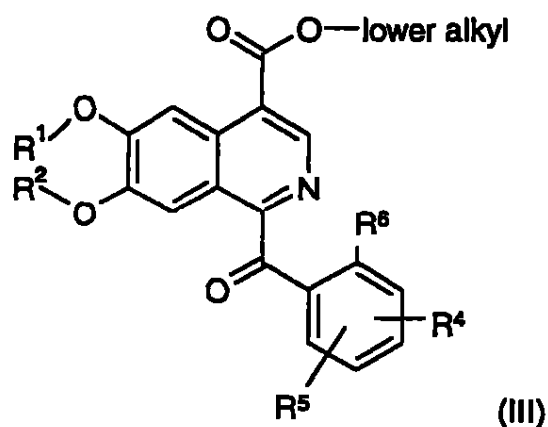
a) converting the $-C\equiv N$ group in a compound of formula (II)



into a $COOH$ group; or

5

b) converting the COO -lower alkyl group in a compound of formula (III)



into a $COOH$ group,

wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined in any of claims 1 to 22.

10

24. Compounds according to any of claims 1 to 22, when prepared by a process according to claim 23.

25. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of
15 claims 1 to 22 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

26. Compounds according to any of claims 1 to 22 for use as therapeutic active substances.

27. Compounds according to any of claims 1 to 22 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with GFAT.

5 28. A method for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with GFAT, particularly for the therapeutic and/or prophylactic treatment of type II diabetes, which method comprises administering a compound according to any of claims 1 to 22 to a human being or animal

10 29. The use of compounds according to any of claims 1 to 22 for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with GFAT.

30. The use of compounds according to any of claims 1 to 22 for the therapeutic and/or prophylactic treatment of type II diabetes.

15 31. The use of compounds according to any of claims 1 - 22 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with GFAT.

20 32. The use of compounds according to any of claims 1 - 22 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of type II diabetes.

33. The invention as hereinbefore defined.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

51

Registro de referencia del solicitante o agente Case 21099	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/005025	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11.05.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 19.05.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D217/18, C07D217/22, C07D217/26, C07D401/12, C07D405/10, C07D409/10, C07D413/06, C07D417/06, C07D401/06, C07D/401/04, A61K31/472, A61K31/4725, A61P3/10		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 6 hojas, incluyendo esta carátula.
3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:
 - a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue:
 - ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.
 - b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- | | | |
|-------------------------------------|------------------|---|
| ☒ | Casilla No. I | Bases del Reporte |
| ☐ | Casilla No. II | Prioridad |
| ☒ | Casilla No. III | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. |
| ☐ | Casilla No. IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ | Casilla No. V | Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. |
| ☒ | Casilla No. VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Casilla No. VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| ☐ | Casilla No. VIII | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la demanda
05.11.2004

Fecha de terminación de este reporte
05.04.2005

Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional
 European Patent Office
 D-80298 Munich
 Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d
 Fax: +49 89 2399 – 4465

Funcionario autorizado
 Teléfono No. +49 89 2399-

52

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/005025

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).

☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)

☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-288 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-33 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ listado de secuencia (especificar)

☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ secuencia que enumera (especificar)

☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

56

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos. 28-30

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 28-30 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
 - la forma escrita ☐ no ha sido suministrada
 - ☐ no cumple con la norma
 - la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada
 - ☐ no cumple con la norma
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

54

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1-33

No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones 1-33

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-27, 31-33

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

**1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
y/o**

2. Revelaciones No-escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

58

AD SECCION III:

1. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 28-30 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las reivindicaciones 28-30 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que están cubiertas por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Además se nota que la reivindicación 33 que no cumple con los requerimientos del PCT, cf. Artículo 6 y la Regla 6.2(a) PCT no se ha buscado, en concordancia esta reivindicación no se examina.

AD SECCION V:

1. Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación.
 - D1: US-A-4 042 697 (GARSIDE PETER ET AL) 16 de agosto de 1977 (1977-08-16)
 - D2: WO 01/55117 A (ANDREU ROS INMACULADA; BERMEJO DEL CASTILLO ALMUDENA (ES); CABEDO ESC) 2 de agosto de 2001 (2001-08-02)
 - D3: CHEN, CHEN ET AL: "Descubrimiento de una Serie de Moléculas Pequeñas no Peptídicas que inhiben el enlace del Factor de Crecimiento tipo Insulina (IGF) a Proteínas de enlace IGF" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 44(23), 4001-4010 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2001, XP002302934
 - D4: BERMEJO, ALMUDENA ET AL: "Síntesis y marcado antitumoral en fase G1 del ciclo celular de Benzoildihidroisoquinolinas e isoquinolinas 1-sustituidas relacionadas" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 45(23), 5058-5068 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2002 XP002302936
 - D5: ANSELM ELSA ET AL: "Inhibición selectiva de la entrada de calcio inducida por Benzilisoquinolinas en el músculo liso de ratas" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, vol. 44, 1992, páginas 337-343, XP009038964

2. Considerando esta técnica anterior parece que la materia objeto reivindicada es novedosa, principalmente a causa de la presencia del grupo R³ en posición 4 del núcleo de isoquinolina.

Por lo tanto, la presente solicitud parece que satisface el Artículo 33(2) PCT.

3. La técnica anterior más cercana comprende derivados de isoquinolina revelados en D1-D5.

El problema que había que resolver era proporcionar compuestos que tienen actividad inhibitoria GFAT, que pueden usarse para tratar diabetes tipo II.

Considerando el perfil estructural y farmacológico de estos compuestos y de aquellos conocidos de la técnica anterior, parece que este problema se ha solucionado de manera inventiva, puesto que la persona versada no hubiese podido esperar esta actividad de los compuestos reivindicados, según el Solicitante demostró en la página 284 de la descripción.

4. No surgen objeciones respecto al Artículo 33(4) PCT para las reivindicaciones 1-27 y 31, 32; sin embargo, ver la Sección III anterior.

AD SECCION VI:

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

CHEN , CHEN ET AL: "Descubrimiento de una Serie de Moléculas Pequeñas no Peptídicas que inhiben el enlace del Factor de Crecimiento tipo Insulina (IGF) a Proteínas de enlace IGF" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 44(23), 4001-4010 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2001, XP002302934

Los documentos de prioridad que pertenecen a esta solicitud no estaban disponibles en el momento de establecer esta opinión escrita. Por lo tanto, se basa en el supuesto de que todas las reivindicaciones disfrutaban derechos de prioridad desde la fecha de presentación del documento de prioridad. Si después resulta que esto no es correcto, este documento podría ser relevante para evaluar si las reivindicaciones 1-32 satisfacen los criterios expresados en el Artículo 33(1) PCT.

Applicant's or agent's file reference Case 21099		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAA16
International application No. PCT/EP2004/005025		International filing date (day/month/year) 11.05.2004	Priority date (day/month/year) 19.05.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D217/18, C07D217/22, C07D217/26, C07D401/12, C07D405/10, C07D409/10, C07D413/06, C07D417/06, C07D401/08, C07D401/04, A61K31/472, A61K31/4725, A61P3/10				
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.				
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 05.11.2004		Date of completion of this report 05.04.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **58**
PCT/EP2004/005025

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-288 as originally filed

Claims, Numbers

1-33 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

59

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 28-30
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 28-30 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

63

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/005025

60

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-33
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-33
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-27,31-33
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

64

AD SECTION III:

1. For the assessment of the present claims 28-30 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 28-30 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

It is further noted that claim 33 not meeting the requirements of the PCT, cf Article 6 and Rule 6.2(a) PCT has not been searched, accordingly this claim is not examined.

AD SECTION V:

1. The following documents are referred to in this communication.
D1: US-A-4 042 697 (GARSIDE PETER ET AL) 16 August 1977 (1977-08-16)
D2: WO 01/55117 A (ANDREU ROS INMACULADA ; BERMEJO DEL CASTILLO ALMUDENA (ES); CABEDO ESC) 2 August 2001 (2001-08-02)
D3: CHEN, CHEN ET AL: "Discovery of a Series of Nonpeptide Small Molecules That Inhibit the Binding of Insulin-like Growth Factor (IGF) to IGF-Binding Proteins" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 44(23), 4001-4010 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2001, XP002302934
D4: BERMEJO, ALMUDENA ET AL: "Syntheses and Antitumor Targeting G1 Phase of the Cell Cycle of Benzoyldihydroisoquinolines and Related 1-Substituted Isoquinolines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 45(23), 5058-5068 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2002, XP002302936
D5: ANSELMi ELSA ET AL: "Selective Inhibition of Calcium Entry Induced by Benzylisoquinolines in Rat Smooth Muscle" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, vol. 44, 1992, pages 337-343, XP009038964

2. Having regard to this prior art it appears that the subject-matter claimed is novel, mainly on account of the presence of the group R^a on position 4 of the isoquinoline nucleus.
Therefore the present application seems to satisfy Article 33(2) PCT.
3. Closest prior art comprises the isoquinoline derivatives disclosed in D1-D5.
The problem to be solved was to provide compounds having GFAT inhibitory activity, which can be used to treat type II diabetes.
Having regard to both the structural and the pharmacological profile of the present compounds and those known from the prior art, this problem appears to have been solved in an inventive manner, since the skilled person could not have expected this activity from the compounds claimed, as demonstrated by the Applicant on page 284 of the description.
4. No objections with regard to Article 33(4) PCT arise for claims 1-27 and 31, 32, however, see Section III above.

AD SECTION VI:

Certain documents cited

Certain published documents

CHEN, CHEN ET AL: "Discovery of a Series of Nonpeptide Small Molecules That Inhibit the Binding of Insulin-like Growth Factor (IGF) to IGF-Binding Proteins"
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 44(23), 4001-4010 CODEN: JMCMAR;
ISSN: 0022-2623, 2001, XP002302934

The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this written opinion. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct, this document could become relevant to assess whether claims 1-32 satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

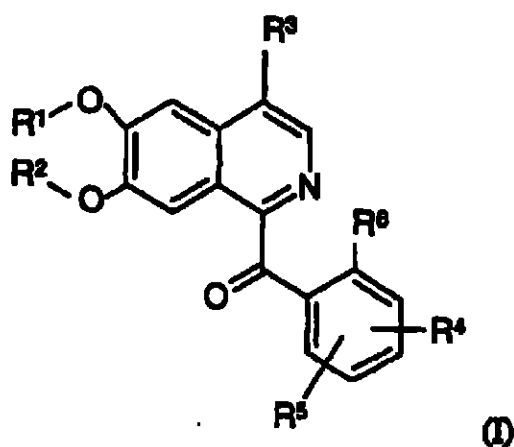
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

INHIBIDORES DE GFAT

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Son proporcionados compuestos de fórmula (I)



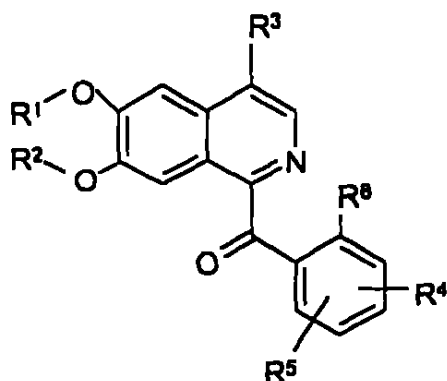
así como sales y esteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las sustituyentes son como se reveló en la descripción. Los compuestos tienen utilidad para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

INHIBIDORES DE GFAT

La presente invención proporciona compuestos de fórmula

(1)

5



(I)

10 donde

R^1 es -alquilo inferior, -CH₂-arilo, -cicloalquilo, -(CH₂)₃,
-OC(=O)CH₃, -alcohol inferior,
-alquilo inferior-R¹⁰, -CH₂COOH, o -CH₂CH₂OCH₂CH₃;

R^2 es -alquilo inferior, -CH₂-arilo, -alcohol inferior,
15 -CH₂C(=O)NH₂, o -alquilo inferior-R¹⁰,
donde al menos uno de R^1 o R^2 es -CH₃;

R^3 es -COOH, -alquilo inferior-COOH, -alcohol inferior,
-CH₂OCH₃, -CH₂NH₂,
-CH₂NHSO₂R¹¹, -C(=O)R¹²,
20 -CNHCH₂CH₂-R¹², -C(=NH)-R¹²,
-(CH₂)_nNHC(=O)R¹³, -(CH₂)_mC(=O)N(R¹⁵)(R¹⁶),
-C(=NH)-R¹⁷, o -(CH₂)_n-R¹⁸;

R^4 es -H, -alcóxido inferior, -O-C(R⁷R⁸)C(=O)R¹⁹,
-halógeno, -SCH₃, -C=CHC(=O)-R¹⁰,
25 -CH₂CH₂C(=O)-R¹⁰,
-O-alcohol inferior, -OCH₂CH(OH)CH₂N=N[±]N⁻,
-OCH₂CH₂OCH₂CH₂Cl, -NHC(=O)CH₂-R¹⁰,

-NHC(=O)CH₂-alquilo inferior, -O(CH₂)_n-cicloalquilo, -O-alqueno inferior, o un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo que es S o O;

5 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente -H, -halógeno o -alcóxido inferior;

R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente -H o -CH₃,

10 R¹⁰ es un heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos, donde cada heteroátomo se selecciona entre N y O y el grupo se une al resto de la molécula a un N del anillo;

R¹¹ es -CF₃, -alquilo inferior, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, o -R¹²;

15 R¹² es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado sustituido o no sustituido que contiene un heteroátomo que se selecciona entre N, O y S donde el anillo sustituido es el anillo heterocíclico sustituido con -OH o -fenilo;

R¹³ es -alquilo inferior, -alcóxido inferior, o -(CH₂)_nR¹⁴;

20 R¹⁴ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene uno o dos heteroátomos que son seleccionados entre N y O;

R¹⁵ es -H o -CH₃;

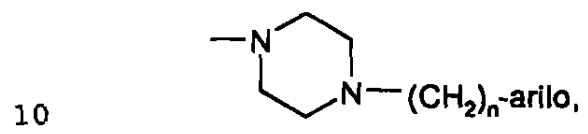
25 R¹⁶ es -H, -alquilo inferior, -C≡N, -OH, -alcóxido inferior, o -CH₂COOCH₂CH₃;

R¹⁷ es -alcóxido inferior -NH₂ o -N-alquilo inferior;

R¹⁸ es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 miembros sustituido o no sustituido que contiene de 1 a

4 heteroátomos donde los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S, donde el anillo sustituido es el anillo heterocíclico que está sustituido en uno o dos carbonos del anillo con =O, o sustituido en un N del anillo con -
5 alcohol inferior o -alquilo inferior;

R¹⁹ es -OH, -NHCH(CH₃)₂,
-N(CH₃)CH₂-arilo, -N(CH₃)-alquilo inferior,



o un heterociclilo de 5 ó 6 miembros saturado sustituido o no sustituido que contiene 1 ó 2 heteroátomos donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado entre N, O y S, donde dicho heterociclilo sustituido es
15 el heterociclilo sustituido con alquilo inferior;

m es 0, 1 ó 2;

n es 0 ó 1;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores
20 de la GFAT que pueden ser usados para tratar la diabetes de tipo II.

La diabetes se caracteriza por resistencia periférica a la insulina, producción de glucosa incrementada y una disminución en los niveles de secreción de insulina. En
25 general los niveles de glucosa en el suero son elevados. Además, los niveles de glucosa en suero aumentan durante un largo periodo de tiempo después de la ingestión de comidas y vuelven a la normalidad a una velocidad reducida. Las

consecuencias de los niveles incrementados de glucosa son bien conocidos, a pesar de que los mecanismos bioquímicos y moleculares subyacentes a este fenómeno todavía no han sido claramente definidos. Los ácidos grasos libres, triglicéridos y otros factores pueden conducir directamente a niveles incrementados de glucosa.

La ruta de la hexosamina ha sido asociada como una de las rutas bioquímicas que pueden contribuir a la resistencia a la insulina, producción de glucosa incrementada y secreción de insulina disminuida. La ruta de la hexosamina está involucrada la síntesis de UDP-GlcNAc. La glucosa es convertida secuencialmente a fructosa-6-fosfato, glucosamina-6-fosfato y finalmente convertida a UDP-GlcNAc. Una vez la UDP-GlcNAc es sintetizada, es incorporada en una variedad de macromoléculas que contienen glucosa, muchas de las cuales son componentes celulares clave. Además, la UDP-GlcNAc es un sustrato para el enzima OGT, GlcNAc transferasa asociada a oxígeno, que cataliza la transferencia de residuos de GlcNAc a varias proteínas en la célula, incluyendo proteínas citoplasmáticas, proteínas nucleares, proteínas de membrana y factores de transcripción. De esta forma, la actividad de estas proteínas puede ser significativamente modulada. El enzima limitante de la velocidad en esta ruta es la glutamina fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), que cataliza la transferencia e isomerización de un grupo amido de la fructosa-6-fosfato a la glucosamina-6-fosfato. La GFAT ha sido implicada en el desarrollo de síntomas diabéticos, ya que los ratones transgénicos GFAT son resistentes a la

insulina. Las rutas bioquímicas que conducen a la resistencia a la insulina incluyen la activación de la PKC, alteración de componentes de membrana, actividad transcripcional alterada, así como otros mecanismos bioquímicos que quedan por
5 dilucidar.

Los niveles de GFAT están elevados en diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y en modelos de DMT2 en roedores. Los ratones transgénicos GFAT (específico de músculo, hígado, adiposo y páncreas) son tanto resistentes a insulina como
10 hiperinsulinémicos. La glucosamina y los productos de la ruta de la hexosamina causan resistencia a la insulina, producción de glucosa hepática incrementada y secreción de insulina disminuida. La GFAT puede jugar un papel en las complicaciones renales de la DMT2. La GFAT es el enzima
15 limitante de la velocidad en la ruta de la hexosamina y la disminución de la actividad enzimática debería dar lugar a un descenso en la glucosa y ser beneficioso en el tratamiento de la diabetes.

Las clases conocidas de inhibidores de GFAT son
20 similares al sustrato o no similares al sustrato y se cree que inhiben tanto por mecanismos reversibles como irreversibles (covalentes). Los dos sustratos de la GFAT son el sacarido, fructosa-6-fosfato y el aminoácido, glutamina. Los inhibidores similares a la fructosa-6-fosfato incluyen:
25 N-iodoacetilglucosamina-6-fosfato (S.L. Bearne, J. Biol. Chem., 271, 3052-3057 (1996)) y 2-amino-2-desoxiglucitol-6-fosfato (M.-A. Badet-Denisot, C. Leriche, F. Massiere y B. Badet, Bioorg. Med. Chem. Letters, 5, 815-820 (1995)). Los

inhibidores similares a la glutamina o basados en la glutamina incluyen: glutamato- γ -semialdehído (S.L. Bearne y R. Wolfenden, *Biochem.*, 34, 11515-11520 (1995)), L- γ -glutamil-2-(((p-difluorometil)fenil)tio)-glicina (F. Massiere, M.-A. Badet-Denisot, L. Rene y B. Badet, *J. Amer. Chem. Soc.*, 119, 5748-5749 (1997)), anticapsina (H. Chmara, *J. Gen. Microbiol.*, 131, 265-271 (1985)), 6-diazo-5-oxo-norleucina (DON), azaserina y ácido N³-haloacetil -L-2,3-diaminopropanoico (donde halo = I, Br y Cl) (S. Milewski, H. Chmara, R. Andruszkiewicz y E. Borowski, *Biochim. Biophys. Acta*, 1115, 225-229 (1992)).

La papaveraldina (nombre del índice del CA: Metanona (6,7-dimetoxi-1-isoquinolinil) (3,4-dimetoxifenil)-(9Cl)) exhibe propiedades que implican una utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades del corazón. (Anselmi, Elsa, et al., "Selective inhibition of calcium entry induced by benzyliisoquinolines in rat smooth muscle", *J. Pharm. Pharmacol.* (1992) 44(4), 337-43; Markwardt, Fritz, et al., "Influence of 6,7-dimethoxyisoquinoline derivatives on the function of thrombocytes", *Acta Biologica et Medica Germanica* (1969) 23(2), 295-306).

Tal como se usan aquí, los siguientes términos establecen el alcance y significado de varios términos usados para describir la invención. El término "inferior" se usa para designar un grupo que contiene de uno a seis átomos de carbono, preferentemente uno a cuatro átomos de carbono.

"Cicloalquilo" significa un grupo hidrocarbonado cíclico no aromático, parcialmente o completamente saturado que

contiene entre 3 y 7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos hidrocarbonados cíclicos completamente saturados son preferidos.

- 5 El término "halógeno" o "halo", a menos que se indique lo contrario, designa todos los cuatro halógenos, es decir, fluoro, cloro, bromo y iodo.

El término "heteroátomo", a menos que se indique lo contrario, designa N, S u O.

- 10 "Alquilo inferior" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquilo inferior típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo y
15 hexilo.

- "Alcóxido inferior" representa un grupo de fórmula -O-alquilo inferior, en el que el término "alquilo inferior" tiene el significado indicado anteriormente. Grupos alcóxido inferior típicos incluyen metóxido, etóxido, propóxido, 20 isopropóxido, n-butóxido, isobutóxido, sec-butóxido y tert-butóxido.

- "Alcohol inferior" significa un -alquilo inferior donde al menos uno de los hidrógenos es reemplazado por un hidróxido, en cualquier posición incluyendo el final. Grupos
25 alcohol inferior típicos incluyen etanol, isopropanol y n-propanol.

"Alqueno inferior" significa un -alquilo inferior que tiene al menos 3 átomos de carbono, donde al menos uno de los

enlaces entre dos átomos de carbono empezando por al menos el segundo carbono del -alquilo inferior posee un doble enlace y al menos un átomo de hidrógeno en cada uno de estos carbonos no está presente. El alqueno inferior está pues al menos
5 parcialmente insaturado. Alquenos inferiores típicos incluyen 2-propeno, 3-metil-2-buteno y 2,3-dimetil-2-buteno.

"Arilo" significa un grupo fenilo. Donde se indica aquí, el arilo puede ser sustituido en una o más posiciones con un sustituyente o sustituyentes designados.

10 "IC₅₀" se refiere a la concentración de un compuesto particular de la presente invención requerido para inhibir el 50% de la actividad GFAT in vitro medida tal como se indica aquí.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de
15 adición de ácido o sales de adición de base convencionales que mantienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos de fórmula I y están formados por ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicos adecuados. Una muestra de sales de adición de ácidos incluyen
20 aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico y aquellos derivados de ácidos orgánicos como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico,
25 ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Una muestra de sales de adición de bases incluyen aquellas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario,

tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, una droga) en una sal es una técnica bien conocida que se usa para intentar mejorar las propiedades que involucran estabilidad física o química, por ejemplo higroscopicidad, fluidabilidad o solubilidad de los compuestos. Ver, por ejemplo, H. Ansel et. al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) en las páginas 196 y 1456-1457.

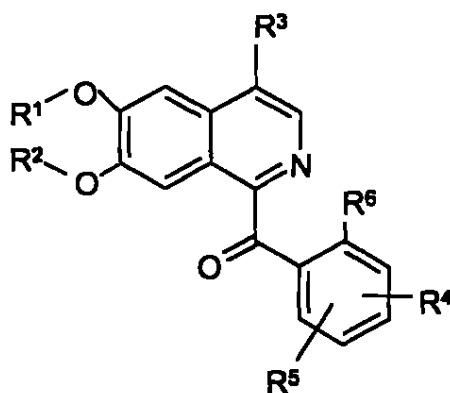
10 "Farmacéuticamente aceptable", tal como portador, excipiente, etc., farmacéuticamente aceptable significa farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al cual el compuesto particular es administrado.

"Éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto esterificado convencionalmente de fórmula I que tiene un grupo carboxilo, cuyos ésteres retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de fórmula I y son escindidos *in vivo* (en el organismo) al correspondiente ácido carboxílico activo. En la presente invención, puede haber ésteres, por ejemplo, donde R^3 es $-COOH$ o $-alquilo inferior-COOH$, donde R^1 es $-CH_2COOH$, o donde R^1 es $-O-C(R^7R^8)C(=O)R^{19}$ y R^{19} es $-OH$. Ejemplos de grupos éster que son escindidos (en este caso hidrolizados) *in vivo* a los correspondiente ácidos carboxílicos son aquellos en los que el hidrógeno escindido es reemplazado con $-alquilo inferior$ el cual está opcionalmente sustituido con heterociclo, cicloalquilo, etc. Ejemplos de ésteres de $alquilo inferior$ substitutidos son aquellos en los que

-alquilo inferior está sustituido con pirrolidina, piperidina, morfolina, N-metilpiperazina, etc.

Más información relativa a ejemplos de y el uso de ésteres para la administración de compuestos farmacéuticos está disponible en Design of Prodrugs. Bundgaard H. ed. (Elsevier, 1985). Ver también, H. Ansel et. al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) en pp. 108-109; Krogsgaard-Larsen, et. al., Textbook of Drug Design and Development (2d Ed. 1996) en pp. 152-191.

En concreto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



(I)

donde

R^1 es -alquilo inferior, $-CH_2$ -arilo, -cicloalquilo, $-(CH_2)_3$, $-OC(=O)CH_3$, -alcohol inferior,

-alquilo inferior- R^{10} , $-CH_2COOH$, o $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$;

R^2 es -alquilo inferior, $-CH_2$ -arilo, -alcohol inferior, $-CH_2C(=O)NH_2$, o -alquilo inferior- R^{10} ,

donde al menos uno de R^1 o R^2 es $-CH_3$;

- R^3 es $-\text{COOH}$, $-\text{alquilo inferior}-\text{COOH}$, $-\text{alcohol inferior}$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$,
 $-\text{CNHCH}_2\text{CH}_2-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{R}^{12}$,
5 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$,
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{R}^{17}$, o $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{18}$;
- R^4 es $-\text{H}$, $-\text{alcóxido inferior}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})\text{R}^{19}$,
 $-\text{halógeno}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{C}=\text{CHC}(=\text{O})-\text{R}^{10}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$,
10 $-\text{O}-\text{alcohol inferior}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}=\text{N}^+\text{N}^-$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{R}^{10}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{alquilo inferior}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{cicloalquilo}$,
 $-\text{O}-\text{alqueno inferior}$, o un anillo heterocíclico
insaturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo que
15 es S o O;
- R^5 y R^6 son cada uno independientemente $-\text{H}$, $-\text{halógeno}$ o
 $-\text{alcóxido inferior}$;
- R^7 y R^8 son cada uno independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$,
- R^{10} es un heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros que
20 contiene 1 ó 2 heteroátomos, donde cada heteroátomo se
selecciona entre N y O y el grupo se une al resto de la
molécula a un N del anillo;
- R^{11} es $-\text{CF}_3$, $-\text{alquilo inferior}$,
 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, o $-\text{R}^{12}$;
- 25 R^{12} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado
sustituido o no sustituido que contiene un heteroátomo
que se selecciona entre N, O y S donde el anillo

sustituido es el anillo heterocíclico sustituido con -OH o -fenilo;

R^{13} es -alquilo inferior, -alcóxido inferior, o $-(CH_2)_n R^{14}$;

R^{14} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene uno o dos heteroátomos que son seleccionados entre N y O;

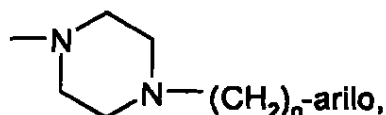
R^{15} es -H o $-CH_3$;

R^{16} es -H, -alquilo inferior, $-C\equiv N$, -OH, -alcóxido inferior, o $-CH_2COOCH_2CH_3$;

R^{17} es -alcóxido inferior $-NH_2$ o -N-alquilo inferior;

R^{18} es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 miembros sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 4 heteroátomos donde los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S, donde el anillo sustituido es el anillo heterocíclico que está sustituido en uno o dos carbonos del anillo con $=O$, o sustituido en un N del anillo con -alcohol inferior o -alquilo inferior;

R^{19} es -OH, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2$ -arilo, $-N(CH_3)$ -alquilo inferior,



o un heterociclilo de 5 ó 6 miembros saturado sustituido o no sustituido que contiene 1 ó 2 heteroátomos donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado entre N, O y S, donde dicho heterociclilo sustituido es el heterociclilo sustituido con alquilo inferior;

m es 0, 1 ó 2;

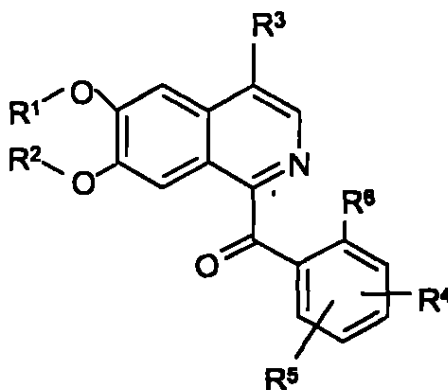
n es 0 ó 1;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) son individualmente preferidos, sus sales fisiológicamente aceptables son individualmente preferidas y sus ésteres son individualmente preferidos, con los compuestos de fórmula (I) siendo particularmente preferidos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden por lo tanto existir como una mezcla enantiomérica, mezcla diastereomérica o como compuestos ópticamente puros.

Son preferidos los compuestos de fórmula (I),



(I)

donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquilo inferior o -alquilo inferior- R^{10} , donde al menos uno de R^1 o R^2 es $-CH_3$;

R^3 es $-COOH$, -alquilo inferior- $-COOH$, $-(CH_2)_nNHC(=O)R^{13}$, $-CH_2NHSO_2R^{11}$ o $-(CH_2)_n-R^{18}$;

R^4 es -alcóxido inferior o $-O-C(R^7R^8)C(=O)R^{19}$;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente $-H$ o -halógeno;

R^7 y R^8 son cada uno independientemente $-H$ o $-CH_3$,

R^{10} es un heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos, donde cada heteroátomo se selecciona entre N y O y el grupo se une al resto de la molécula a un N del anillo;

R^{11} es $-CF_3$, $-alquilo$ inferior, $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, o $-R^{12}$;

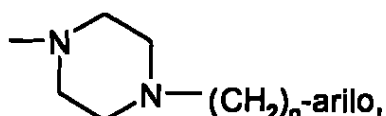
R^{12} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado sustituido o no sustituido que contiene un heteroátomo que se selecciona entre N, O y S donde el anillo sustituido es el anillo heterocíclico sustituido con $-OH$ o $-fenilo$;

R^{13} es $-alquilo$ inferior, $-alcóxido$ inferior, o $-(CH_2)_nR^{14}$;

R^{14} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene uno o dos heteroátomos que son seleccionados entre N y O;

R^{18} es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 miembros sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 4 heteroátomos donde los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S, donde el anillo sustituido es el anillo heterocíclico que está sustituido en uno o dos carbonos del anillo con $=O$, o sustituido en un N del anillo con $-alcohol$ inferior o $-alquilo$ inferior;

R^{19} es $-OH$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2-arilo$, $-N(CH_3)-alquilo$ inferior,



o un heterociclilo de 5 ó 6 miembros saturado sustituido
o no sustituido que contiene 1 ó 2 heteroátomos donde
cada heteroátomo es independientemente seleccionado
entre N, O y S, donde dicho heterociclilo sustituido es
5 el heterociclilo sustituido con alquilo inferior;

m es 0, 1 ó 2;

n es 0 ó 1;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Compuestos preferidos tal como se ha definido
10 anteriormente son aquellos donde R^1 es -alquilo inferior o
-alquilo inferior- R^{10} y R^{10} es un heterociclilo saturado de 5
ó 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos, donde cada
heteroátomo se selecciona entre N y O y el grupo se une al
resto de la molécula a un N del anillo. Preferentemente, R^1
15 es metilo o $-(CH_2)_2$ -morfolinilo.

Otros compuestos preferidos tal como se ha definido
anteriormente son aquellos donde R^2 es -alquilo inferior,
particularmente metilo.

Otros compuestos preferidos tal como se ha definido
20 anteriormente son aquellos donde R^3 es -COOH, -alquilo
inferior-COOH, $-CH_2NHSO_2R^{11}$, $-(CH_2)_nNHC(=O)R^{13}$ o $-(CH_2)_n-R^{18}$,

donde R^{11} es CF_3 , R^{13} es alquilo inferior o un anillo
heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que
contiene uno o dos heteroátomos que son seleccionados entre N
25 y O,

R^{13} es un anillo heterocíclico de 5 miembros saturado o
insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos donde los
heteroátomos son seleccionados entre N, O y S y n es 0 o 1.

Particularmente preferidos son aquellos compuestos, donde R^3 es $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, ácido 4-metil-pentanoico, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{O})$ -piridinilo, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ o tetrazolilo.

- 5 Preferentemente, R^4 es -alcóxido inferior, $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})\text{R}^{19}$,
 $-\text{halo}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{C}=\text{CHC}(=\text{O})-\text{R}^{10}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$,
 $-\text{O}$ -alcohol inferior, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}=\text{N}^+\text{N}^-$,
 10 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{R}^{10}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2$ -alquilo inferior, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo,
 $-\text{O}$ -alqueno inferior, o un anillo heterocíclico de 5 miembros insaturado que contiene un heteroátomo que es S u O.

Más preferentemente, R^4 es -alcóxido inferior o $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})\text{R}^{19}$, R^7 y R^8 son CH_3 y R^{19} es $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos donde R^5 es hidrógeno o halógeno, particularmente hidrógeno o fluor. Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos donde R^6 es hidrógeno o halógeno,
 20 particularmente hidrógeno o fluor.

Cuando R^4 , R^5 y R^6 son cada uno $-\text{H}$, entonces R^1 y R^2 son preferentemente cada uno $-\text{CH}_3$. También cuando R^4 , R^5 y R^6 son cada uno $-\text{H}$, entonces preferentemente R^3 es $-\text{COOH}$.

En otra realización, se proporcionan compuestos de
 25 fórmula (I), donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquilo inferior o -alquilo inferior- R^{10} ,
 donde al menos uno de R^1 o R^2 es $-\text{CH}_3$;

R^3 es $-\text{COOH}$, $-\text{alquilo inferior}-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{O})R^{13}$,
 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2R^{11}$, o $-(\text{CH}_2)_n-R^{18}$;

R^4 es $-\text{alcóxido inferior}$ o $-\text{OC}(R^7R^8)\text{C}(=\text{O})R^{19}$,

R^5 y R^6 son cada uno independientemente $-\text{H}$ o $-\text{halógeno}$;

5 R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} y n son como anteriormente.

Preferentemente, R^7 y R^8 son cada uno $-\text{CH}_3$.

Preferentemente, R^{10} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-morfolinilo}$.

Preferentemente, R^{11} es $-\text{CF}_3$.

Preferentemente, R^3 es $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{O})R^{13}$ y n es 1.

10 Preferentemente, R^{13} es $-\text{CH}_3$.

También preferentemente, R^3 es $-(\text{CH}_2)_n-R^{18}$.

Preferentemente, R^{18} es un anillo heterocíclico de 5
 miembros insaturado sustituido o no sustituido que contiene
 de 2 a 4 heteroátomos que son cada uno N, donde el anillo
 15 sustituido es el anillo heterocíclico que está sustituido en
 un N del anillo con $-\text{alquilo inferior}$ o $-\text{alcohol inferior}$ y n
 es 0. Más preferentemente, R^{18} es tetrazol o tetrazol
 sustituido.

Preferentemente, R^{19} es $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$. Preferentemente n es
 20 1.

Compuestos preferidos tal como se ha definido
 anteriormente son aquellos seleccionados de entre el grupo
 formado por:

25 2-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-
 acetamida (Ejemplo 8);

3-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
 il]-propionamida (Ejemplo 11);

(4-Aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 13);

2-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida (Ejemplo 25);

5 (4-Aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 27);

Ácido 1-(2,6-difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 33);

10 N-[1-(2,6-Difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida (Ejemplo 34);

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propenil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 35);

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con
15 ácido trifluoroacético (Ejemplo 39);

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con
ácido trifluoroacético (Ejemplo 42);

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto
20 con ácido trifluoroacético (Ejemplo 47);

Ácido 1-(3-furan-2-il-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo
49);

25 Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-tiofen-3-il-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 50);

(2-Fluoro-5-isopropoxi-fenil)-[4-(2-hidroxi-etil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-metanona (Ejemplo 53);

Ácido 7-benziloxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 62);

5 Ácido 7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 64);

Ácido 7-carbamoilmetoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 65);

10 Clorhidrato del ácido 6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 66);

Ácido 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 67);

15 Ácido 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 69);

Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 70);

20 Ácido 6-(3-hidroxi-propoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 71);

Ácido 6-carboximetoxi-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 73);

Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 74);

25 Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-etoxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 76);

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 77);

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metilsulfanil-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido
trifluoroacético (Ejemplo 80);

Clorhidrato del éster de etilo del ácido 1-(3-etoxi-
5 benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboximídico, (Ejemplo
87A);

Clorhidrato de la amida del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-
6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico, (Ejemplo 87B);

1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
10 carboxamidina, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 88);

(3-Etoxi-fenil)-[4-(imino-morfolin-4-il-metil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido
trifluoroacético (Ejemplo 90);

1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-
15 isoquinolin-4-carboxamidina, sal del ácido trifluoroacético
(Ejemplo 91);

1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-
isoquinolin-4-carboxamidina, sal del ácido trifluoroacético
(Ejemplo 92);

20 rac-[3-(3-Azido-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-[6,7-dimetoxi-
4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del
ácido trifluoroacético (Ejemplo 94);

(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-
tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido
25 trifluoroacético (Ejemplo 95);

(3-Aliloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-
isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético
(Ejemplo 97);

(3-But-2-eniloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 98);

5 (3-Ciclopentiloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 99);

(3-Ciclopropilmetoxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 100);

10 (3-Cicloheptiloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 101);

Ácido 1-(3-hidroxietoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 102);

15 Ácido 1-{3-[2-(2-cloro-etoxi)-etoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 103);

Ácido 1-(3,5-dimetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 104);

20 (2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 106);

(2-Ciano-etil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 107);

25 Hidroxiamida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 108);

Metoxi-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 109);

Metoxi-metil-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 110);

(4-Hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 111);

5 Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 112);

[4-(4-Hidroxi-4-fenil-piperidin-1-carbonil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 113);

10 Éster de etilo del ácido {[6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbonil]-amino}-acético (Ejemplo 114);

[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-carbonil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 115);

15 Amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 117);

(4-Hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 118);

(6,7-Dimetoxi-4-metoximetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 119);

20 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 120);

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 121); y

25 Ácido 1-(3-Butirilamino-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 122).

Otros compuestos preferidos tal como se ha definido anteriormente son aquellos seleccionados de entre el grupo formado por:

Ácido 1-(2,6-difluoro-3-isopropoxi-benzoil)-6,7-
5 dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético;

Ácido 1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético;

Ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-
10 4-carboxílico;

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-acetamida;

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto
15 con ácido trifluoroacético;

C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida;

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico;

20 [6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona; compuesto, sal del ácido trifluoroacético;

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico; compuesto con ácido
25 trifluoroacético;

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-nicotinamida;

Ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico;

5 Clorhidrato del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 79);

C,C,C-Trifluoro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida (Ejemplo 23);

10 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 1);

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 2);

15 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 3);

Ácido 1-[3-[(benzil-metil-carbamoyl)-metoxi]-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 4);

Ácido 1-[3-[2-(4-benzil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 5);

20 Ácido 1-(3-carboximetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 6);

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida (Ejemplo 12);

25 [1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 16);

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-2-piridin-3-il-acetamida (Ejemplo 17);

[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 3H-imidazol-4-carboxílico (Ejemplo 18);

5 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-isonicotinamida (Ejemplo 19);

[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico (Ejemplo 20);

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida (Ejemplo 21);

10 [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico (Ejemplo 22);

Ácido [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético (Ejemplo 24);

15 Ácido 1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 26);

N-[1-(2-Fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida (Ejemplo 28);

Ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 30);

20 Ácido [1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético (Ejemplo 31);

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-propiónico (Ejemplo 32);

25 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 36);

Ácido 1-[3-(isopropilcarbamoil-metoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 37);

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 38);

Ácido 1-[3-[(etil-metil-carbamoil)-metoxi]-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 40);

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 41);

10 Ácido 1-(3-isobutoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 43);

Ácido 1-[3-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 45);

15 Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 48);

2-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-[1,2,4]oxadiazolidin-3,5-diona; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 51);

3-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 52);

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 54);

Ácido 1-(2,6-difluoro-3-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido
trifluoroacético (Ejemplo 55);

{6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-isoquinolin-1-
5 il}-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 57);

Ácido 7-Butoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 63);

Ácido 6-Butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 68);

10 Clorhidrato del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-
6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico
(Ejemplo 72);

Clorhidrato del ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-
benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 75);

15 Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-isopropoxi-7-metoxi-
isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 78);

Clorhidrato del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-
morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 79);

Ácido {1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
20 isoquinolin-4-il}-acético; 1:1 ácido trifluoroacético
(Ejemplo 81);

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
carboxílico (Ejemplo 84);

{3-Etoxi-fenil}-{4-[1-(2-hidroxí-etil)-1H-tetrazol-5-
25 il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il}-metanona, sal del ácido
trifluoroacético (Ejemplo 85 A);

(3-Etoxi-fenil)-(4-[2-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-metanona, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 85 B);

[6,7-Dimetoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il)-(3-etoxi-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 86);

[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-etoxi-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 89);

10 [6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il)-(3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 93);

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 96);

15 N-[1-(3-sec-Butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida (Ejemplo 105);

(6,7-Dimetoxi-4-pirrolidin-1-ilmetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 116);

20 N-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acetamida, clorhidrato de salt (Ejemplo 123);

Éster de metilo del ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-carbámico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 124);

25 Clorhidrato de C-cloro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida, (Ejemplo 125);

[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico (Ejemplo 126); y

[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico
5 (Ejemplo 127).

Compuestos particularmente preferidos tal como se ha definido anteriormente son aquellos seleccionados de entre el grupo formado por:

Ácido 1-(2,6-difluoro-3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético,
10

Ácido 1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético;

Ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico;
15

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-acetamida;

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto
20 con ácido trifluoroacético;

C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida;

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico;

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona; compuesto, sal del ácido trifluoroacético;
25

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico; compuesto con ácido trifluoroacético;

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-nicotinamida;

Ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético; y

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico.

10 Un compuesto particularmente preferido tal como se ha definido anteriormente es clorhidrato del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico.

Otro compuesto particularmente preferido tal como se ha definido anteriormente es C,C,C-Trifluoro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida.

Otros compuestos preferidos tal como se ha definido anteriormente son aquellos seleccionados de entre el grupo
20 formado por:

2-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acetamida,

3-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-propionamida,

25 (4-Aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona,

2-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida,

(4-Aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona,

Ácido 1-(2,6-difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

5 N-[1-(2,6-Difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propenil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

10 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Ácido 1-(3-furan-2-il-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-tiofen-3-il-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

20 Ácido (2-fluoro-5-isopropoxi-fenil)-[4-(2-hidroxi-etil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-metanona,

Ácido 7-benziloxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

25 Ácido 7-carbamoilmetoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

- Ácido 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico,
- 5 Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-
benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 6-(3-hidroxi-propoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-
metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
- 10 Ácido 6-carboximetoxi-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-
metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-etoxi-etoxi)-7-metoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,
- 15 Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metilsulfanil-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico,
- Éster de etilo del ácido 1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-
20 dimetoxi-isoquinolin-4-carboximídico,
- Amida del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,
- 1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
carboxamidina,
- 25 (3-Etoxi-fenil)-[4-(imino-morfolin-4-il-metil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-1-il]-metanona,
- 1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-
isoquinolin-4-carboxamidina,

- 1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-
isoquinolin-4-carboxamidina,
- rac-[3-(3-Azido-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-[6,7-dimetoxi-
4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,
- 5 (3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-
tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,
- (3-Aliloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-
isoquinolin-1-il]-metanona,
- (3-But-2-eniloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-
10 il)-isoquinolin-1-il]-metanona,
- (3-Ciclopentiloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-
il)-isoquinolin-1-il]-metanona,
- (3-Ciclopropilmetoxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-
tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,
- 15 (3-Cicloheptiloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-
il)-isoquinolin-1-il]-metanona,
- Ácido 1-(3-hidroxietoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 1-(3-[2-(2-cloro-etoxi)-etoxi]-benzoil)-6,7-
20 dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,
- Ácido 1-(3,5-dimetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-
4-carboxílico,
- (2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-
(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,
- 25 (2-Ciano-etil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-
benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,
- Hidroxiamida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-
benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Metoxi-amida 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico,

Metoxi-metil-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-
benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

5 (4-Hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-
isopropoxi-fenil)-metanona,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico,

10 [4-(4-Hidroxi-4-fenil-piperidin-1-carbonil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona,

Éster de etilo del ácido {[6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-
benzoil)-isoquinolin-4-carbonil]-amino}-acético,

[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-carbonil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona,

15 Amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico,

(4-Hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-
metoxi-fenil)-metanona,

20 (6,7-Dimetoxi-4-metoximetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-
fenil)-metanona,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-
benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-
benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

25 Ácido 1-(3-butirilamino-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(2,6-difluoro-3-isopropoxi-benzoil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

5 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-acetamida,

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

10 C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona,

15 Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico,

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-nicotinamida,

20 Ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético,

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Clorhidrato del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

25 C,C,C-Trifluoro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

5 Ácido 1-{3-[(benzil-metil-carbamoil)-metoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-{3-[2-(4-benzil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

10 Ácido 1-(3-carboximetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida,

[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico,

15 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-2-piridin-3-il-acetamida,

[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 3H-imidazol-4-carboxílico,

20 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-isonicotinamida,

[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico,

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

25 [1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico,

Ácido [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético,

Ácido 1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,

N-[1-(2-Fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

5 Ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido [1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-il]-acético,

10 Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-il]-propiónico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-
propil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-[3-(isopropilcarbamoil-metoxi)-benzoil]-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-
etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-[3-[(etil-metil-carbamoil)-metoxi]-benzoil]-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

20 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-
il)-etoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-isobutoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-
4-carboxílico,

Ácido 1-[3-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

25 Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
carboxílico,

2-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
ilmetil]-[1,2,4]oxadiazolidin-3,5-diona,

3-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona,

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico,

5 Ácido 1-(2,6-difluoro-3-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-isoquinolin-1-il]- (2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona,

10 Ácido 7-butoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6-butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Clorhidrato del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

20 Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido [1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético,

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

25 (3-Etoxi-fenil)-(4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-metanona,

(3-Etoxi-fenil)-(4-[2-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-metanona,

[6,7-Dimetoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona,

[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona,

5 [6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil)-metanona,

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-isopropoxi-fenil)-metanona,

10 N-[1-(3-sec-Butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,

(6,7-Dimetoxi-4-pirrolidin-1-ilmetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona,

N-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acetamida,

15 Éster de metilo del ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-carbámico,

C-Cloro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

20 [1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico, y

[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico,
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 Otros compuestos particularmente preferidos tal como se ha definido anteriormente son aquellos seleccionados de entre el grupo formado por:

Ácido 1-(2,6-difluoro-3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

5 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-acetamida,

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

10 C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona,

15 Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico,

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-nicotinamida,

20 Ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético, y

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

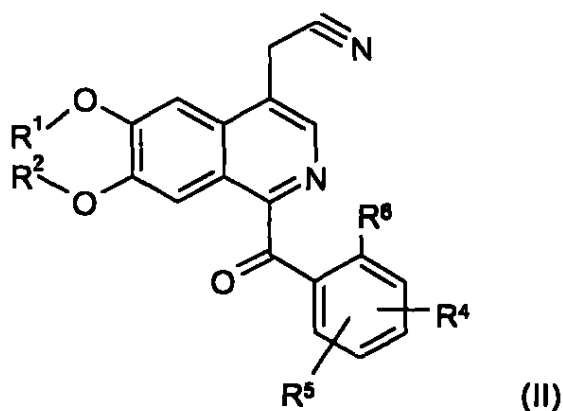
y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 Particularmente preferido es el compuesto ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

También es particularmente preferido el compuesto C,C,C-Trifluoro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

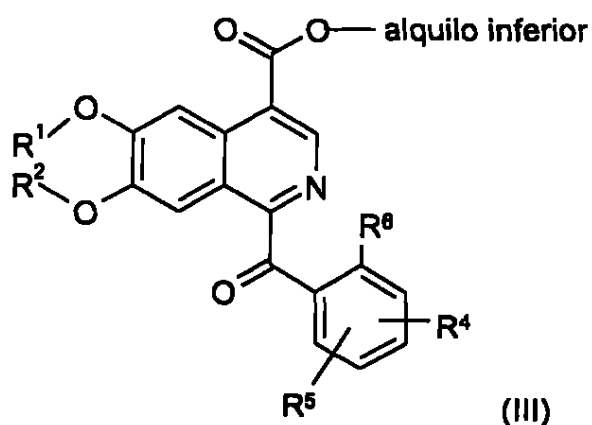
5 Otro objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la manufactura de compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, cuyo proceso comprende

a) convertir el grupo $-C\equiv N$ en un compuesto de fórmula
10 (II)



en un grupo $COOH$; o

b) convertir un grupo COO -alquilo inferior en un
20 compuesto de fórmula (III)



25

en un grupo COOH,

donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se ha definido anteriormente.

Dicha conversión puede llevarse a cabo por métodos bien conocidos por la persona experta en la materia. Por ejemplo, un grupo $-C\equiv N$ en un compuesto de fórmula (II) puede ser convertido a un grupo COOH haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con una solución acuosa de NaOH. Posteriormente, la mezcla de reacción puede ser tratada con HCl. Un grupo $-COO-$ alquilo inferior en un compuesto de fórmula (III) puede ser convertido a un grupo COOH por reacción con una solución acuosa de NaOH. Posteriormente, la mezcla de reacción puede ser tratada con HCl.

La presente invención también se refiere a compuestos tal como se ha definido anteriormente, cuando son preparados por un procedimiento tal como se ha definido anteriormente.

En la medida en que su preparación no está descrita en los ejemplos, los compuestos de fórmula (I) así como los productos intermedios pueden ser preparados de acuerdo a métodos análogos o de acuerdo a métodos descritos anteriormente, más abajo y en los ejemplos. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, son conocidos en el estado de la técnica o pueden ser preparados por métodos análogos.

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son compuestos activos e inhiben la GFAT. Pueden ser usados por lo tanto para el tratamiento y/o prevención de

enfermedades asociadas con GFAT, particularmente diabetes tipo II.

La invención por lo tanto también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se ha definido anteriormente y un excipiente y/o adyuvante. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula I, o una sal o éster suyo farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención asimismo incluye compuestos como se ha descrito anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la GFAT, particularmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes tipo II.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con la GFAT, particularmente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes tipo II, cuyo método comprende administrar un compuesto tal como se ha definido anteriormente a un ser humano o animal.

La invención también incluye el uso de compuestos tal como se ha definido anteriormente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están

asociadas con la GFAT, particularmente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes tipo II.

La invención también se refiere al uso de compuestos tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de
5 medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profilactico de enfermedades que están asociadas con la GFAT, particularmente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes tipo II. Dichos medicamentos comprenden un compuesto tal como se ha descrito
10 anteriormente.

La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro del estado de la técnica. La invención por lo tanto se refiere al tratamiento de la diabetes tipo II en un paciente necesitado de dicho tratamiento, que comprende
15 administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en una cantidad de desde alrededor de 10 mg a alrededor de 1,000 mg por día.

La cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un
20 compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede ser determinada de una forma conocida en el estado de la técnica. Dicha dosis será ajustada a los requerimientos individuales en cada caso particular incluyendo el(los) compuesto(s) específico(s) que
25 sea(n) administrado(s), la ruta de administración, la condición que sea tratada, así como el paciente que sea tratado. En general, en el caso de administración oral o parenteral a humanos adultos que pesen aproximadamente 70 Kg,

un dosis diaria de alrededor de 10 mg a alrededor de 1,000 mg por día debería ser apropiada, a pesar de que el límite superior puede ser excedido cuando sea indicado. La dosis diaria puede ser administrada como una dosis única o en dosis
5 divididas o, durante la administración parenteral, puede ser administrada como una infusión continua.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina duras o blandas,
10 soluciones, emulsiones o suspensiones. También pueden ser administradas rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención
15 que comprenden compuestos de fórmula I, y/o sus sales o ésteres, pueden ser manufacturadas de una forma conocida en el estado de la técnica, por ejemplo mediante procesos de mezclado convencional, encapsulado, disolución, granulado, emulsionado, atrapado, elaboración de grageas o liofilizado.
20 Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser formuladas con excipientes terapéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos. Lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales pueden ser usados como dichos excipientes para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y
25 cápsulas de gelatina duras. Los excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blandas incluyen aceites vegetales, ceras y grasas. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, generalmente no se requieren excipientes en el caso

de cápsulas de gelatina blandas. En este caso, el excipiente farmacéuticamente aceptable se considera que es la cápsula de gelatina blanda. Excipientes adecuados para la manufactura de soluciones y jarabes son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Excipientes adecuados para las inyecciones son agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, fosfolípidos y tensoactivos. Excipientes adecuados para supositorios son aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos.

10 Las preparaciones farmacéuticas pueden también contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humidificantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, 15 tampones, agentes recubridores o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, incluyendo ingredientes activos adicionales distintos de aquellos de la fórmula I.

Procedimientos sintéticos

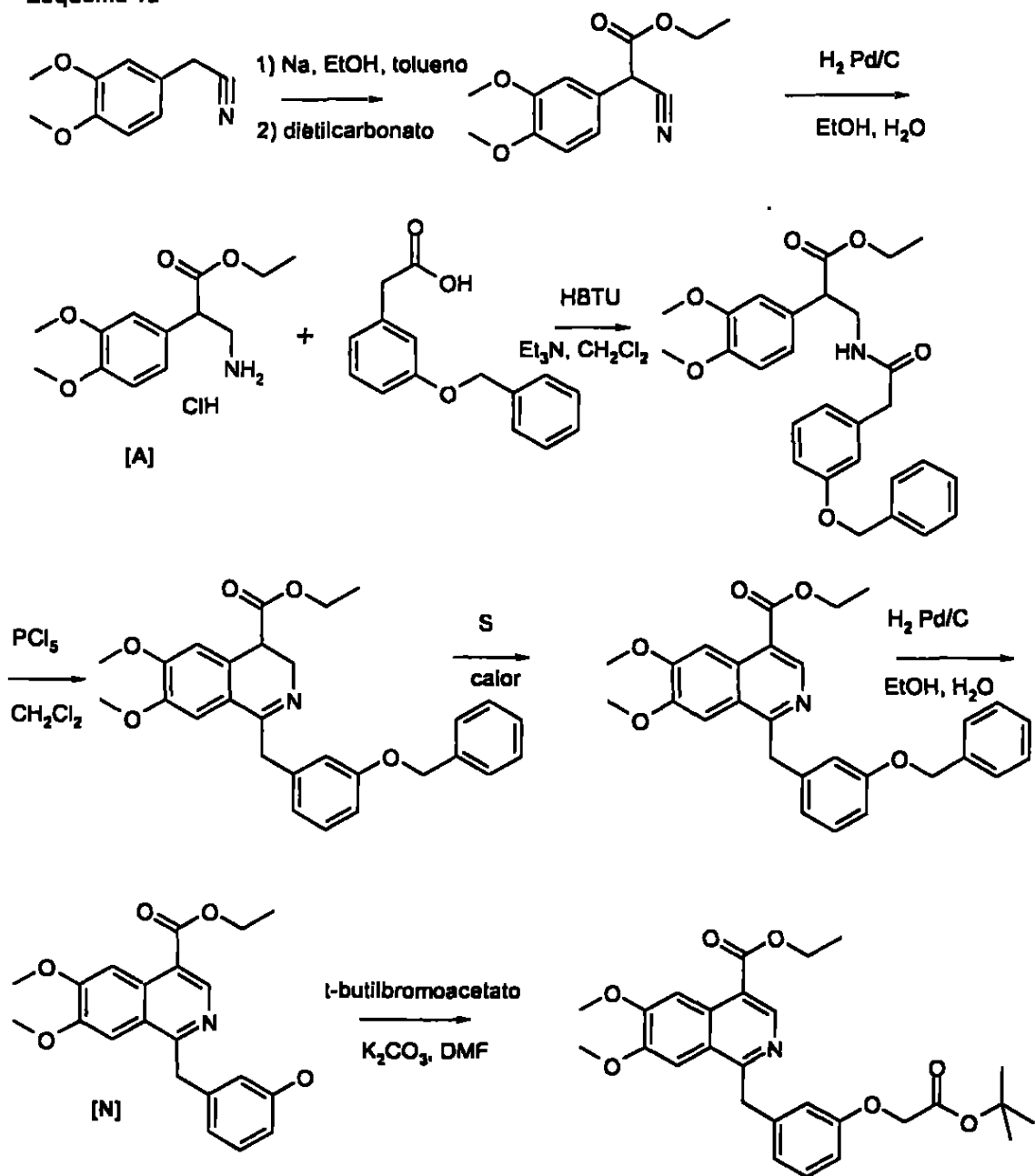
20 Los análogos de isoquinolina fueron generalmente preparados por cualquiera de estas tres rutas. La clásica Bischler-Napieralski (como en el Esquema 1a hasta el Esquema 31, Esquema 37 y 45) o una modificación de la química de Pomeranz-Fritsch (como en el Esquema 32 hasta el Esquema 35) 25 fueron usados para preparar los análogos de anillo de C/R⁴ o anillo de C/R¹, R², respectivamente. La acilación catalizada de N,N'-dimetil-imidazolio de 1-bromo-isoquinolinas (como en el Esquema 36, 38, 39 y 47) fue utilizada para preparar una

///

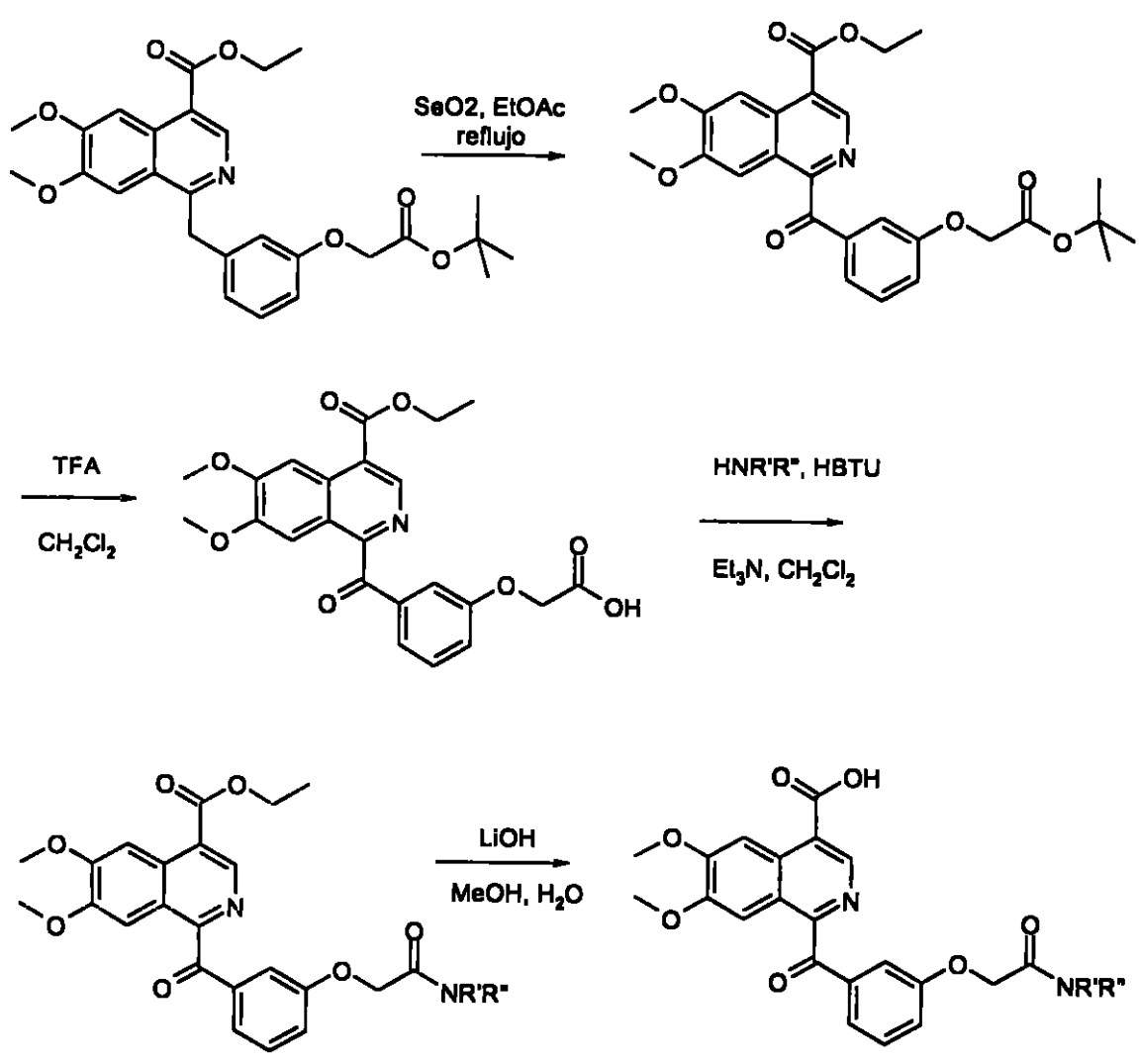
serie de análogos de anillos de C (aroil). Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o prepararse a partir de la información proporcionada.

118

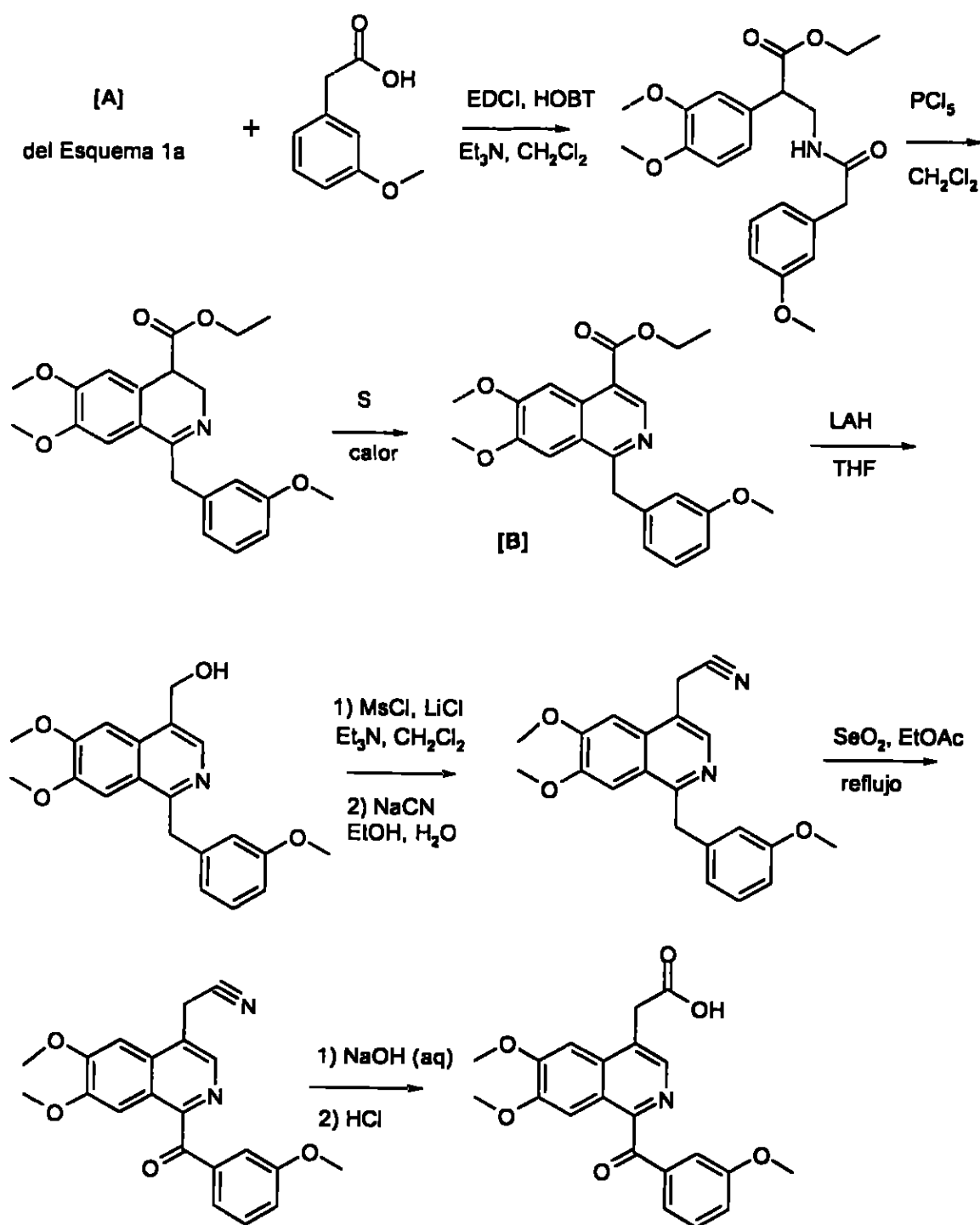
Esquema 1a



Esquema 1b

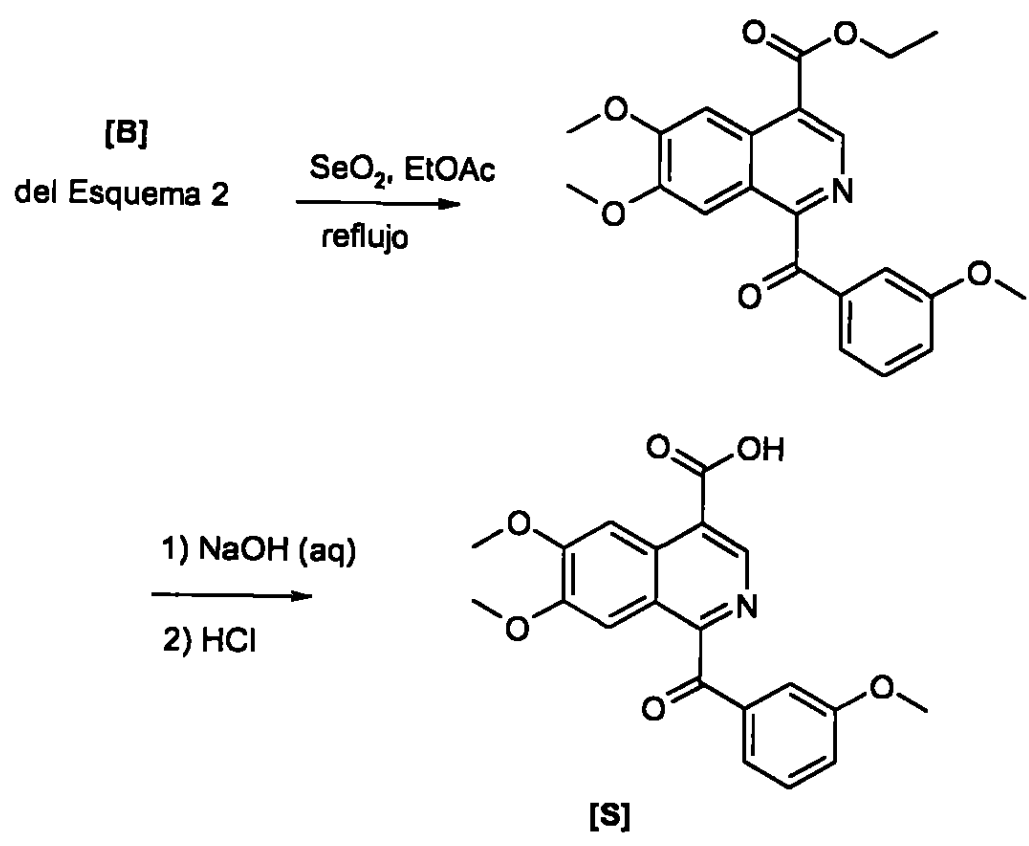


Esquema 2

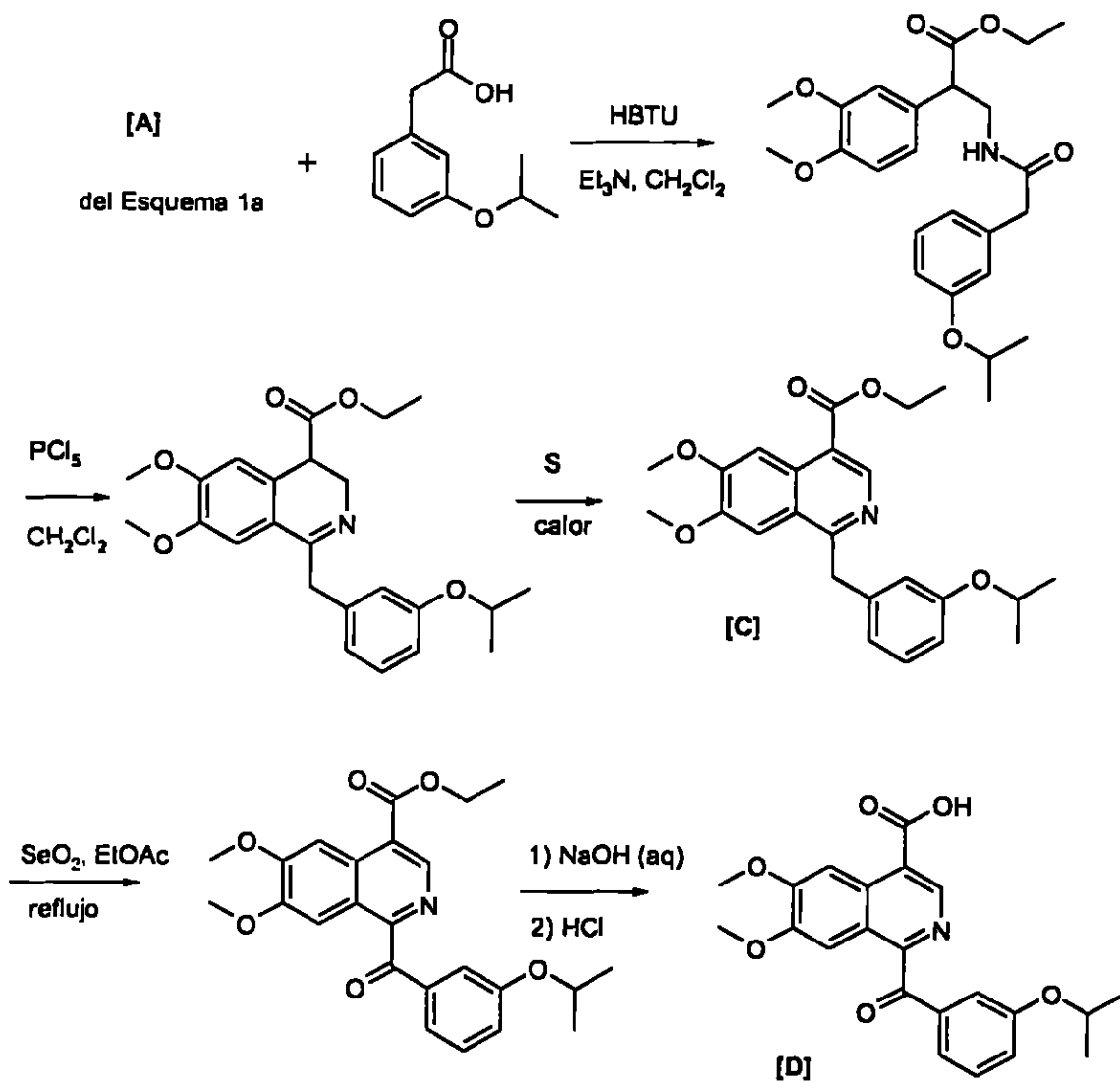


115

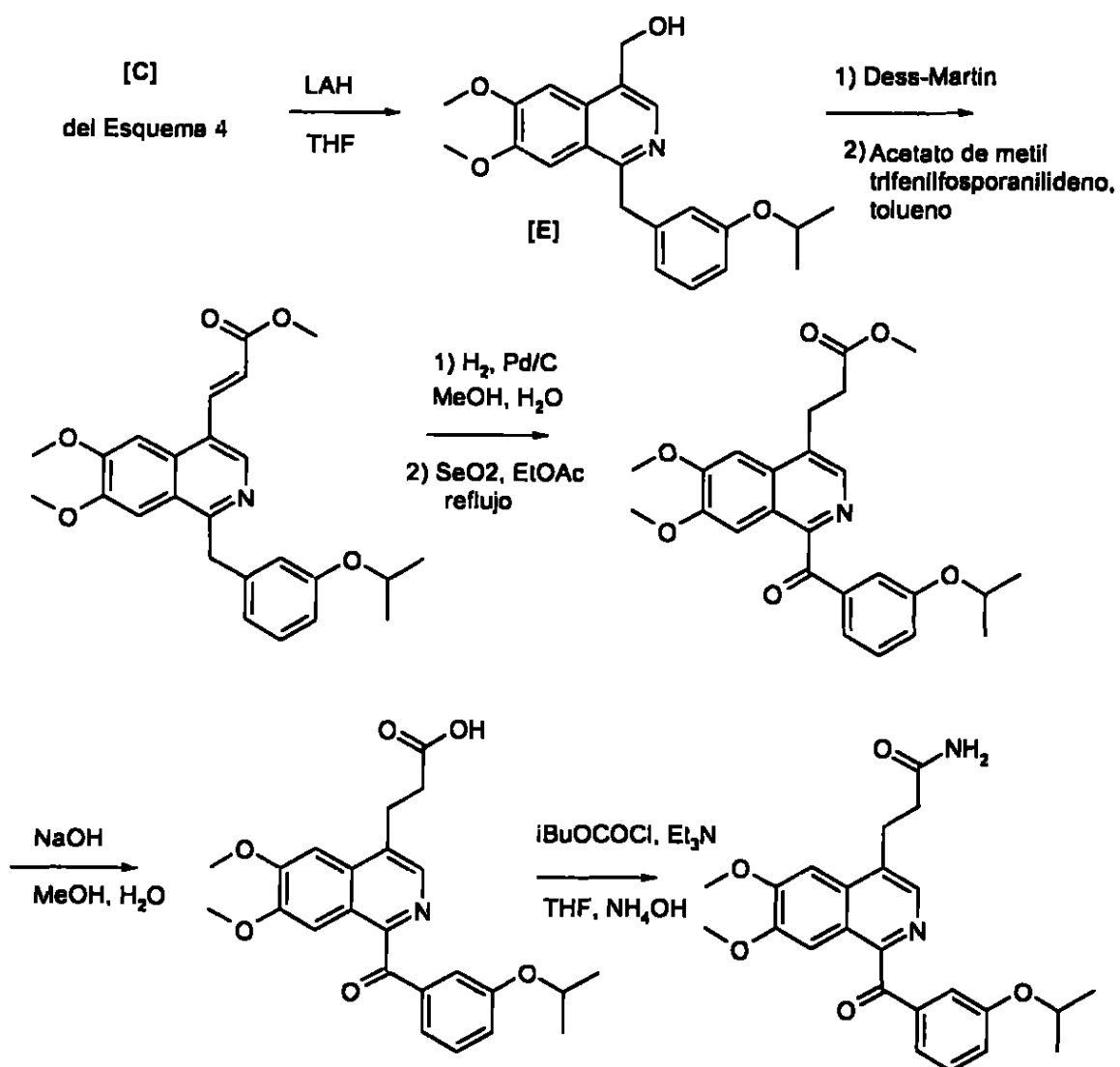
Esquema 3



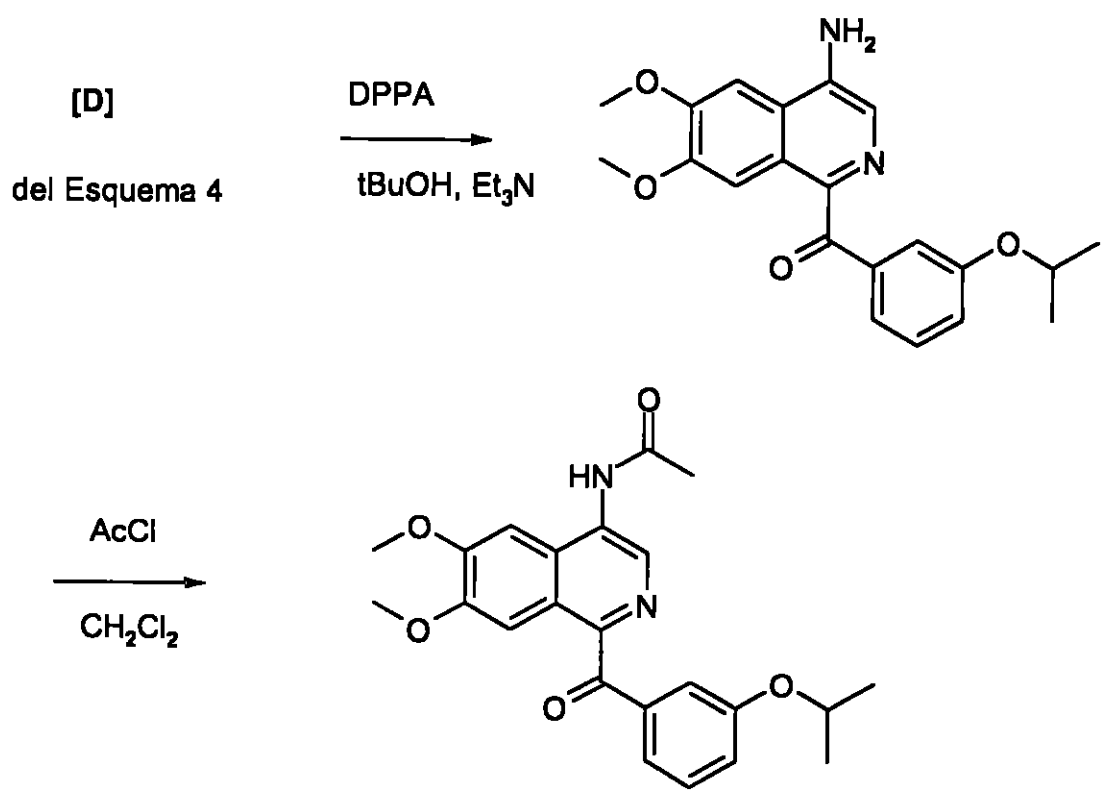
Esquema 4



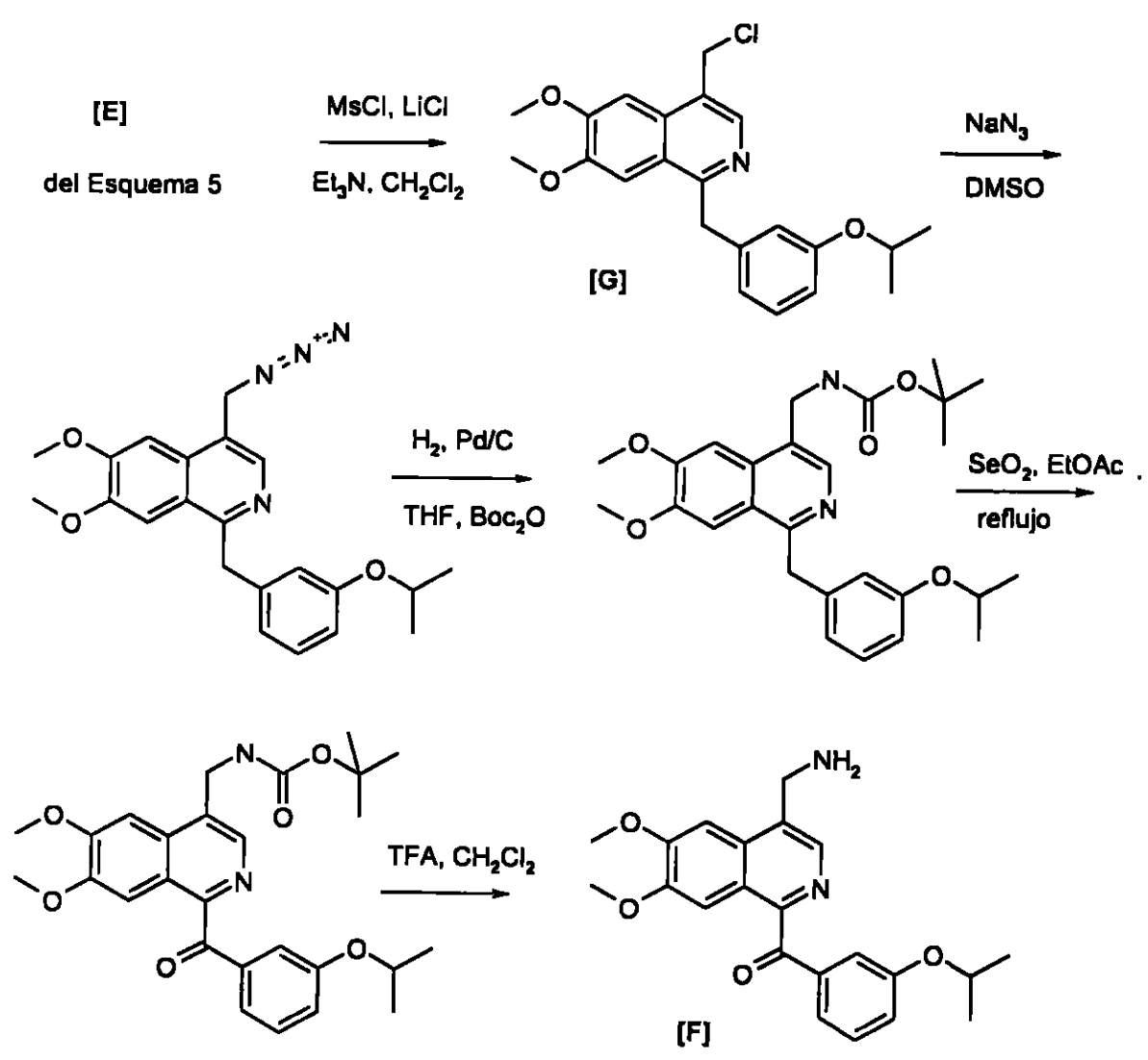
Esquema 5



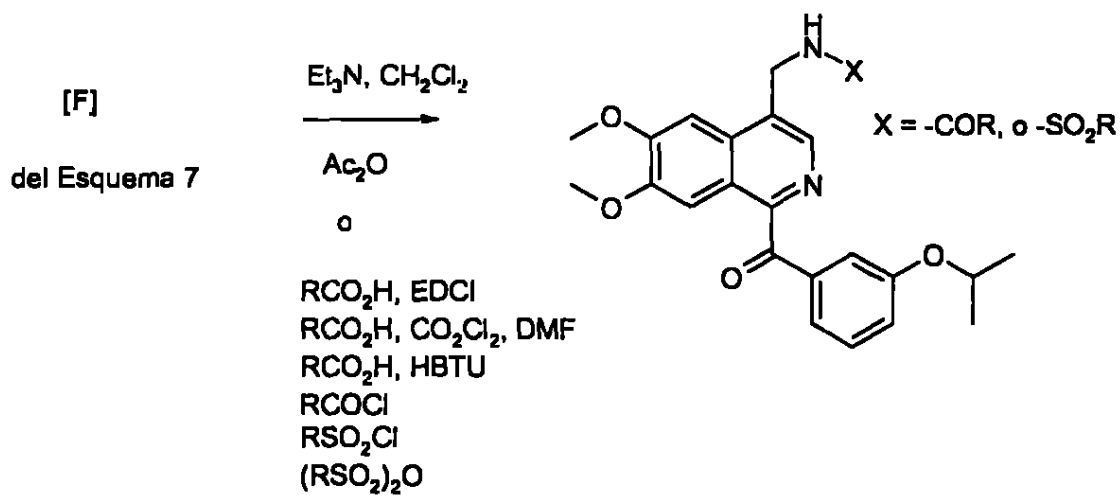
Esquema 6



Esquema 7

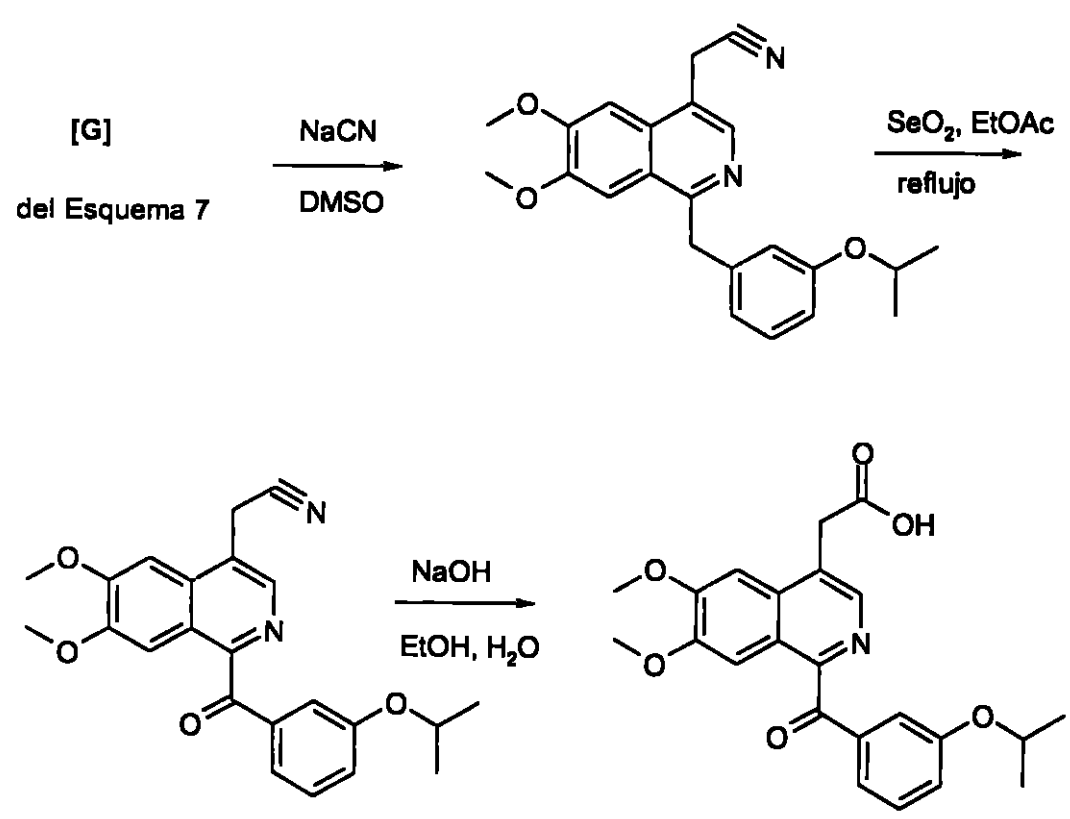


Esquema 8



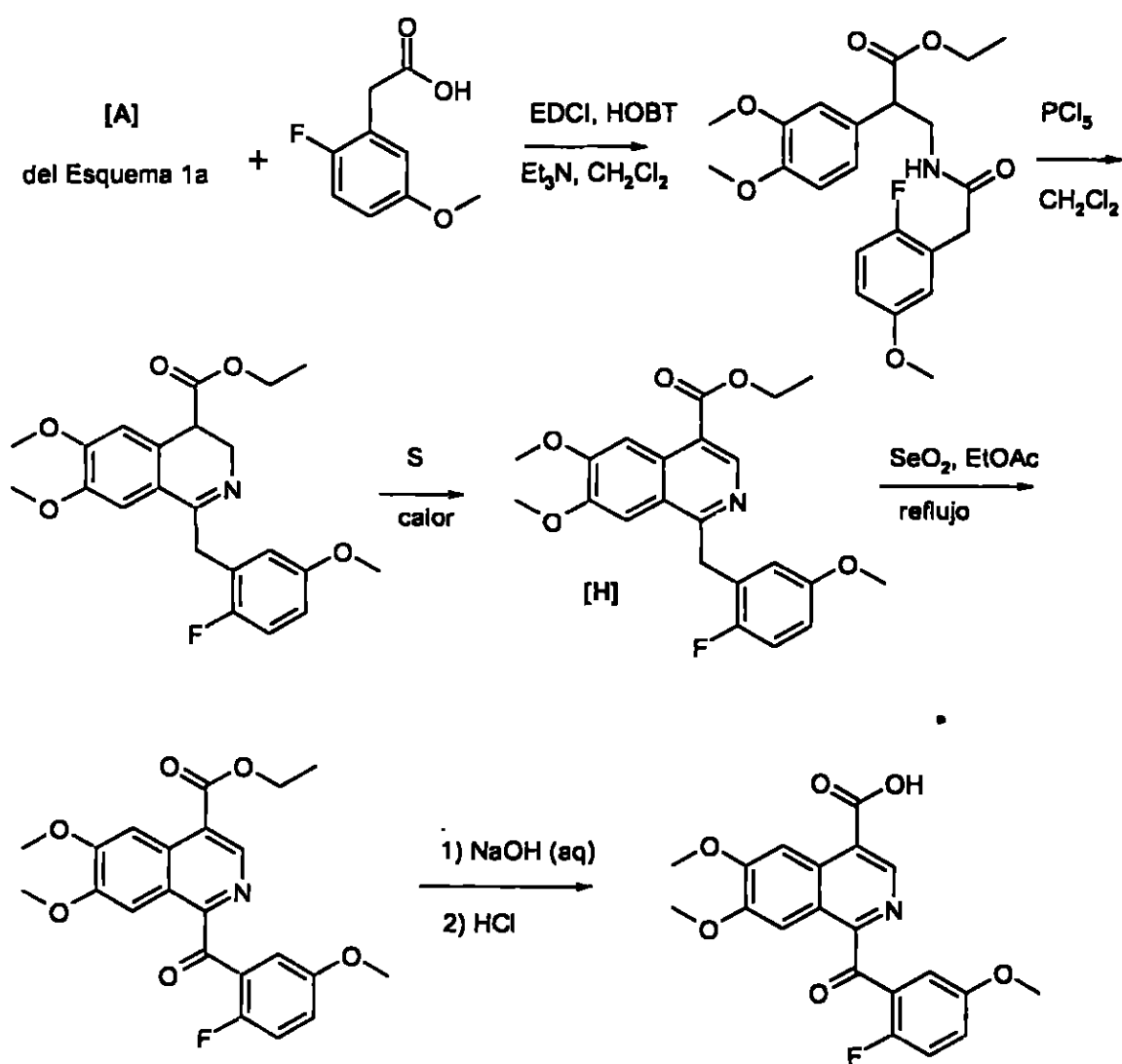
121

Esquema 9

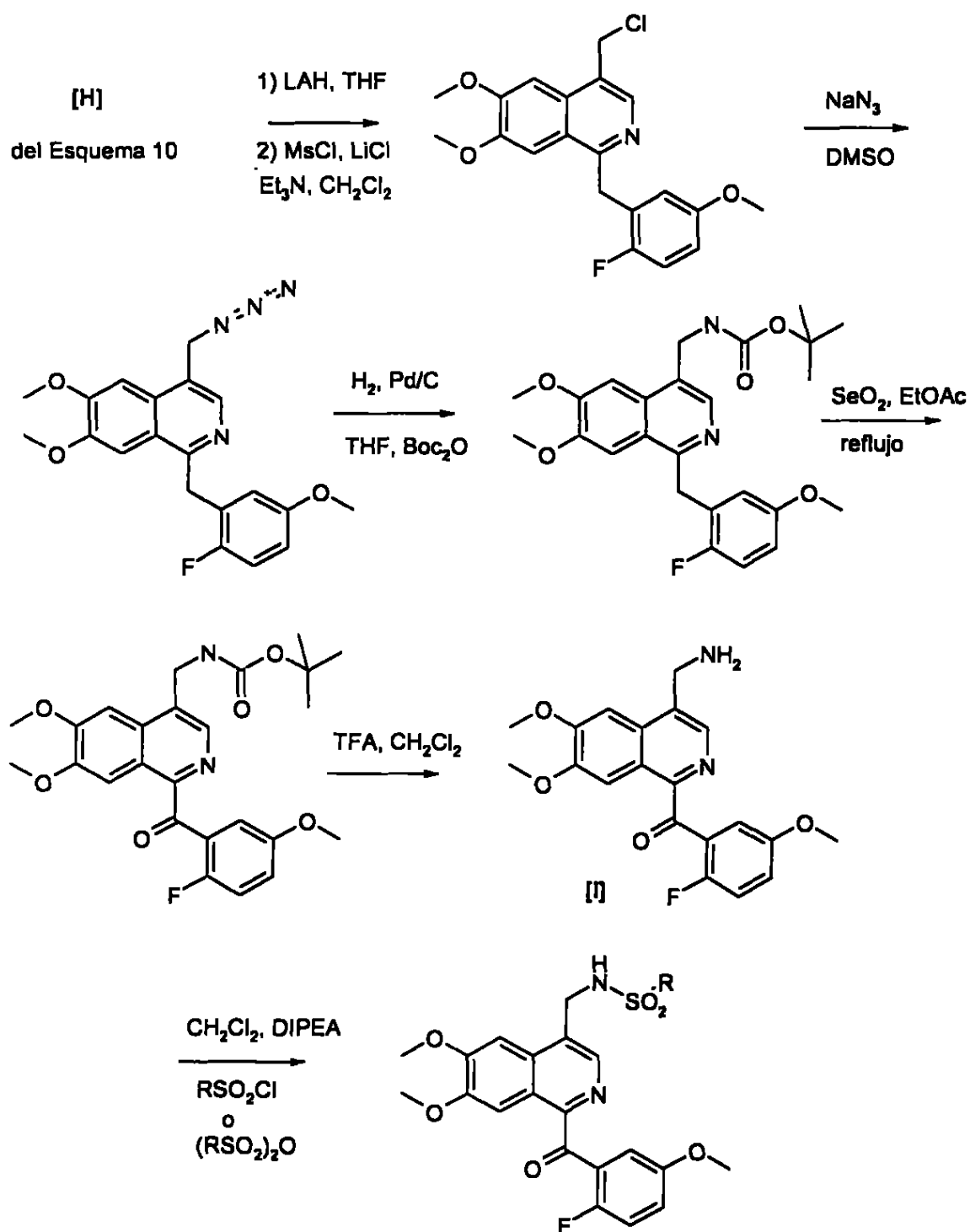


128

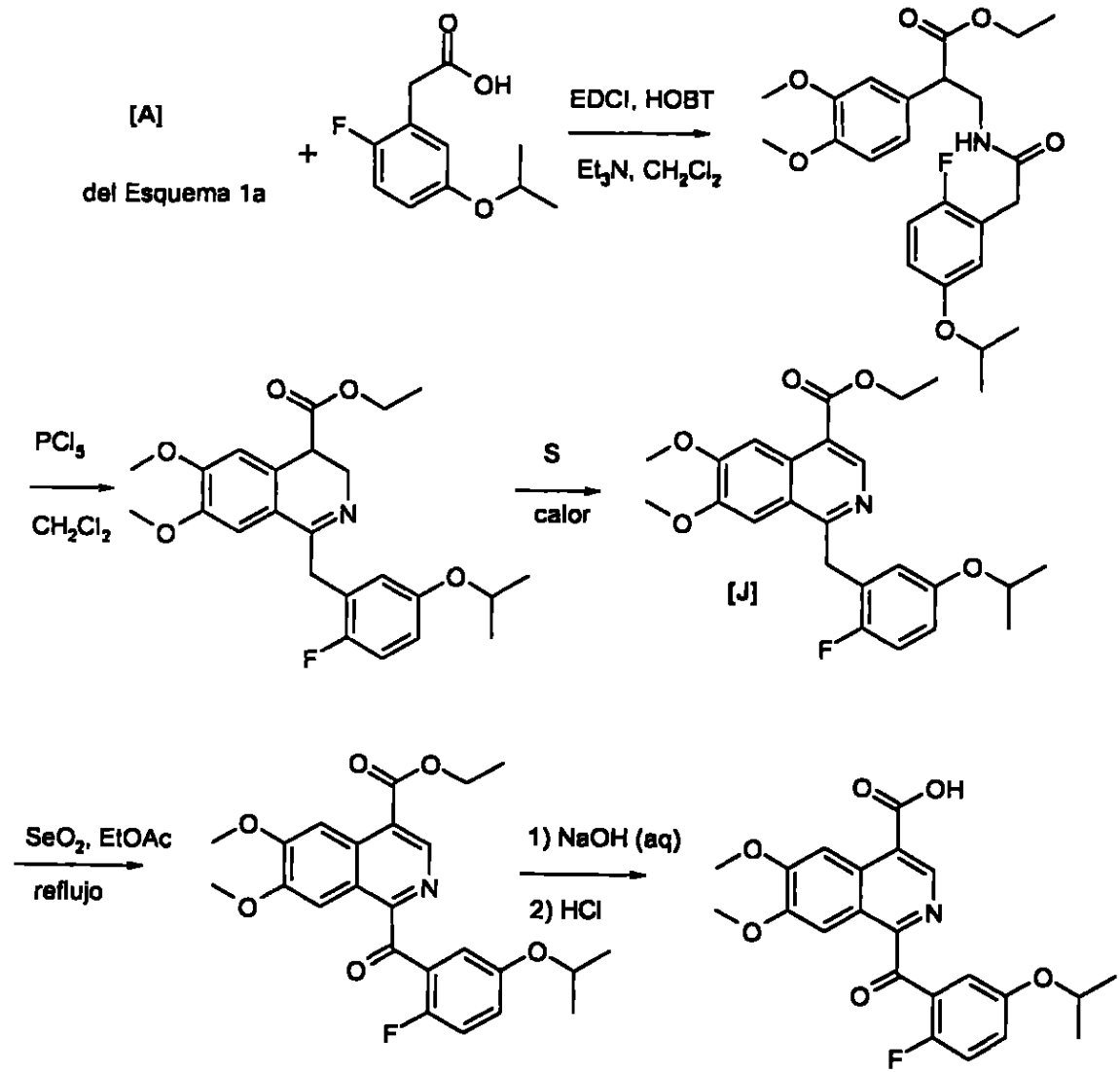
Esquema 10



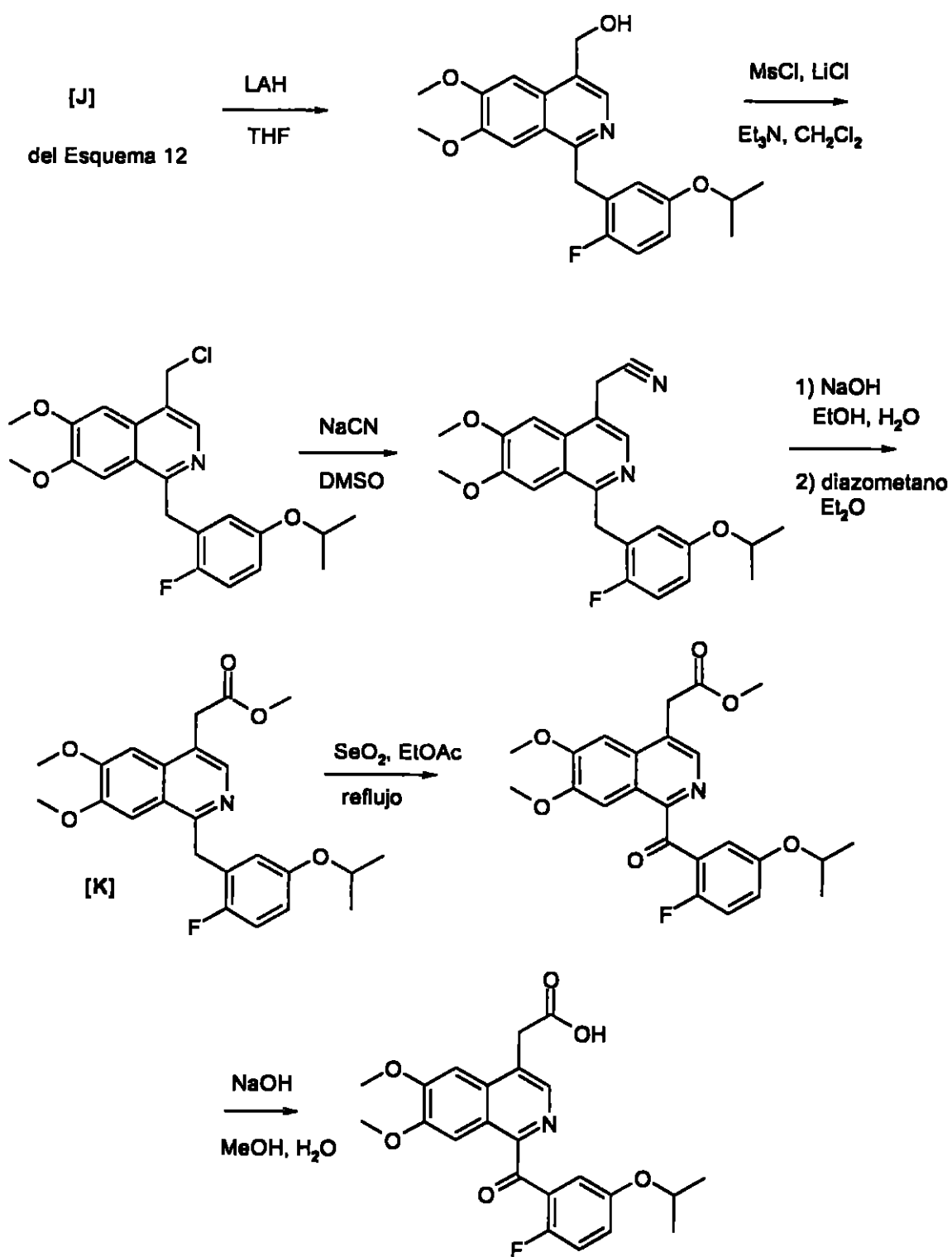
Esquema 11



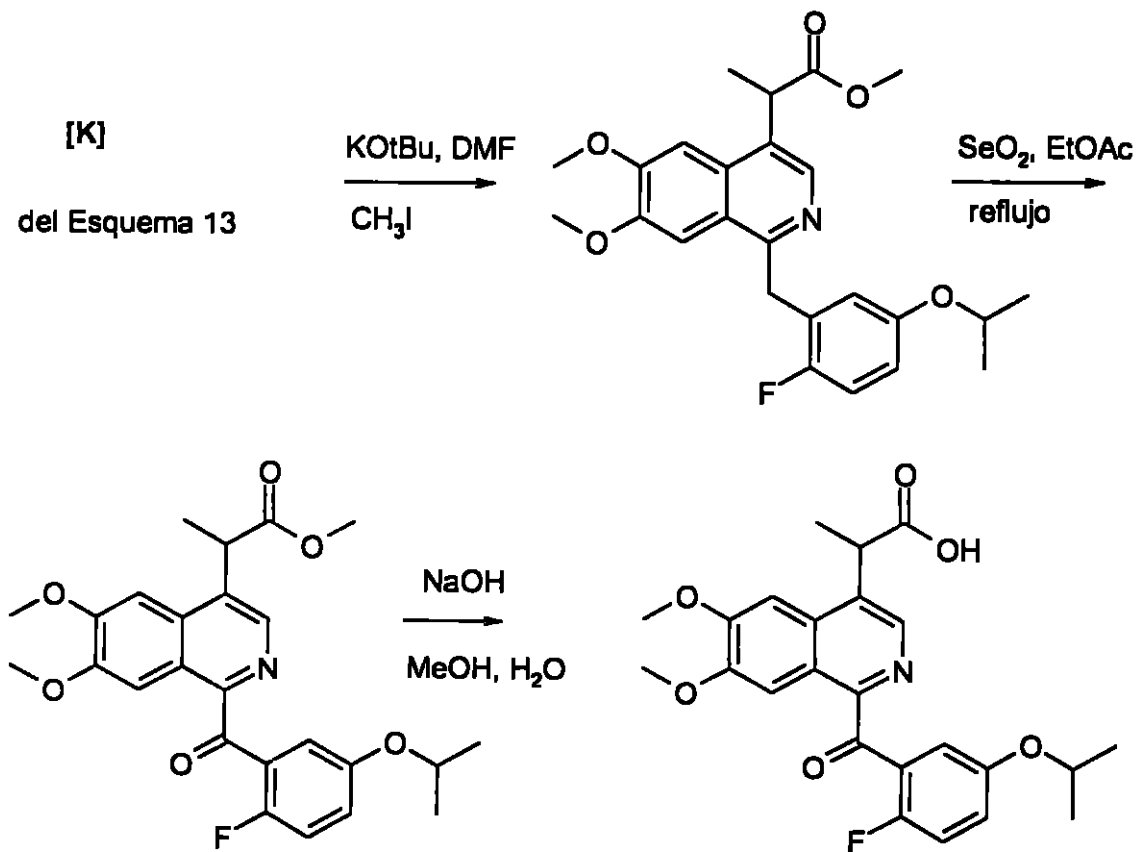
Esquema 12



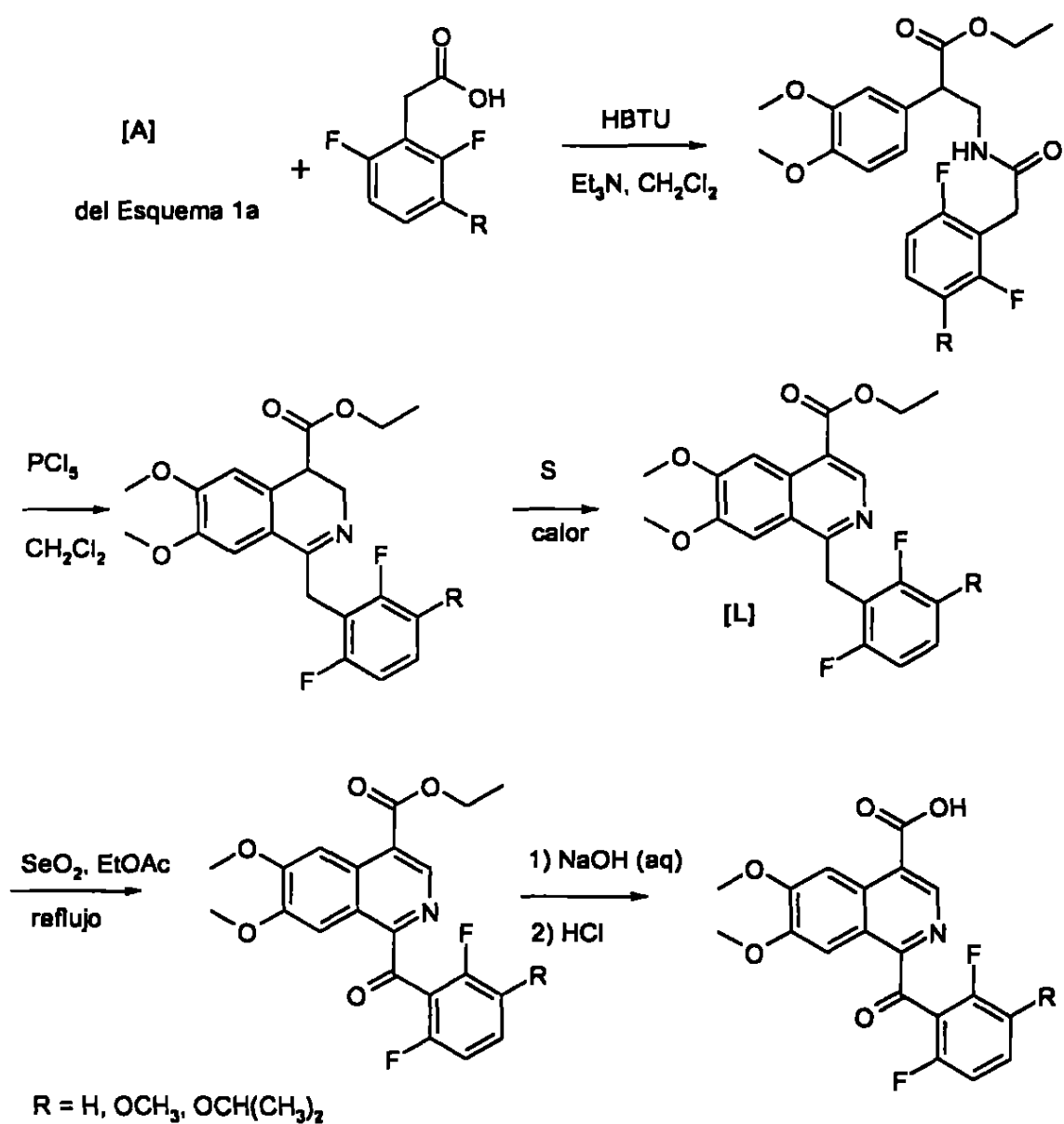
Esquema 13



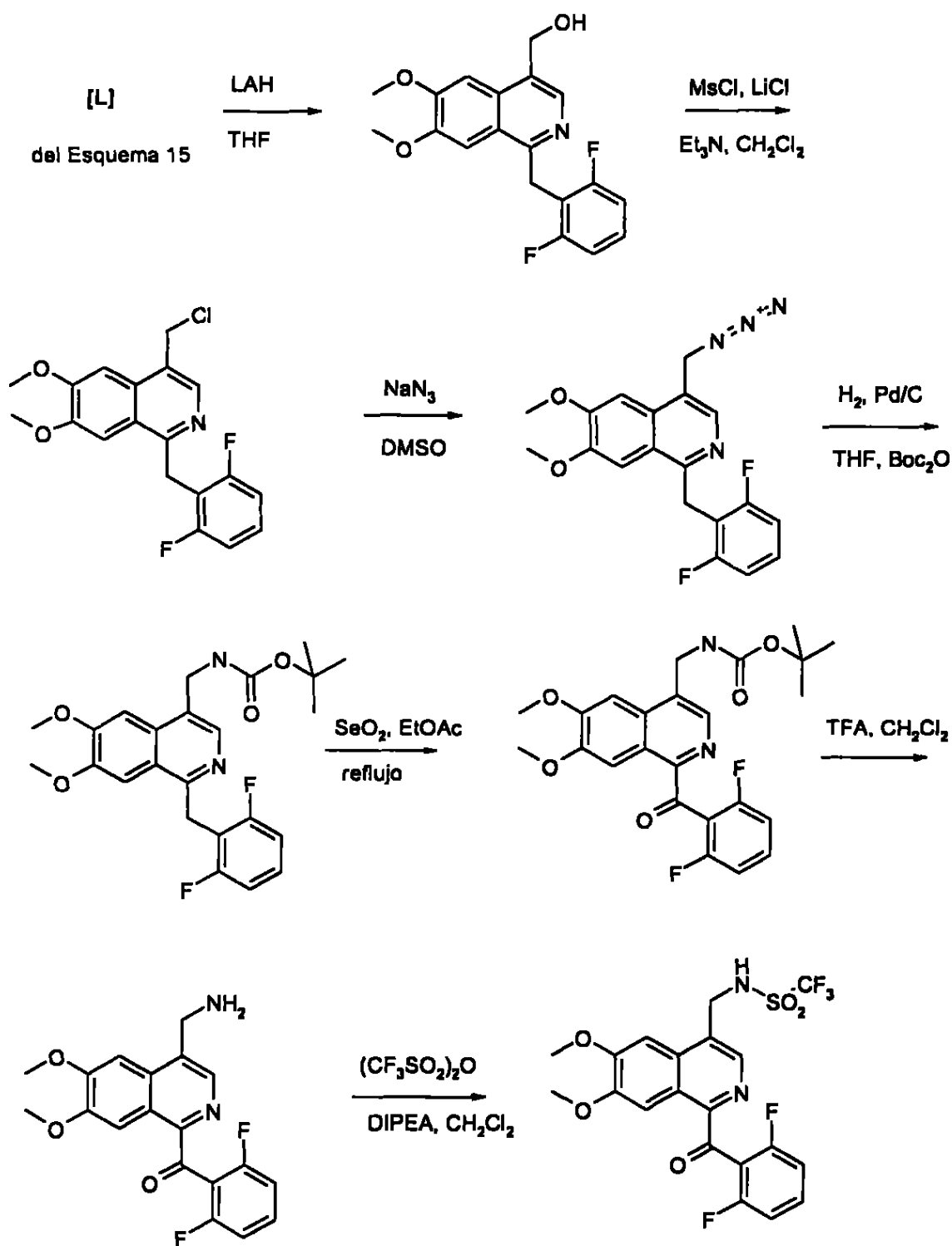
Esquema 14



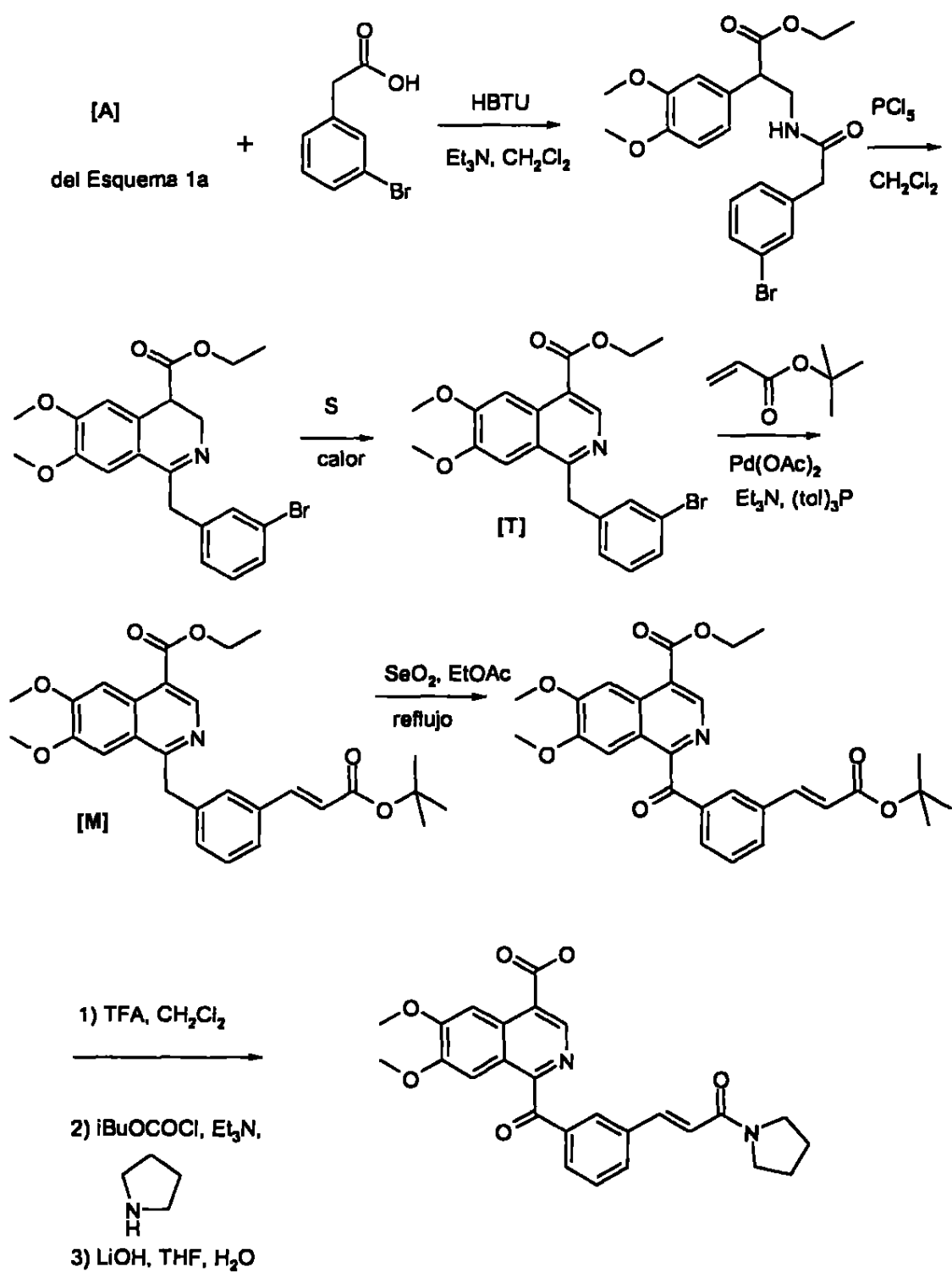
Esquema 15



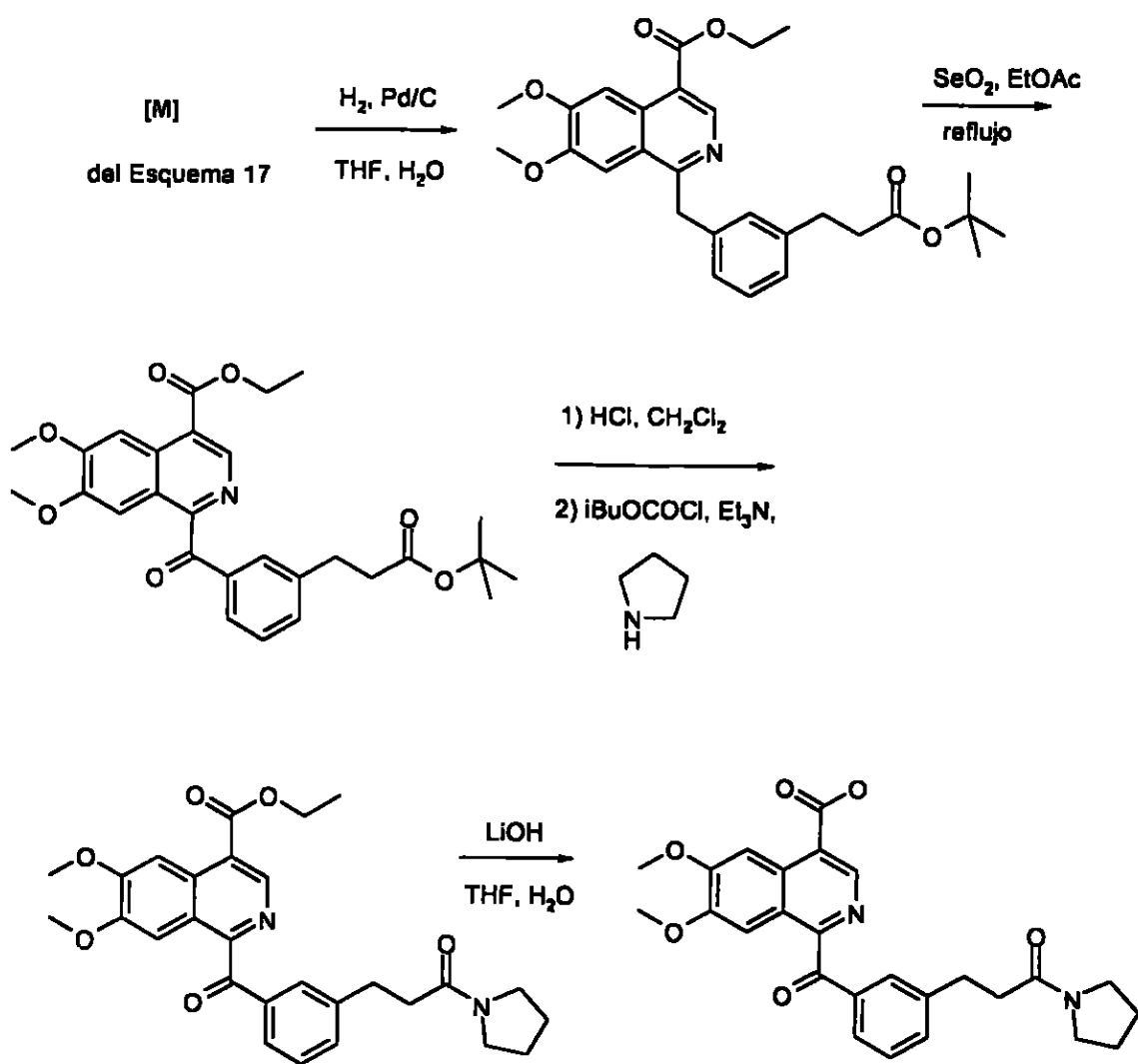
Esquema 16



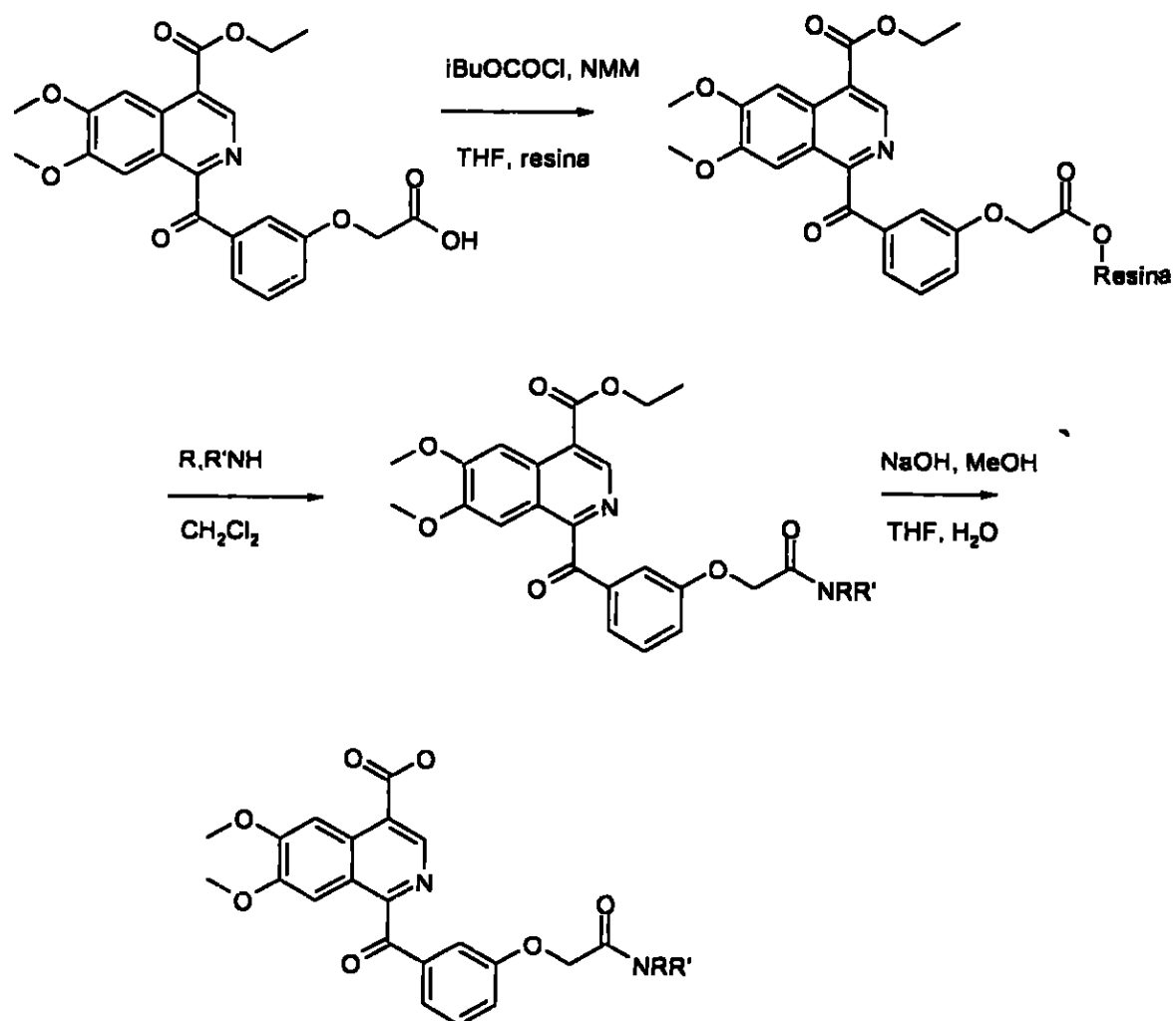
Esquema 17



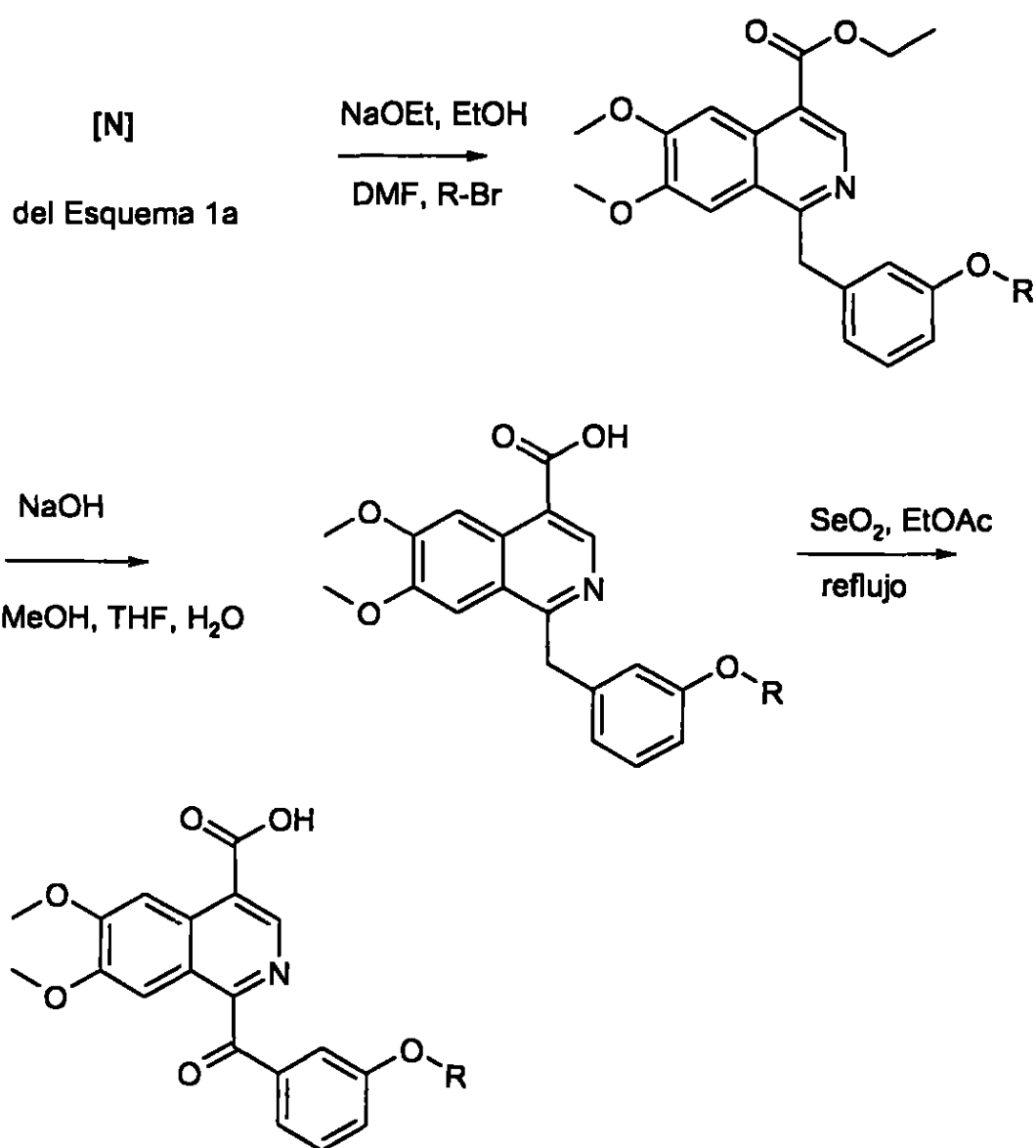
Esquema 18



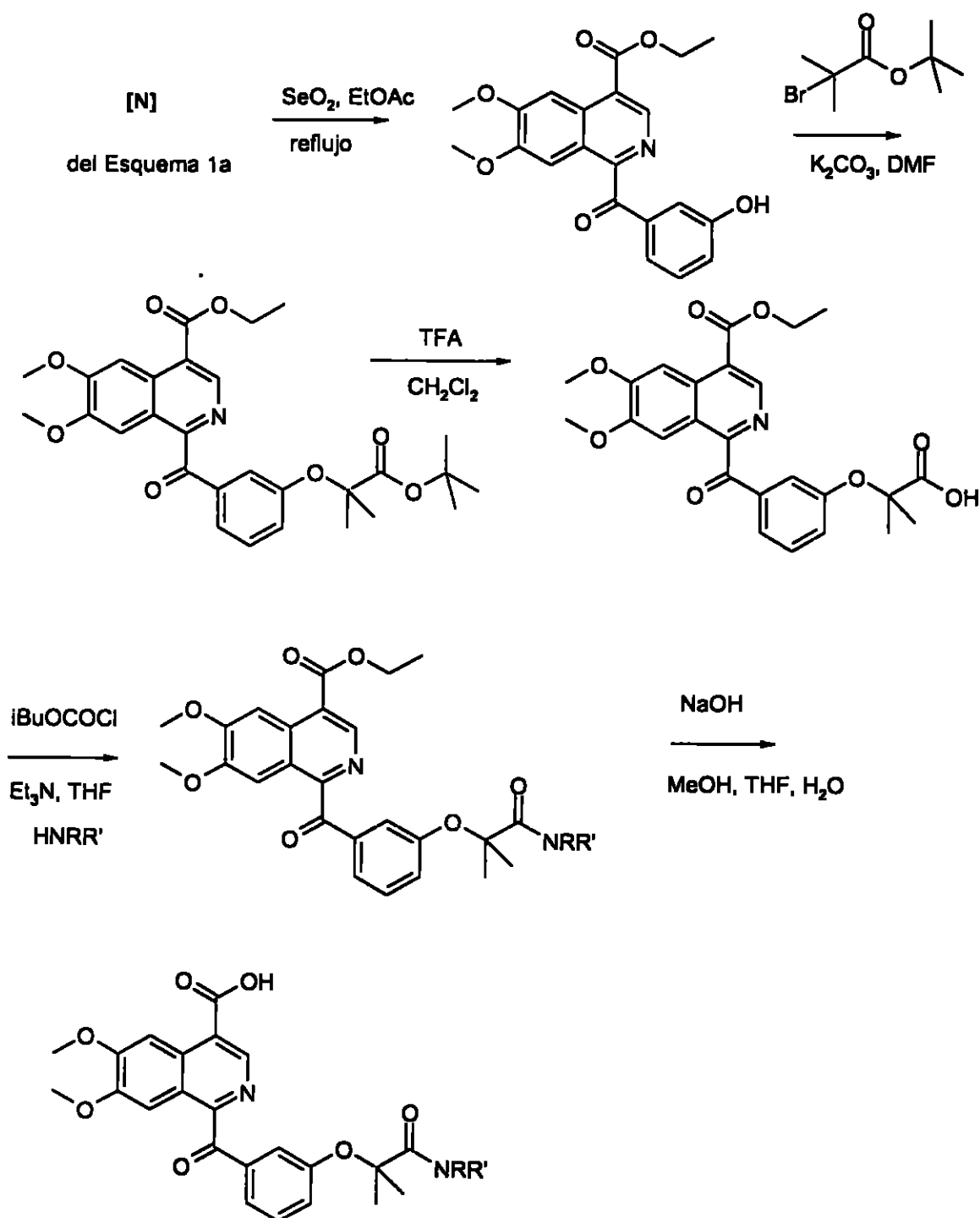
Esquema 19



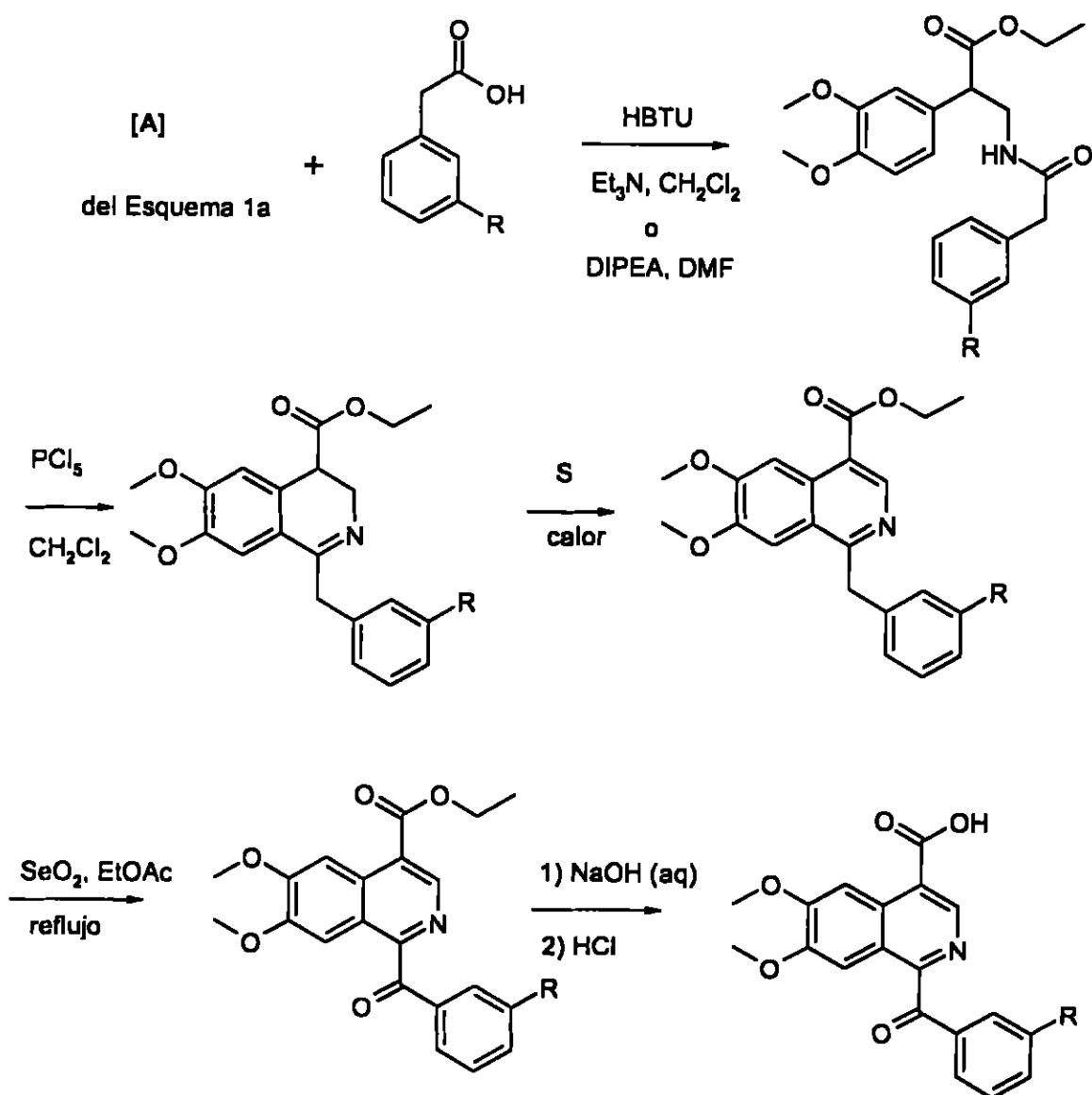
Esquema 20



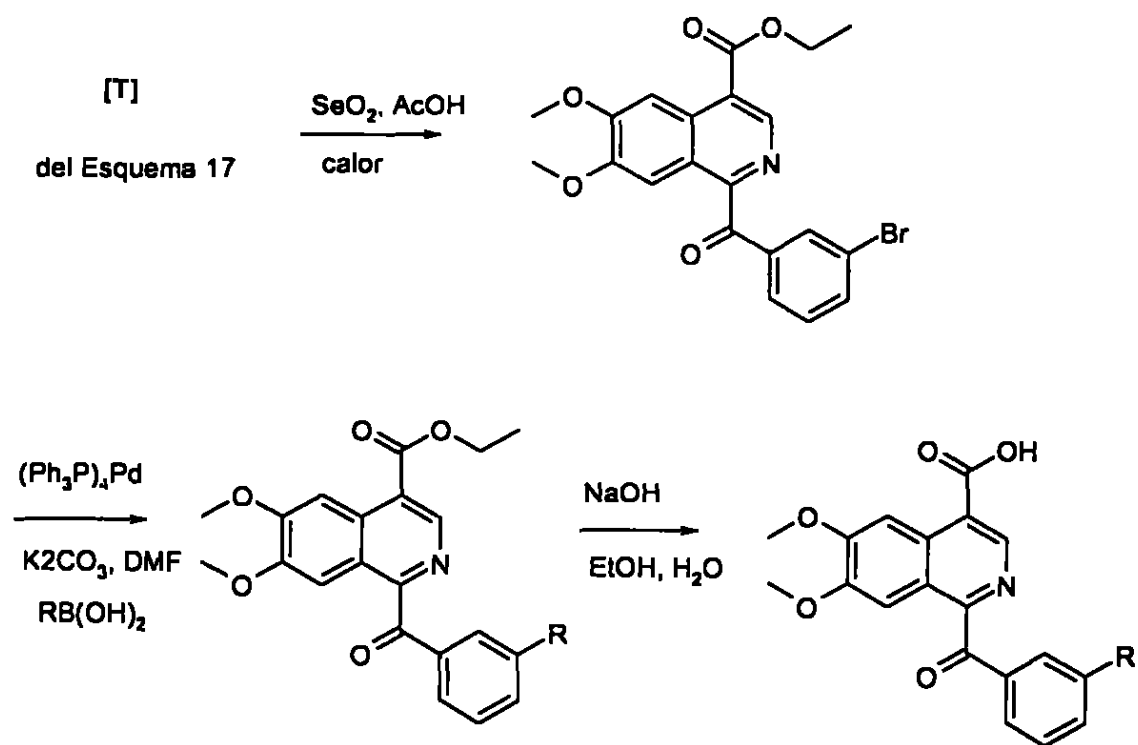
Esquema 21



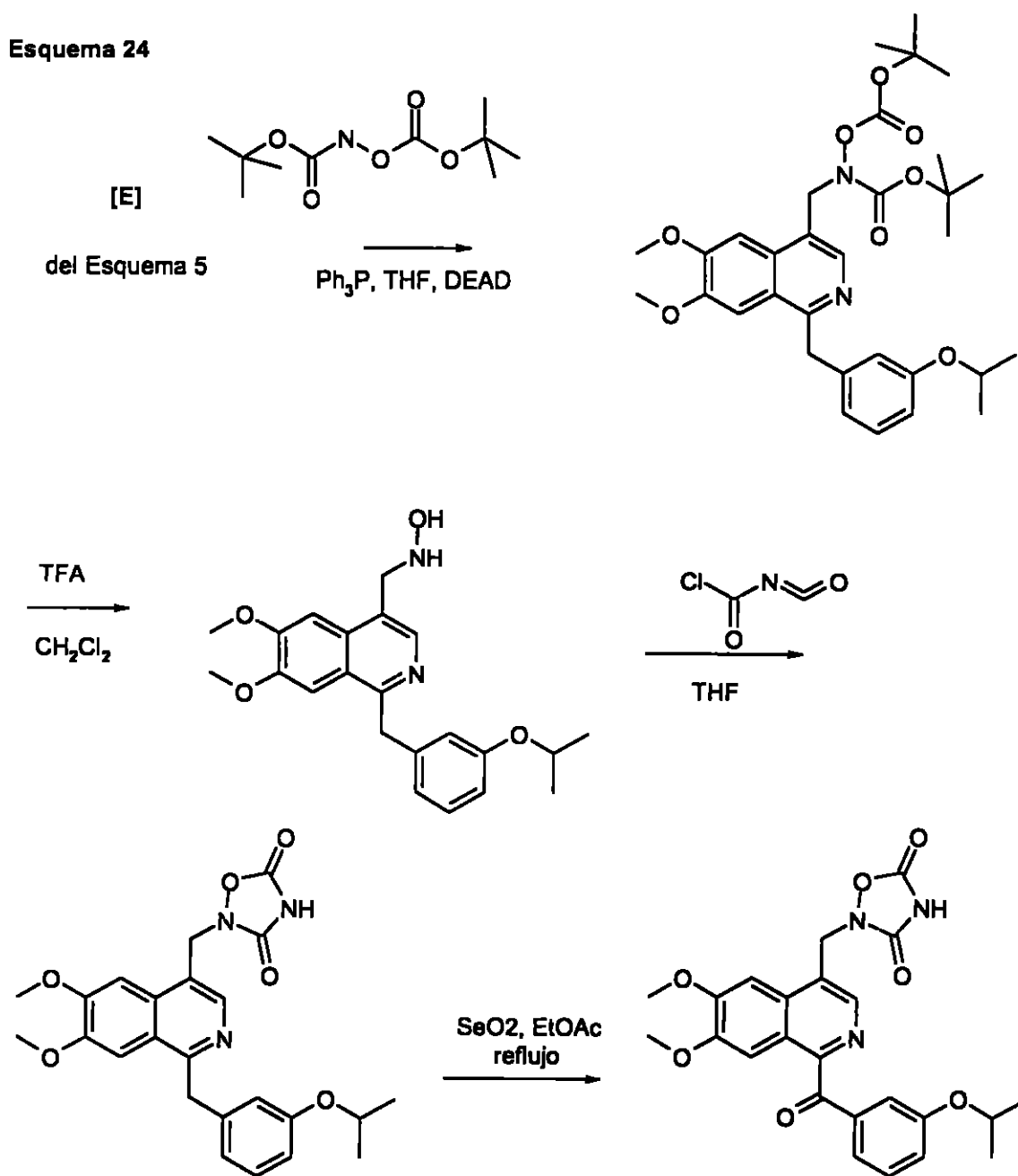
Esquema 22



Esquema 23



Esquema 24

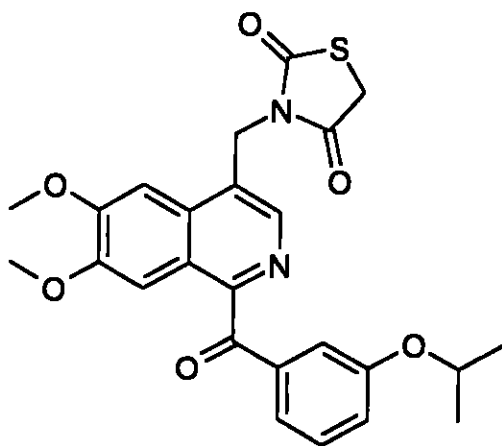
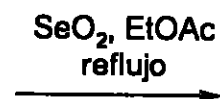
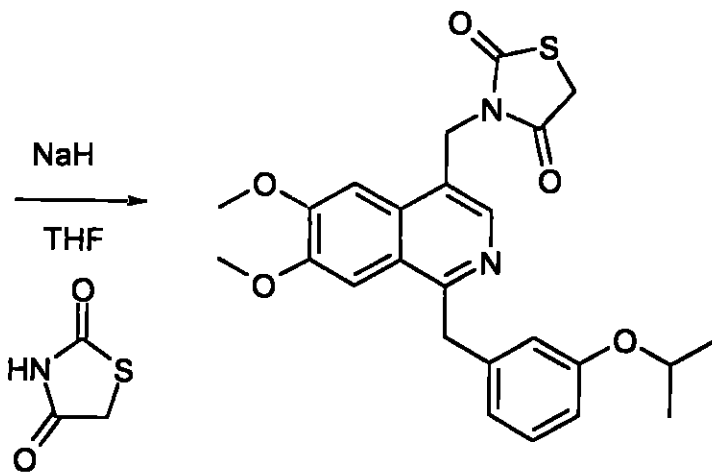
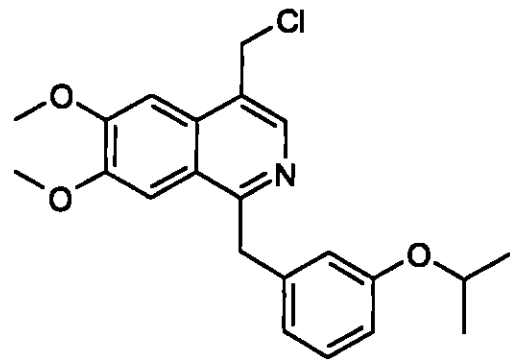
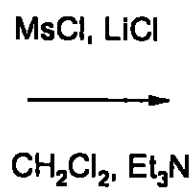


137

74

Esquema 25

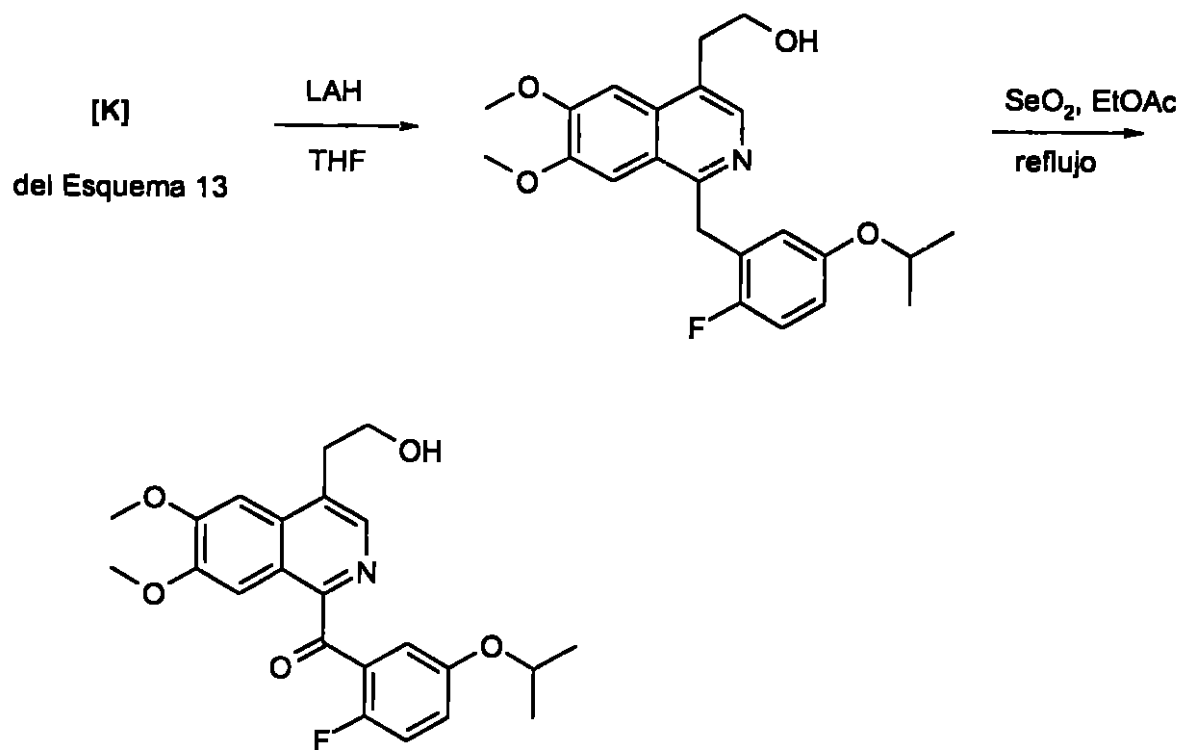
[E]
del Esquema 5



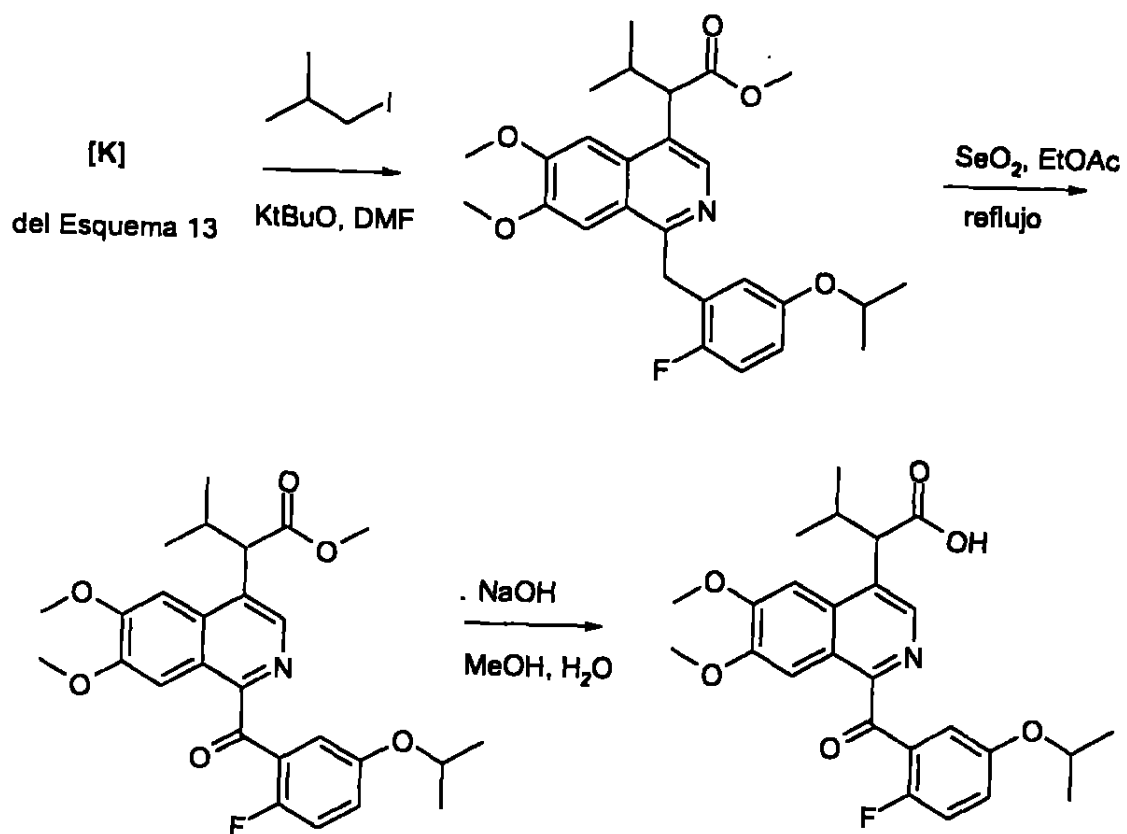
8

141

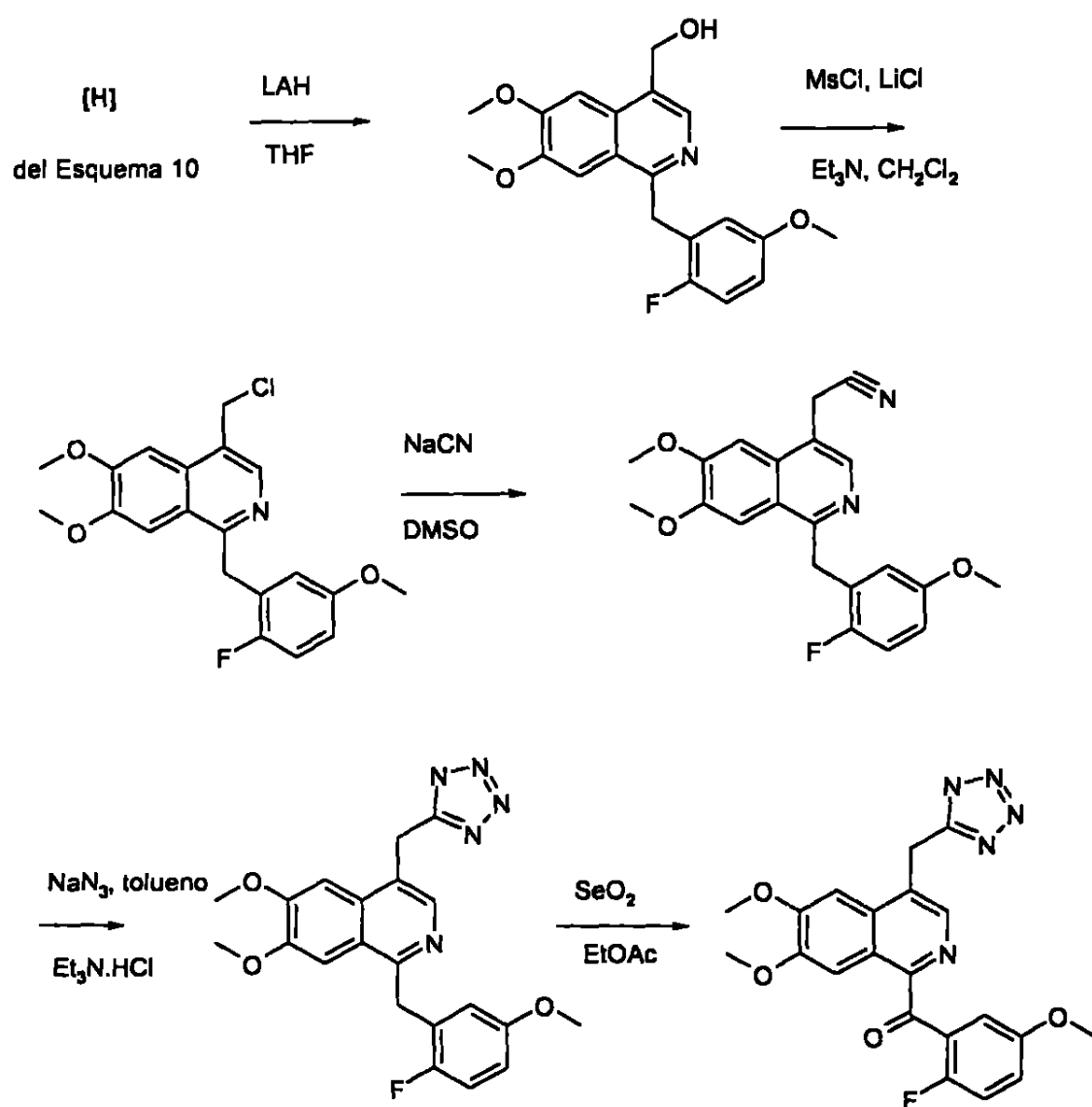
Esquema 26



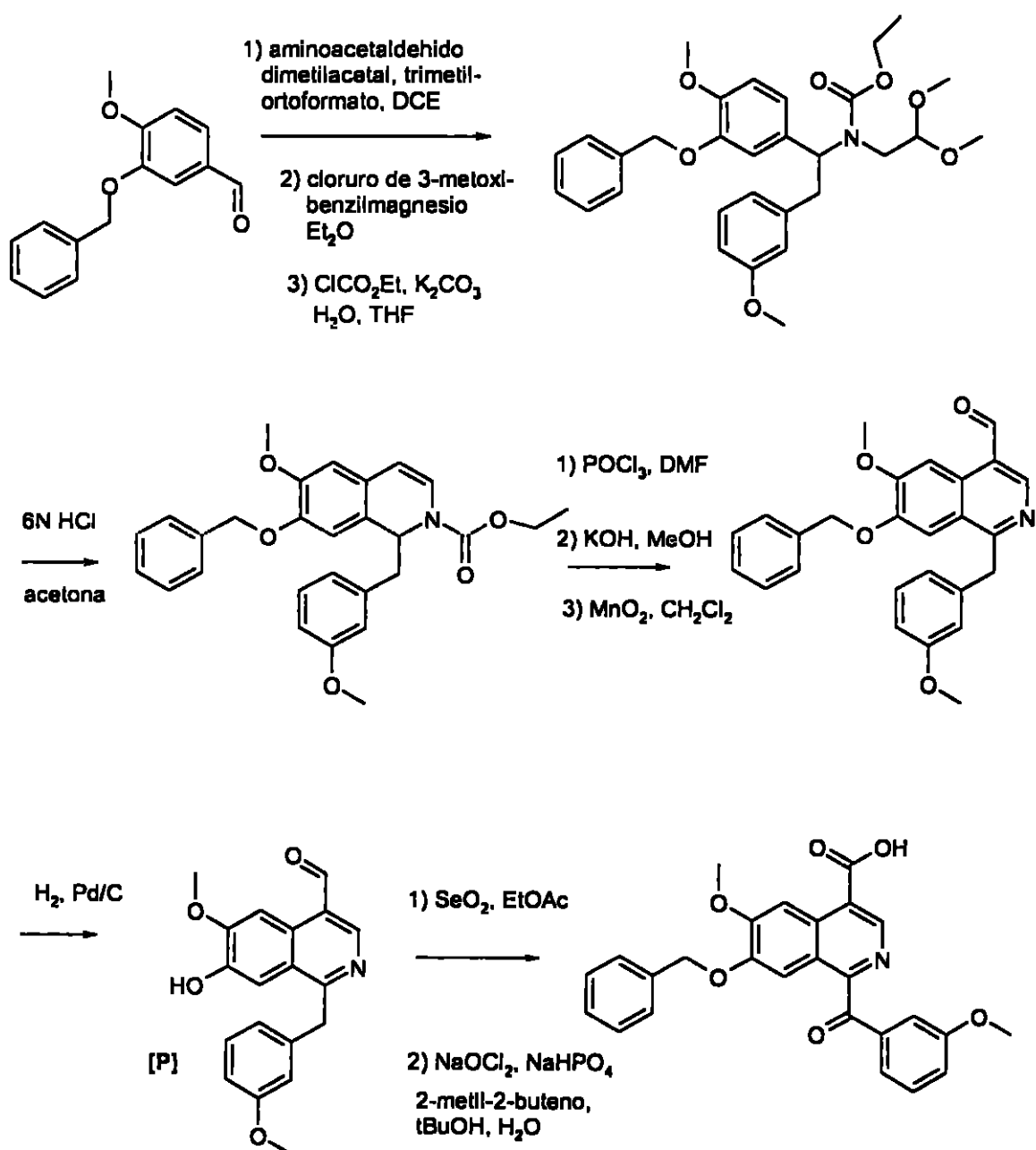
Esquema 27



Esquema 28

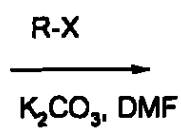


Esquema 29

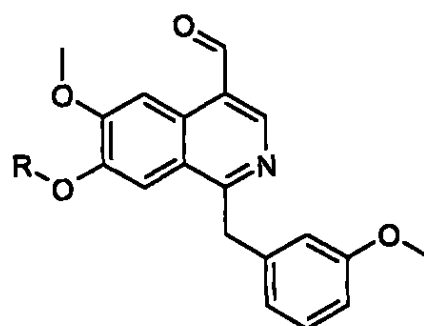


Esquema 30

[P]
del Esquema 29

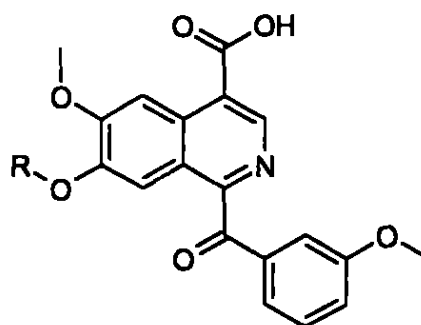


X = I, Br, Cl

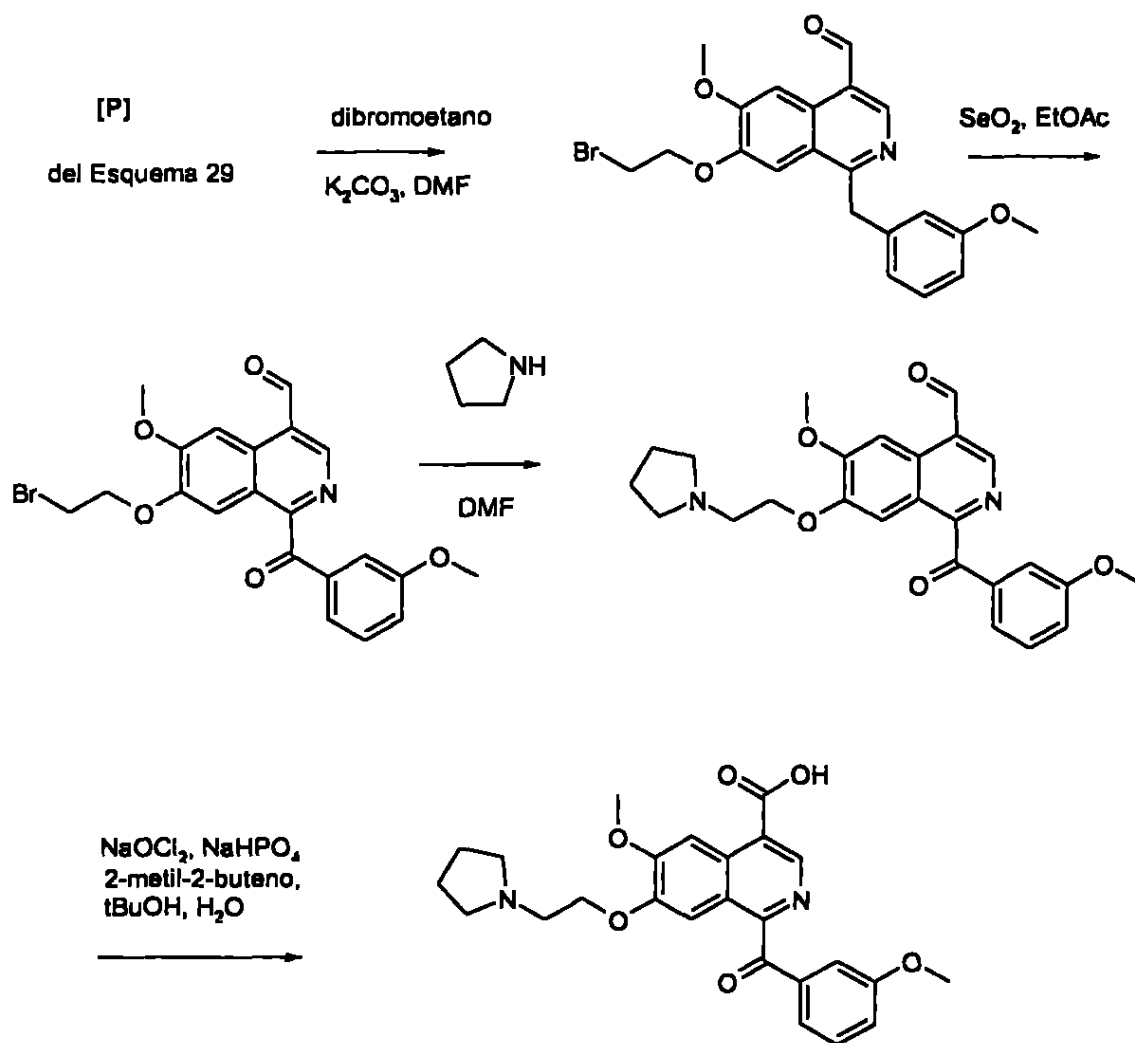


1) SeO_2 , EtOAc

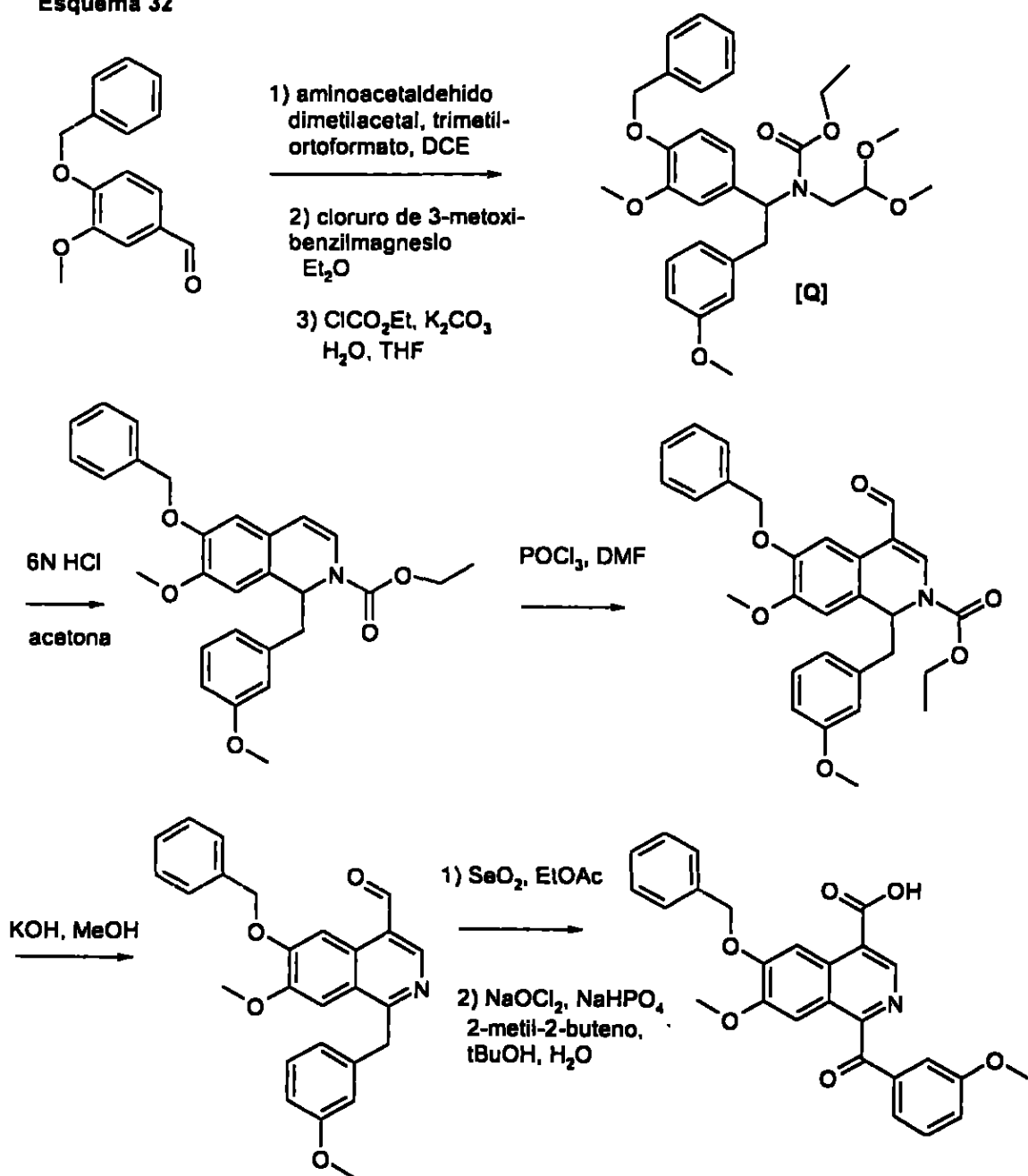
2) NaOCl_2 , NaHPO_4 ,
2-metil-2-butenol,
tBuOH, H_2O



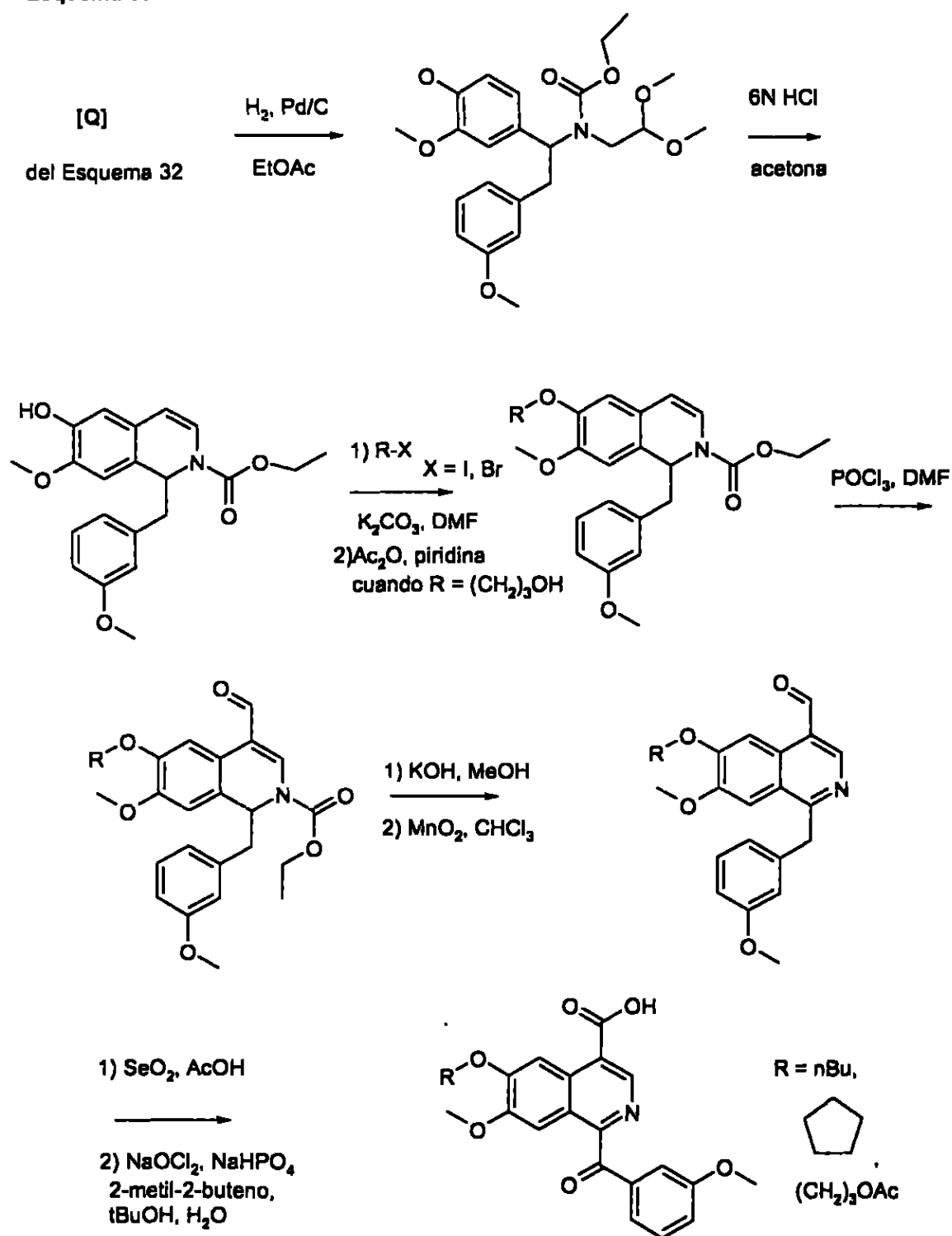
Esquema 31



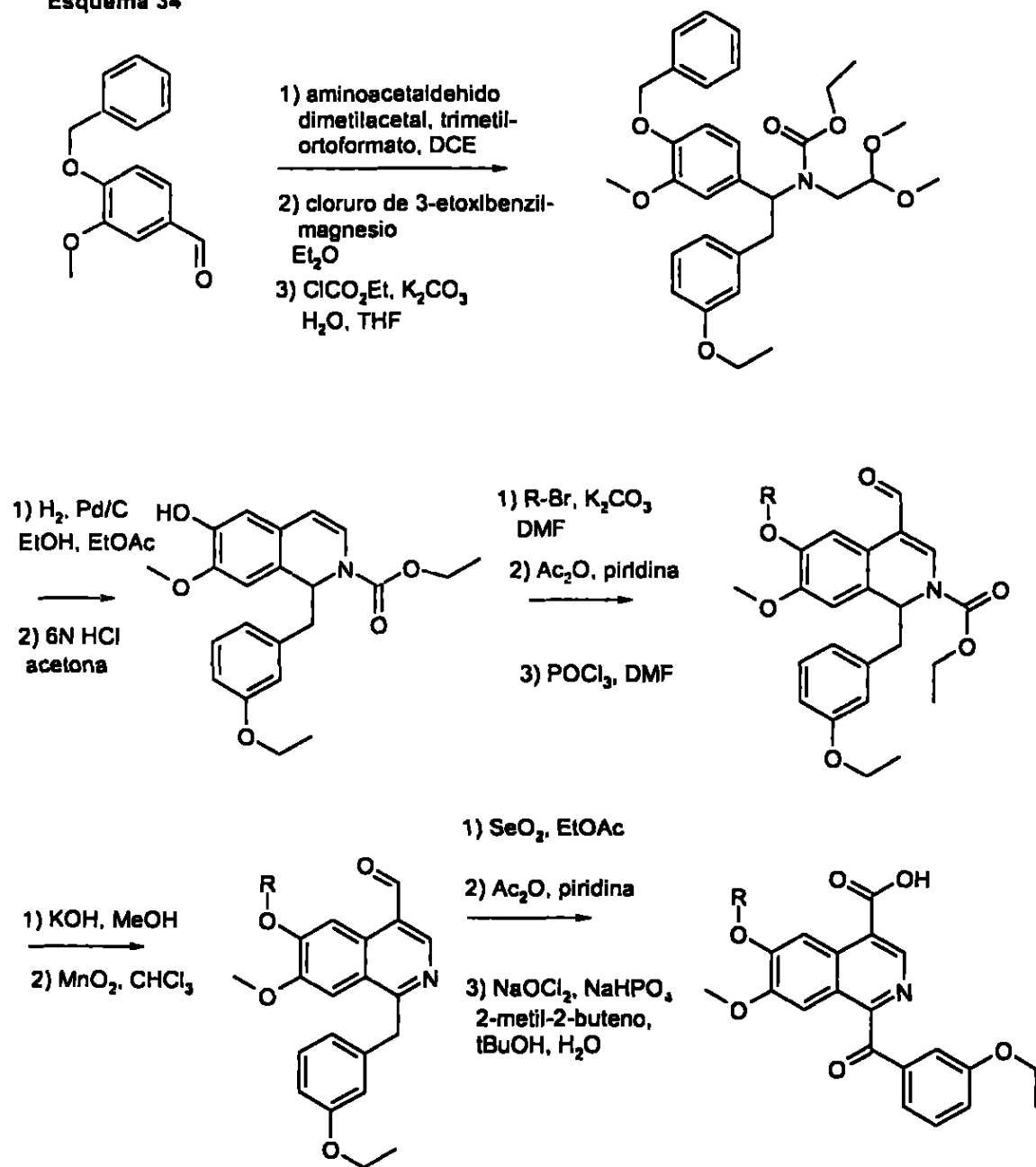
Esquema 32



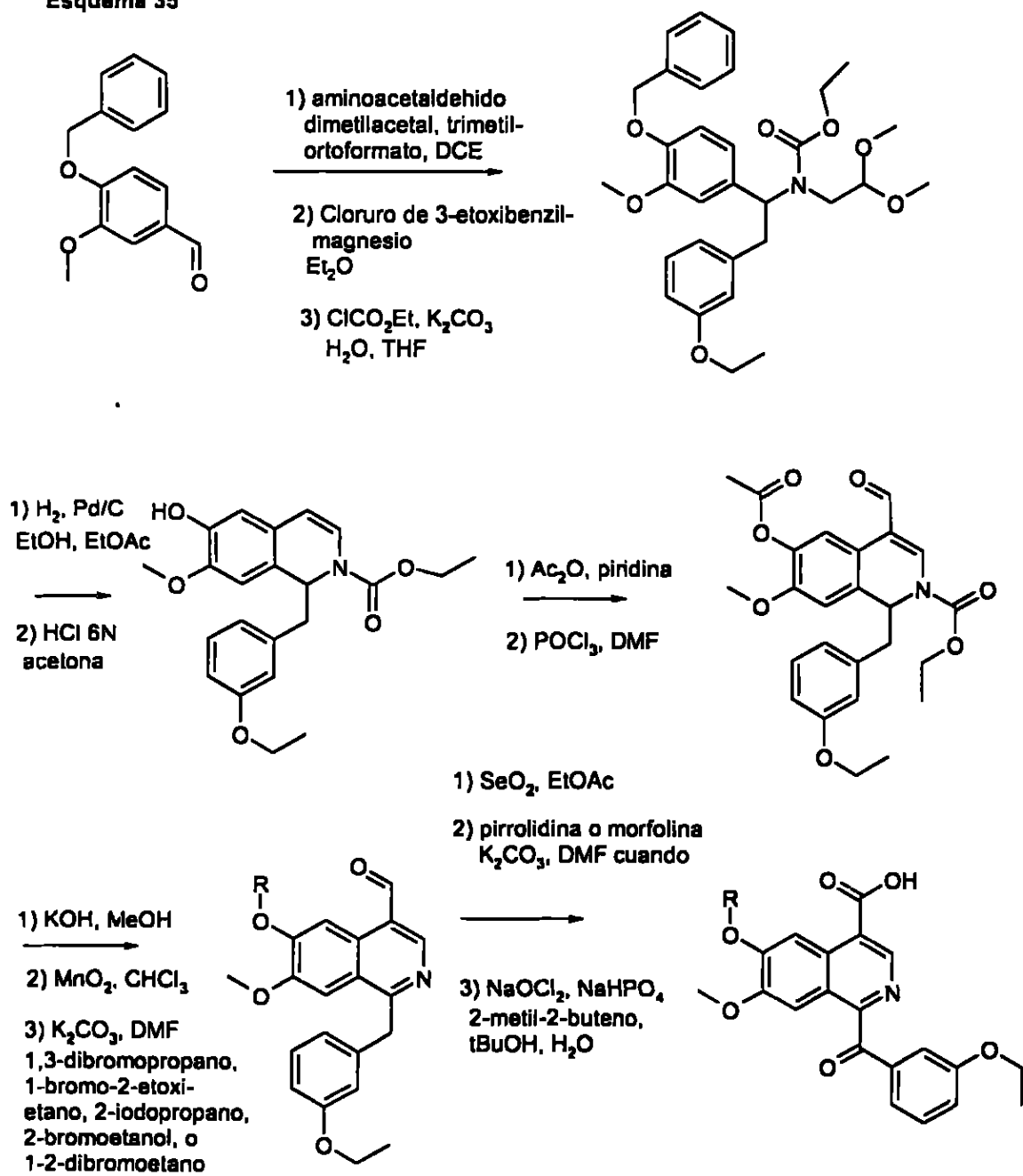
Esquema 33



Esquema 34

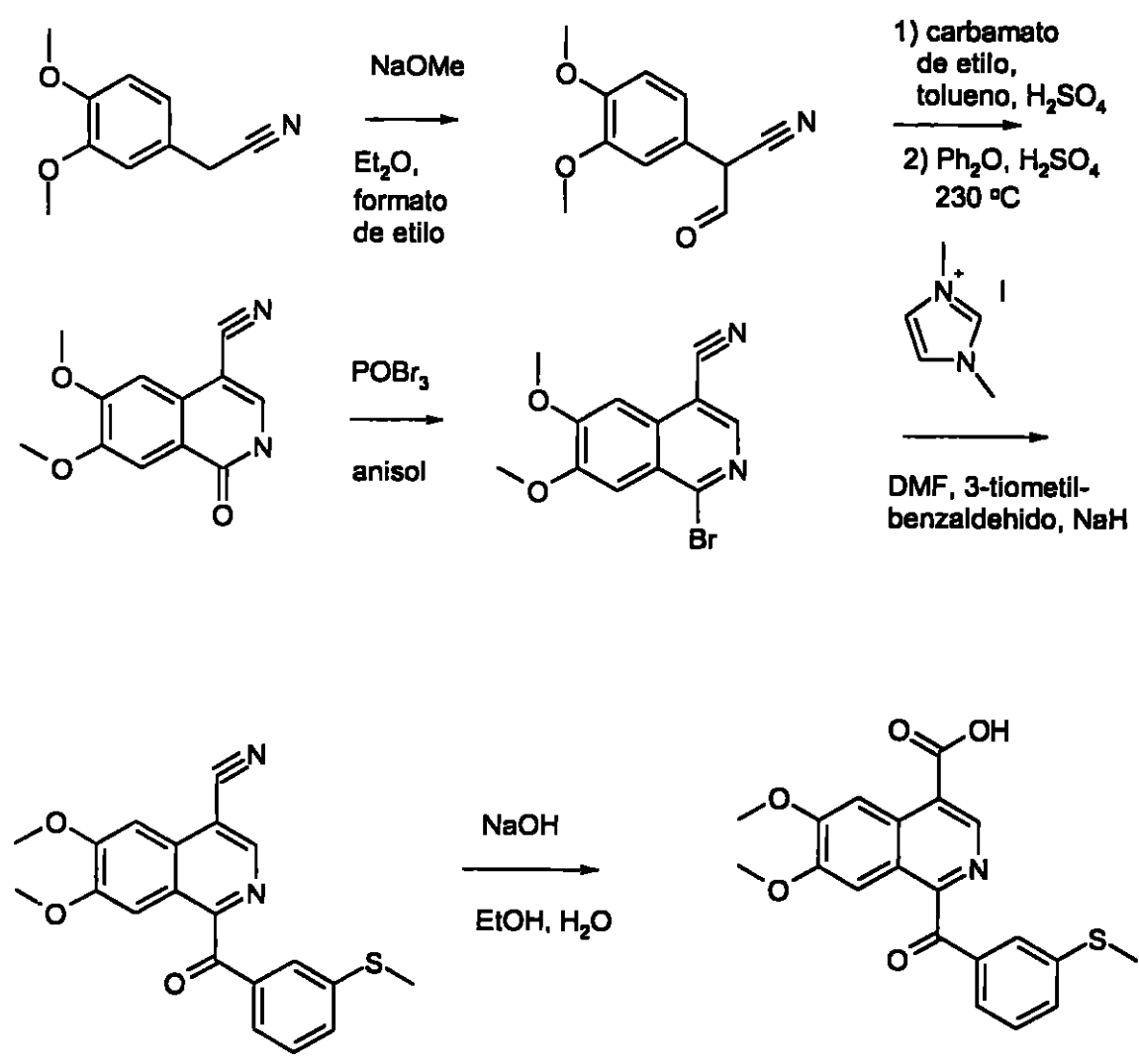


Esquema 35

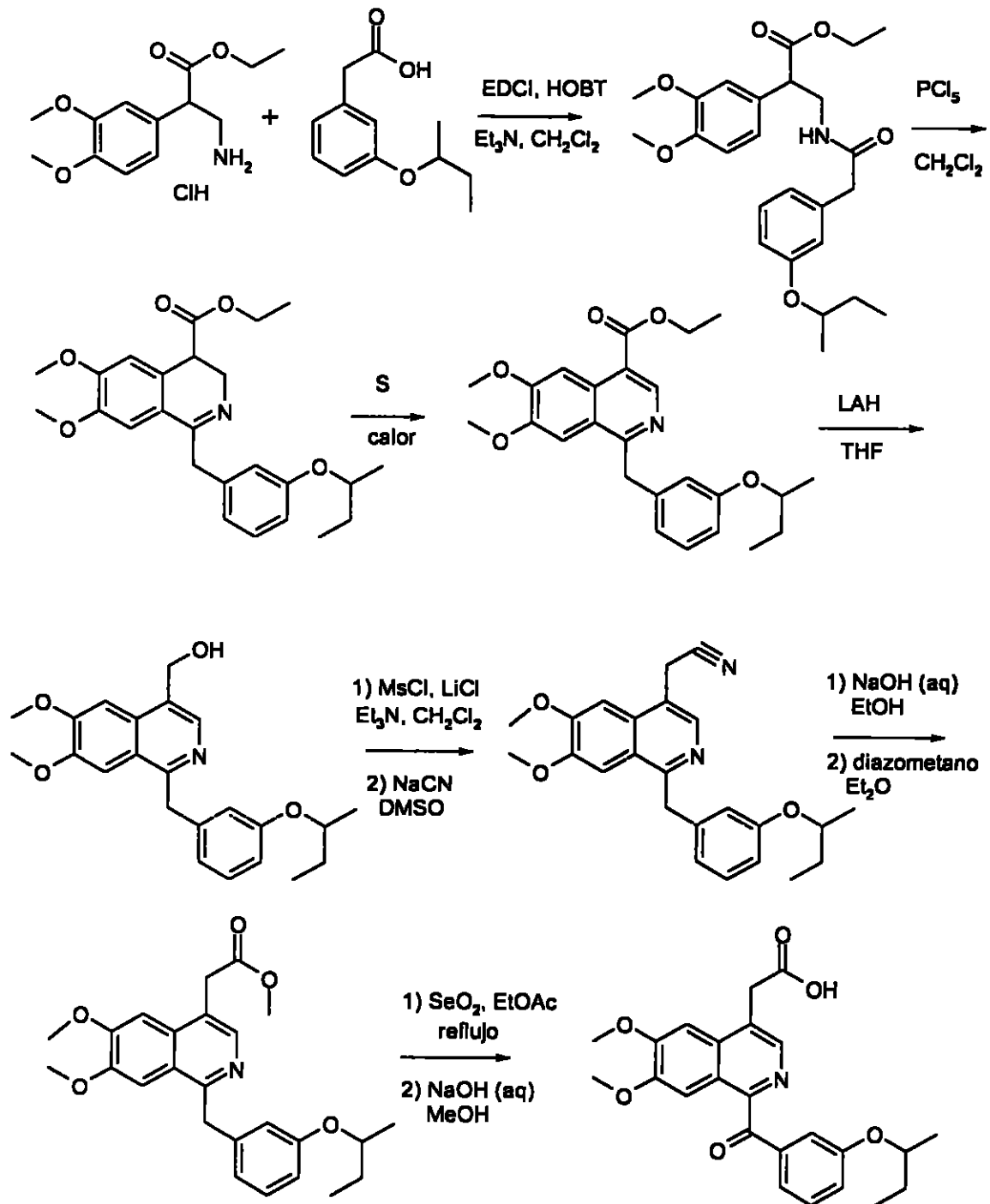


148

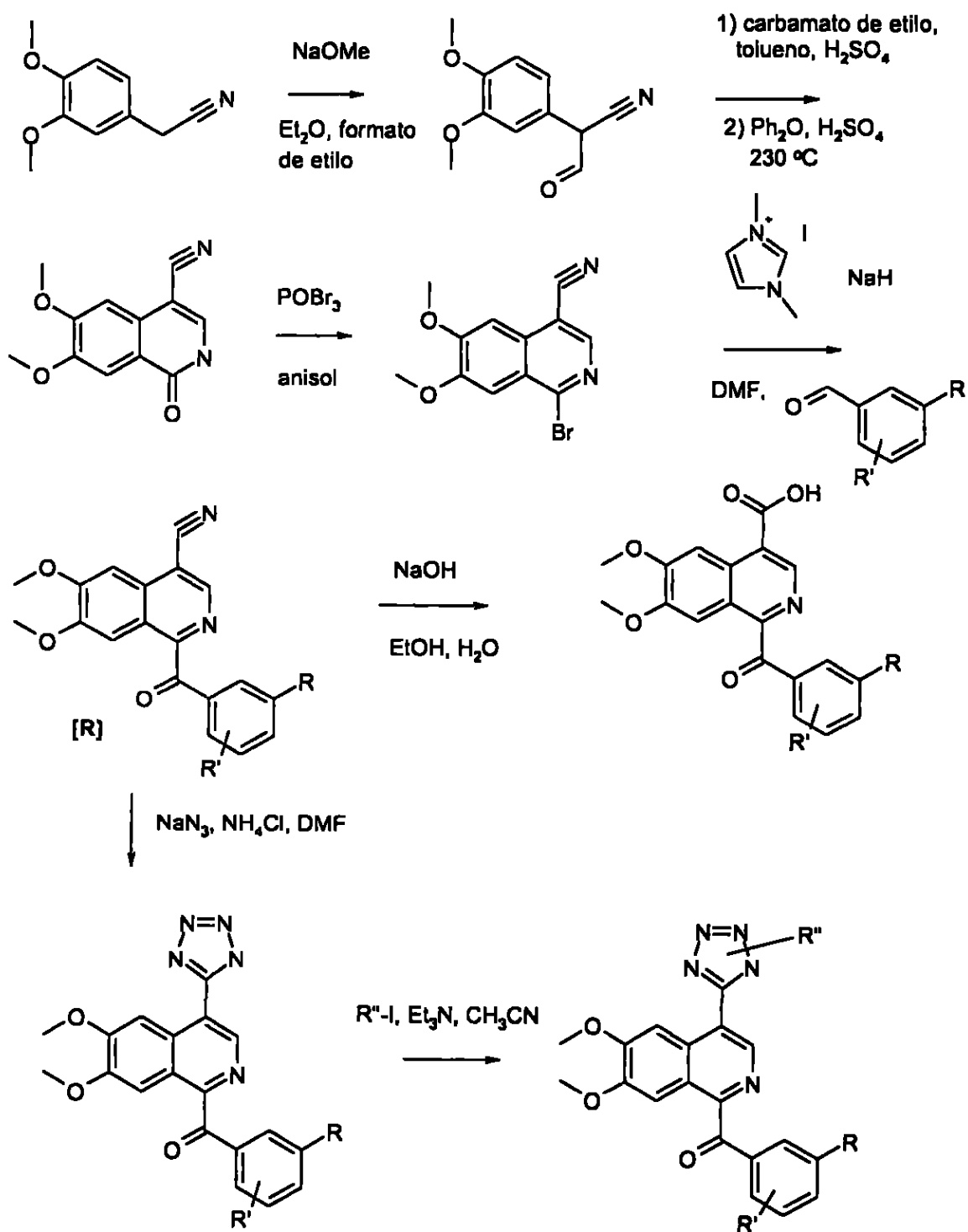
Esquema 36



Esquema 37



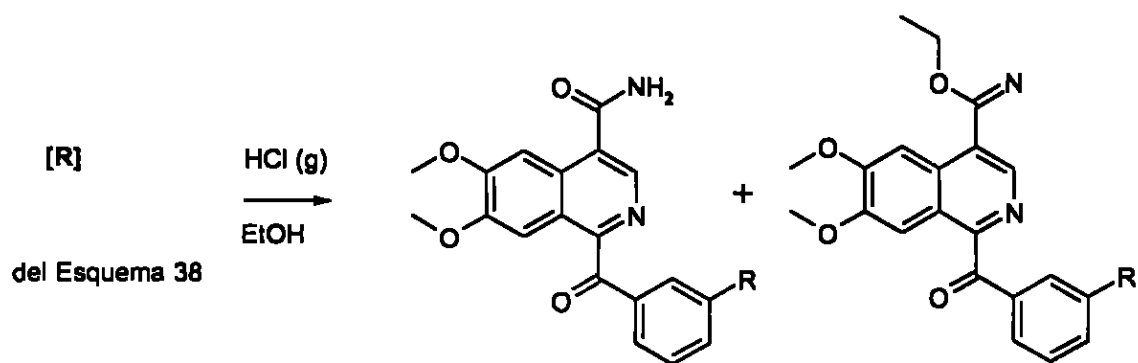
Esquema 38



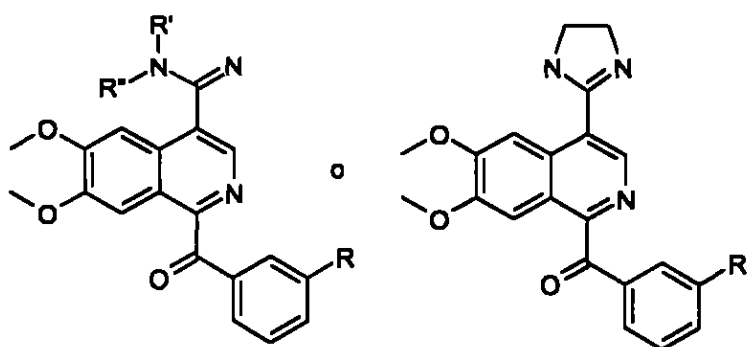
151

88

Esquema 39

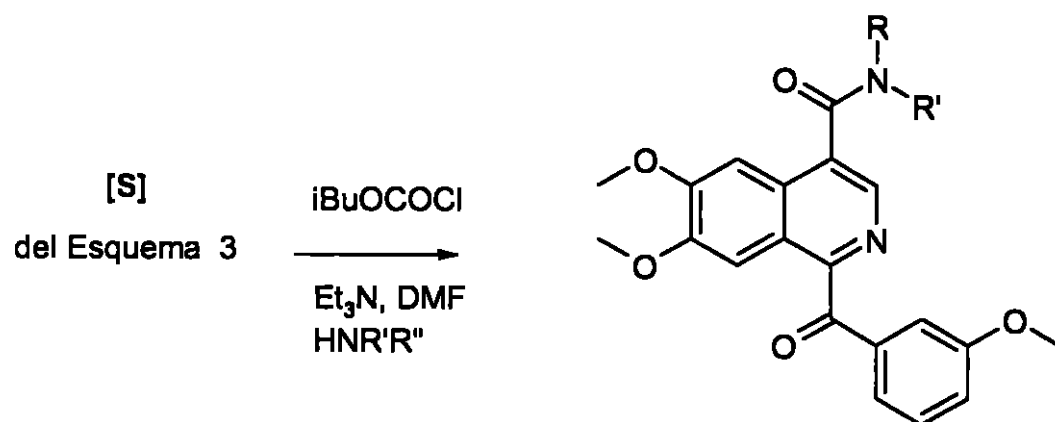


NH₃ (g), metilamina,
dimetilamina, morfolina,
o 1,2-diaminoetano
EtOH

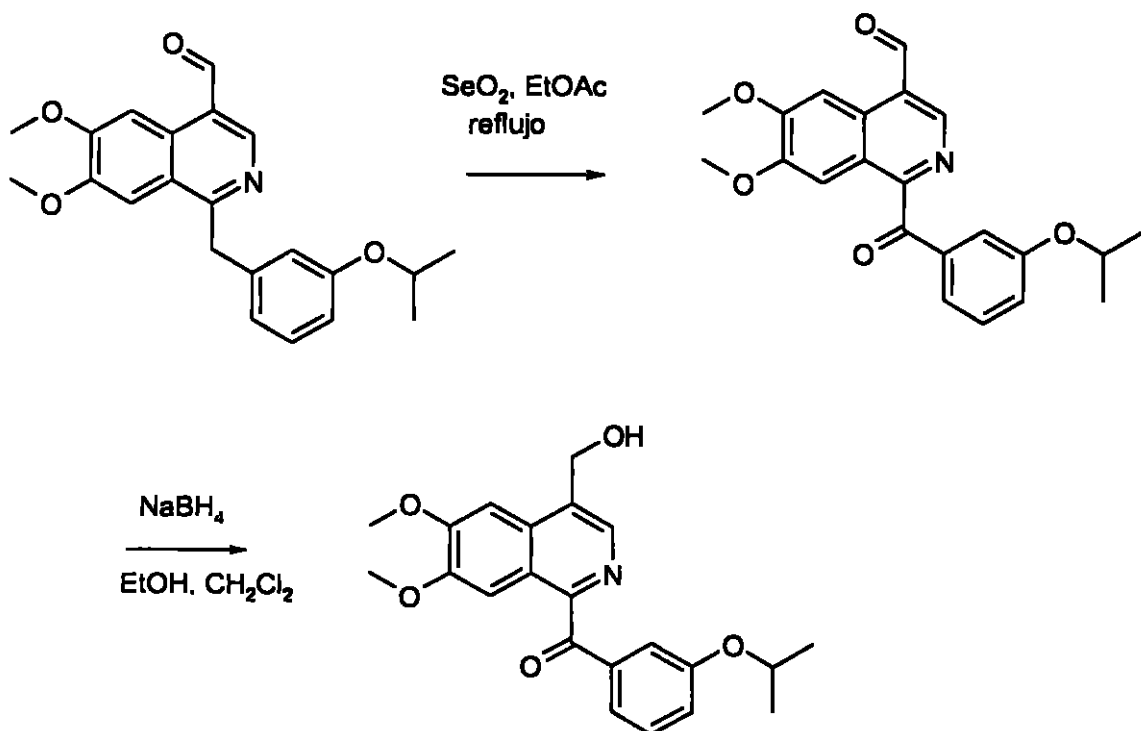


158

Esquema 40



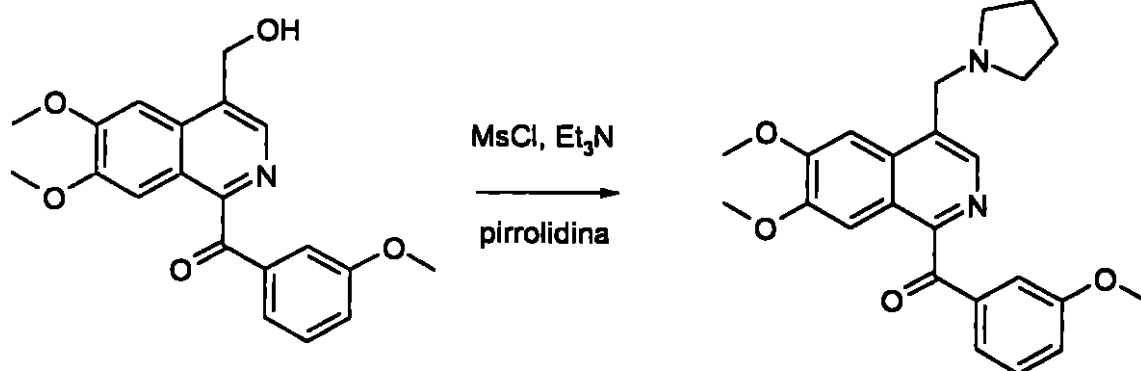
Esquema 41



154

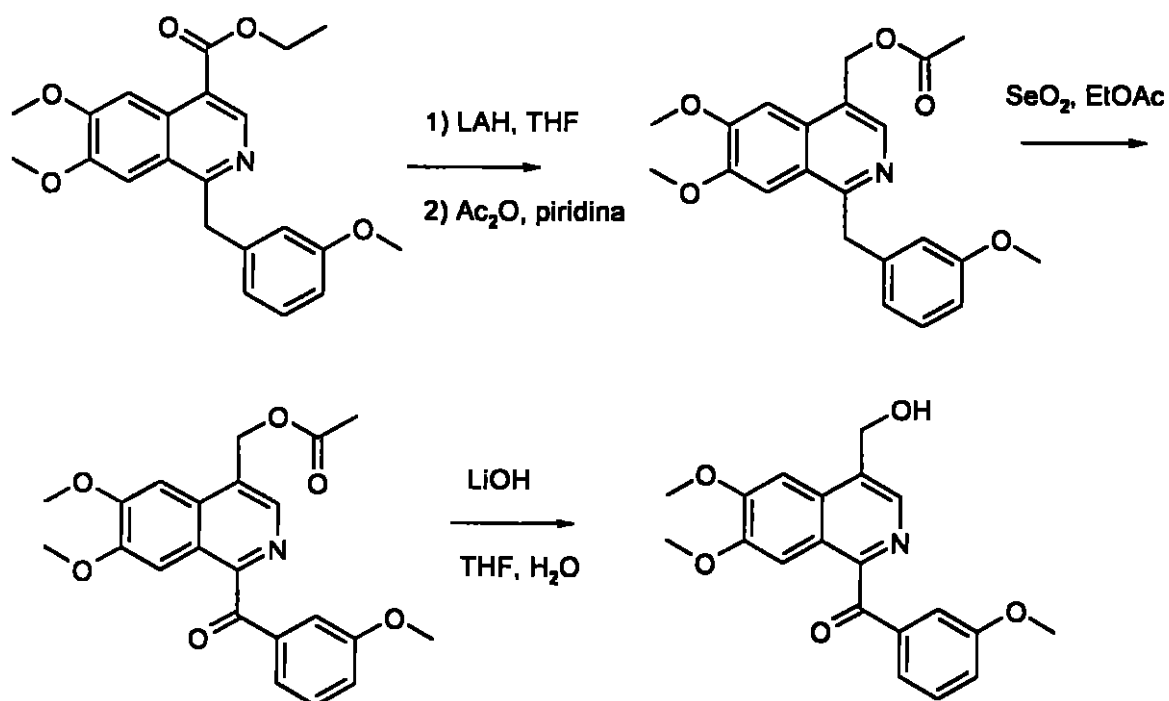
91

Esquema 42

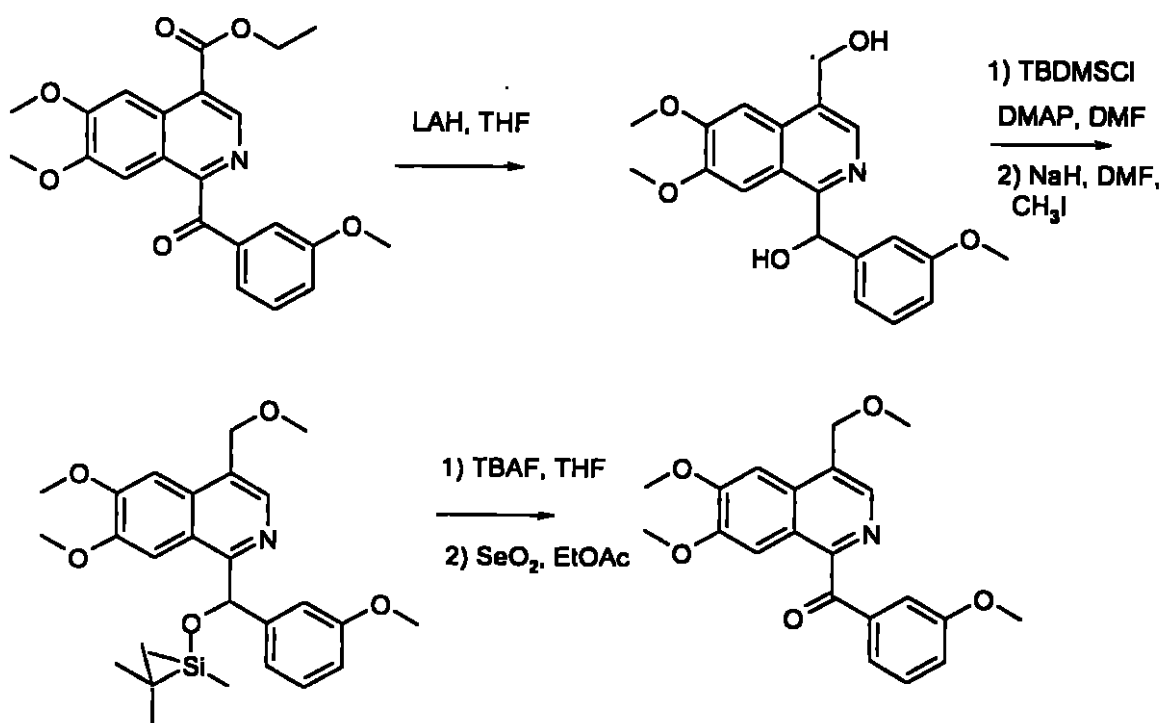


15B

Esquema 43

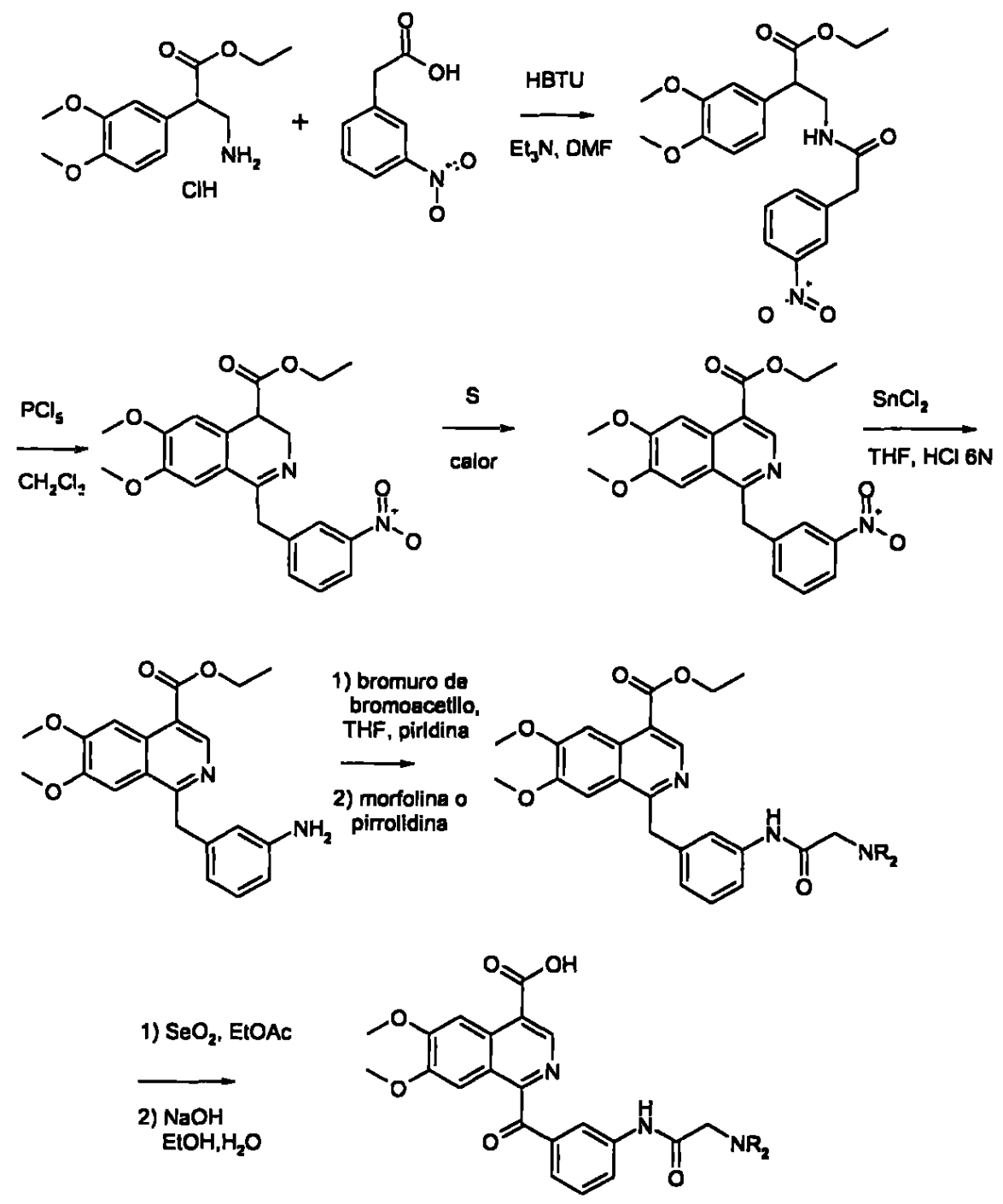


Esquema 44



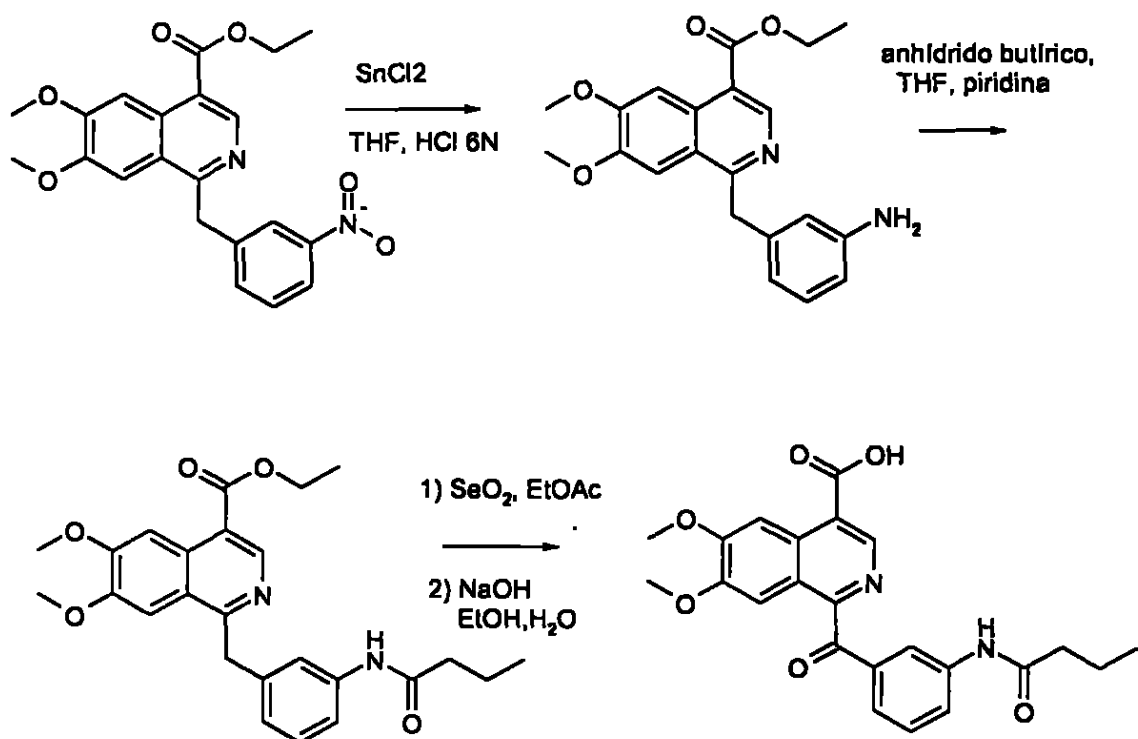
157

Esquema 45

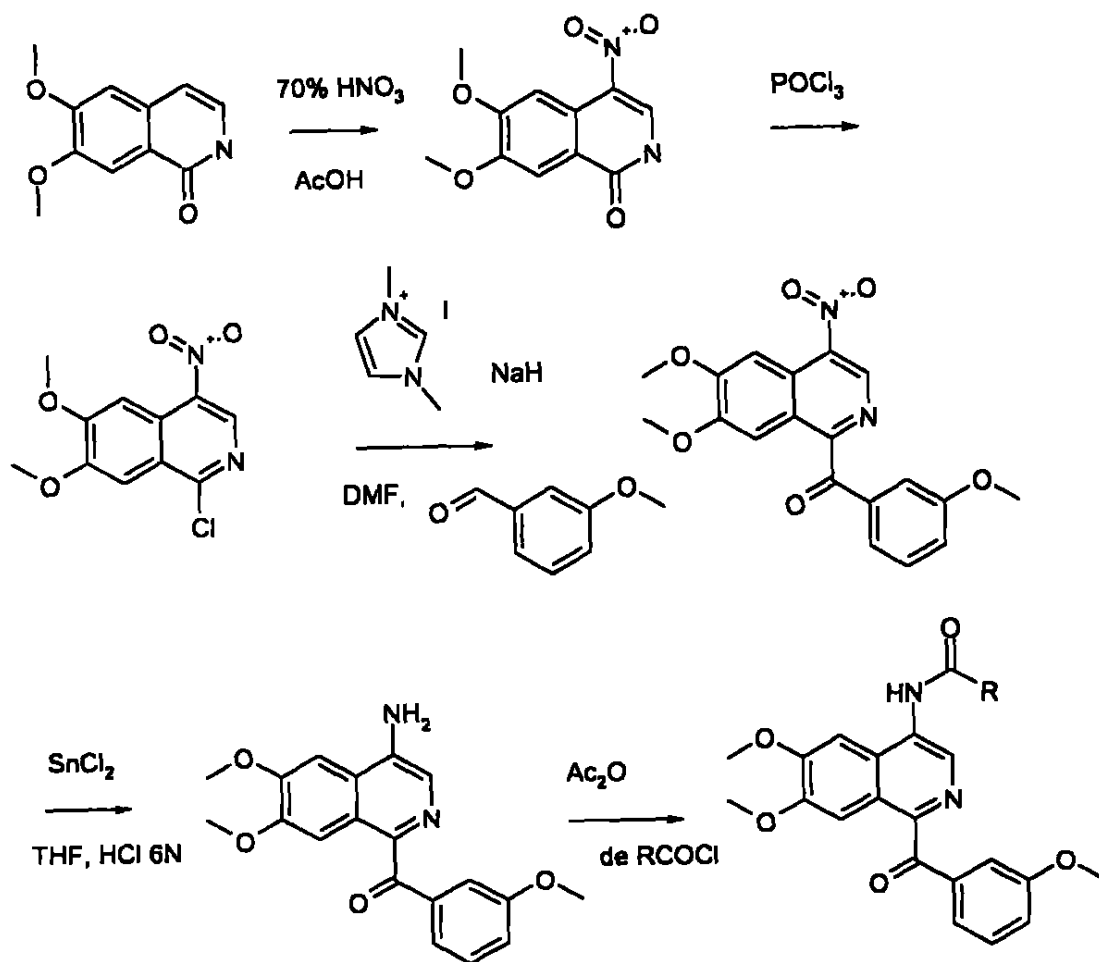


161

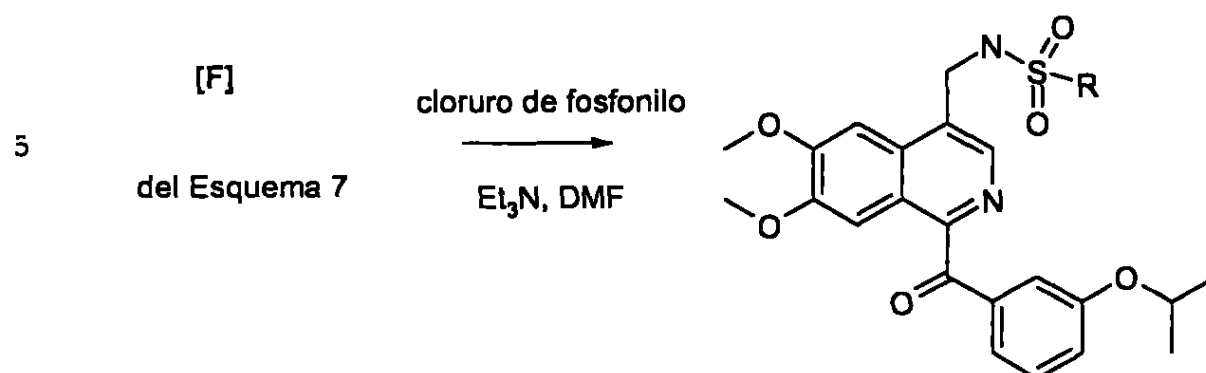
Esquema 46



Esquema 47



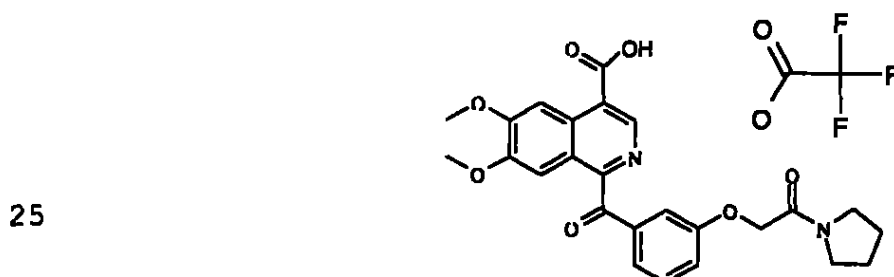
Esquema 48



Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. No obstante, no están destinados a limitar su alcance en ninguna forma. Los ejemplos 58-61 y 82 son intermedios sintéticos. Los ejemplos, con la excepción de los intermedios sintéticos indicados, están dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplos**Ejemplo 1**

20 **Trifluoroacetato del ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico**



A un recipiente de fondo redondo de un litro se añadieron 12.1 g de sodio (0.526 mol) y 225 ml de tolueno. Se calentó la mezcla a 100 °C y se agitó para conseguir una suspensión fina. Entonces se añadieron 44 ml de alcohol
5 absoluto (1.50 eq) a través de un embudo de goteo a 80 °C. La mezcla se calentó a 85 °C durante 2 horas hasta que todo el sodio fue consumido. Se añadió a esta mezcla blanca turbia 3,4-dimetoxifenilacetoneitrilo (88.5 g, 0.5 mol) y carbonato de dietilo (64.5 g, 1.10 eq). La mezcla se agitó a 80 °C
10 durante 2 horas. Esta mezcla se destiló hasta que se recogieron 100 ml de líquidos. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente. Entonces con un baño de hielo se añadió una mezcla de 250 ml de tolueno y 400 ml de ácido clorhídrico 1N. La mezcla fue extraída con tolueno. La fase
15 orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró a través de una capa de celite. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite marrón oscuro (119 g, 95.6%). La TLC indicó que el producto tenía el mismo valor de R_f que el material de partida. La HNMR mostró el producto puro deseado.

20 El producto crudo anterior (31 g, 0.1245 mol) se disolvió en 100 ml de etanol. Entonces se añadió un 10% de paladio sobre carbono (7.0 g). A esta mezcla se añadió ácido clorhídrico concentrado (12N, 12 ml, 0.144 mol). La mezcla se hidrogenó a 55 PSI toda la noche hasta que no se observó
25 ningún consumo de hidrógeno. Se puso la mezcla en un baño de vapor para disolver la mayor parte del producto insoluble. La mezcla caliente se filtró a través de una capa de celite y se lavó con etanol caliente. El filtrado se mantuvo a

temperatura ambiente toda la noche para dar un cristal amarillo pálido. El cristal se filtró y se lavó con éter para dar clorhidrato del éster de etilo del ácido α -aminometil-(3,4-dimetoxi)benzeno acético (14.2 g). El licor madre se
5 concentró hasta alrededor de 150 ml y entonces cristalizó. El producto total obtenido fue 26.6 g (73.8%).

Se añadió ácido 3-hidroxifenil acético (7.61 g, 0.05 mol) a 50 ml de metanol. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y entonces se añadió cloruro de tionilo (3.6 ml, 0.05
10 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y se evaporó el metanol. Se extrajo el residuo con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó y evaporó para dar un aceite (8.90 g). Este aceite se disolvió en 150 ml de acetona que contenía bromuro de benzilo
15 (9.17 g, 0.053 mol) y carbonato de potasio (16.9 g, 0.16 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se eliminó el sólido por filtración y se evaporaron los solventes. Se extrajo el residuo con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó y
20 evaporó. El residuo se suspendió en 70 ml de metanol y se añadió solución de hidróxido de sodio 1N (70 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se evaporaron los solventes. El residuo se disolvió en 150 ml de agua y se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido
25 clorhídrico 1N y el precipitado blanco se filtró para dar ácido 3-benziloxifenil acético (11.0 g, 91%).

A una suspensión de clorhidrato del éster de etilo del ácido α -aminometil-(3,4-dimetoxi)benzeno acético (5.80 g, 20

mmol) en 150 ml de cloruro de metileno se le añadió ácido 3-benziloxifenilacético (4.84 g, 20 mmol). Entonces se añadió trietilamina (5.53 ml, 2.0 eq) seguido por la addición de HBTU (7.58 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y entonces se extrajo con cloruro de metileno y solución hidrocioruro 1N. La fase orgánica se lavó con agua, solución concentrada de bicarbonato de sodio y finalmente salmuera. La TLC mostró una mancha de la solución cruda. Después del secado y la evaporación de solventes, se obtuvo un aceite (10.20 g).

El producto aceite crudo anterior (10.20 g) se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno. Entonces se añadió pentacloruro de fósforo (6.70 g, 1.50 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche para dar una solución de color rojo oscuro. La TLC mostró la desaparición completa del material de partida. Esta solución fue puesta en hielo. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con solución de hidróxido de amonio diluido. Tras la evaporación de los solventes, el residuo aceitoso rojo fue purificado por cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo para dar un derivado deseado de dihidroisoquinolina (4.03 g, 44% por las 2 etapas).

El anterior derivado de dihidroisoquinolina (2.76 g, 6.01 mmol) se mezcló con azufre (230 mg, 7.18 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite precalentado a 165 °C y agitado a esta temperatura durante 15 minutos. Entonces se añadió etanol (100 ml) y se filtró la mezcla. La MS indicó la completa desaparición del material de partida y la formación

del producto deseado. La solución roja se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna para dar un producto aromatizado 1-(3-benziloxi)benzil-6,7-dimetoxi-4-etoxicarbonilisoquinolina
5 (1.34 g, 49%).

La anterior isoquinolina (1.13 g, 2.47 mmol) se disolvió en etanol y se añadió paladio sobre carbon (550 mg). La mezcla fue hidrogenada a 55 psi durante toda la noche. La TLC mostró la completa desaparición del material de partida. La
10 mezcla se filtró y la solución se evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una capa fina de gel de sílice. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite (760 mg, 84%) como 1-(3-hidroxi)benzil-6,7-dimetoxi-4-etoxicarbonilisoquinolina.

15 El derivado de fenol anterior (760 mg, 2.07 mmol) se mezcló con bromoacetato de tert-butilo (464 mg, 2.38 mmol) en 20 ml de DMF. Entonces se añadió carbonato de potasio (714 mg, 2.50 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La MS indicó que todo el material de partida
20 fue convertido en producto deseado. La mezcla se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo. El sólido se filtró y el filtrado se lavó con agua. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano y acetato de etilo (1.5 :
25 1) para dar un aceite amarillo pálido (700 mg, 70%).

El anterior éster tert-butilico (252 mg, 0.524 mmol) se disolvió en 10 ml de acetato de etilo. Entonces se añadió dióxido de selenio (117 mg, 1.05 mmol) y la mezcla se calentó

a reflujo durante 1,5 horas. La TLC mostró la completa desaparición del material de partida. La mezcla se filtró a través de una capa fina de gel de sílice para dar un intermedio en forma de un sólido amarillo pálido. ES-MS
5 calculada para $C_{27}H_{29}NO_8$ (m/e) 495.5, observada 496.4 (M+H).

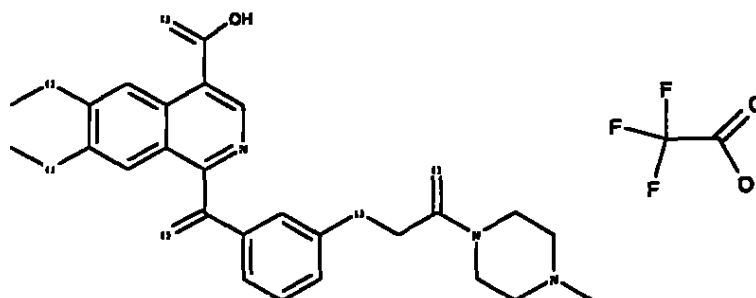
Este intermedio (217 mg, 0.438 mmol) se disolvió en 8 ml de cloruro de metileno. Entonces se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La MS indicó la completa
10 desaparición del material de partida. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y el residuo se secó mediante una bomba de vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno y se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso en éter. La solución se evaporó hasta la sequedad. El residuo se secó mediante una
15 bomba de vacío y se lavó con éter para dar éster de etilo del ácido 1-(3-carboximetoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (176 mg, 87%).

El anterior éster de etilo del ácido 1-(3-carboximetoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico
20 (88.5 mg, 0.19 mmol) se suspendió en 8 ml de cloruro de metileno que contenía 10 equivalentes de pirrolidina, 2.0 equivalentes de HBTU y 3.0 equivalentes de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y entonces se evaporó para eliminar solventes. El residuo se
25 extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y los solventes fueron evaporados. El residuo se disolvió en 4 ml de metanol y se añadió hidróxido de litio acuoso (0.5N, 1 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche hasta que

todo el material de partida desapareció. La reacción fue cargada en un HPLC preparativo para su purificación para dar ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido
5 floculento (29 mg, 33%). ES-MS calculada para $C_{25}H_{24}N_2O_7$ (m/e) 464.5, observada 465.4 (M+H).

Ejemplo 2

Trifluoroacetato del ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-
10 carboxílico



El éster de etilo del ácido 1-(3-carboximetoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (119 mg, 0.23 mmol) se suspendió en 8 ml de cloruro de metileno que contenían 10
20 equivalentes de N-metilpiperizina, 1.1 equivalentes de HBTU y 4.0 equivalentes de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y entonces se evaporó para eliminar solventes. El residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y los
25 solventes fueron evaporados. El residuo se disolvió en 4 ml de metanol y se añadió hidróxido de litio acuoso (0.5N, 1 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche hasta que todo

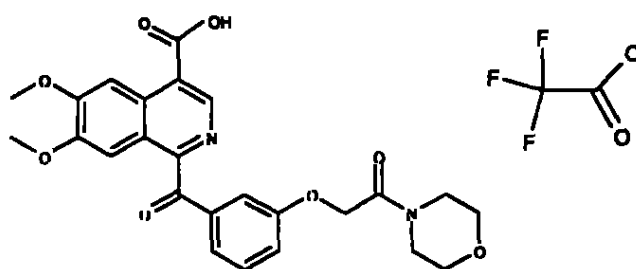
167

el material de partida desapareció. La reacción se cargó en un HPLC preparativo para su purificación para dar ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido
5 fluculento (39 mg, 35%). ES-MS calculada para $C_{26}H_{27}N_3O_7$ (m/e) 493.5, observada 494.4 (M+H).

Ejemplo 3

Trifluoroacetato del ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico

10



15

A una solución de éster de etilo del ácido 1-(3-carboximetoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (93.3 mg, 0.20 mmol) en 8 ml de cloruro de metileno se añadieron 10 equivalentes de morfolina, 1.2 equivalentes de HBTU y 4 equivalentes de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y los solventes fueron evaporados. El residuo se disolvió en 4 ml de metanol y se
20 añadió hidróxido de litio acuoso (0.5N, 1 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche hasta que todo el material de partida desapareció. La reacción se cargó en un HPLC preparativo para su purificación para dar ácido 6,7-dimetoxi-
25

171

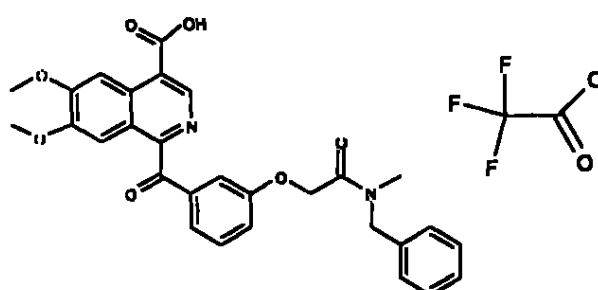
1-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido fluculento (20 mg, 21%). ES-MS calculada para $C_{25}H_{24}N_2O_8$ (m/e) 480.5, observada 481.3 (M+H).

5

Ejemplo 4

Trifluoroacetato del ácido 1-{3-[(benzil-metil-carbamoyl)-metoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico

10



15

A una solución de éster de etilo del ácido 1-(3-carboximetoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (103.7 mg, 0.22 mmol) en 8 ml de cloruro de metileno se añadió 1,5 equivalentes de N-metil-N-benzilamina, 1.05 equivalentes de HBTU y 4 equivalentes de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y los solventes fueron evaporados. El residuo se disolvió en 4 ml de metanol y se añadió hidróxido de litio acuoso (0.5N, 1 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche hasta que todo el material de partida desapareció. La reacción se cargó en un HPLC preparativo para su purificación para dar ácido 1-{3-

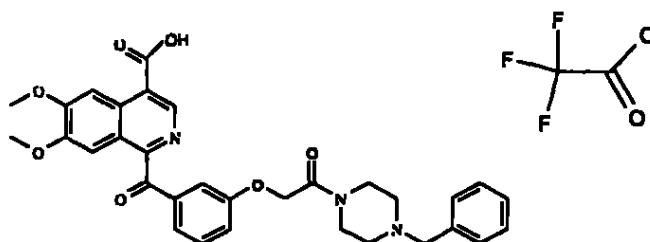
[(benzil-metil-carbamoyl)-metoxi]-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido fluculento (60 mg, 53%). ES-MS calculada para $C_{29}H_{26}N_2O_7$ (m/e) 514.5, observada 515.3 (M+H).

5

Ejemplo 5

Trifluoroacetato del ácido 1-{3-[2-(4-benzil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico

10



15

A una solución de éster de etilo del ácido 1-(3-carboximetoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (103.5 mg, 0.22 mmol) en 8 ml de cloruro de metileno se añadieron 1.0 equivalentes de N-benzilpiperazina, 1.05 equivalentes de HBTU y 4 equivalentes de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y los solventes fueron evaporados. El residuo se disolvió en 4 ml de metanol y se añadió hidróxido de litio acuoso (0.5N, 1 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche hasta que todo el material de partida desapareció. La reacción se cargó en un HPLC preparativo para su purificación para dar ácido 1-(3-

25

170

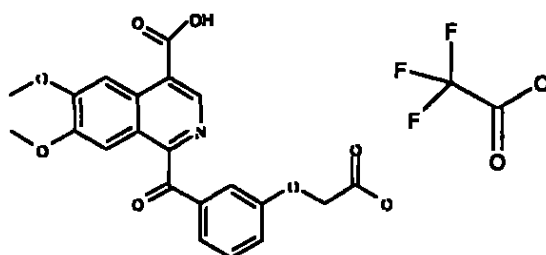
[2-(4-benzil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido fluculento (43 mg, 35%). ES-MS calculada para $C_{32}H_{31}N_3O_7$ (m/e) 569.6, observada 570.3 (M+H).

5

Ejemplo 6

Trifluoroacetato del ácido 1-(3-carboximetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico

10



15

A una solución de éster de etilo del ácido 1-(3-carboximetoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (89 mg, 0.19 mmol) en 5 ml de metanol se añadió solución de hidróxido de litio (0.5 N, 1.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se cargó en un HPLC preparativo para su purificación para dar ácido 1-(3-carboximetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido fluculento (72.6 mg, 92%). ES-MS calculada para $C_{21}H_{17}NO_8$ (m/e) 411.4, observada 412.3 (M+H).

20

25

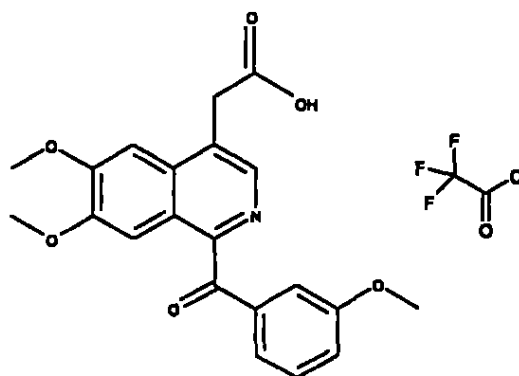
Ejemplo 7

Trifluoroacetato del ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético

174

171

5



10 Se mezcló 2.895 g, 10 mmol de clorhidrato del éster de
 etilo del ácido α -aminometil-3,4-dimetoxibenzenacético con
 ácido 3-metoxifenilacético (1.66 g, 10 mmol), EDCI (1.925 g,
 10 mmol) y HOBT (1.35 g, 10 mmol) en 100 ml de cloruro de
 metileno que contenía trietilamina (2.75 ml, 20 mmol). La
15 mezcla se agitó durante toda la noche y entonces se extrajo
 con cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1N. La fase
 orgánica se lavó primero con ácido clorhídrico 1N, entonces
 con salmuera y finalmente con solución saturada de
 bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de los solventes,
20 se obtuvo un aceite (3.79 g, 95%).

 El aceite anterior (3.79 g, 9.45 mmol) se disolvió en 50
 ml de cloruro de metileno. Entonces se añadió pentacloruro de
 fósforo (3.94 g, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante toda la noche. La mezcla se depositó en
25 hielo y la solución resultante se extrajo con cloruro de
 metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera seguido por
 solución saturada de bicarbonato de sodio. Tras la
 evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite (3.8 g). La

175

172

ES-MS mostró un peso molecular (M+H) de 384 que es consistente con la estructura deseada de la dihidroisoquinolina.

El anterior derivado de la dihidroisoquinolina (3.8 g, 9.92 mmol) se mezcló con azufre (333 mg, 1.05 eq) y la mezcla se calentó a 165 °C durante 25 minutos hasta que no se observó más gas. Entonces se añadió etanol (60 ml) a la mezcla caliente con agitación. Se eliminó el sólido por filtrado. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en una relación 1/2) para dar un producto sólido, éster de etilo del ácido 1-(3-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (1.60 g, 44% con 2 pasos).

El anterior éster de etilo del ácido 1-(3-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (1.50 g, 3.94 mmol) se disolvió en 30 ml de THF. Se añadió a esta solución hidruro de aluminio y litio (240 mg, 6.49 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y a continuación puesta en hielo y extraída con cloruro de metileno y solución de cloruro de amonio saturada. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporaron los solventes. El residuo se lavó con éter para dar un sólido blanco 1-(3-metoxibenzil)-4-hidroximetil-6,7-dimetoxiisoquinolina (1.13 g, 85%). ES-MS calculada para $C_{20}H_{21}O_4N$ (m/e) 339.39, observada 340.5 (M+1). La 1H -NMR es consistente con la estructura deseada.

La anterior 1-(3-metoxibenzil)-4-hidroximetil-6,7-dimetoxiisoquinolina (339 mg, 1.0 mmol) se disolvió en 5 ml

776

de cloruro de metileno. A continuación se añadió a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, trietilamina (160 μl , 1.10 eq) y cloruro de metanosulfonilo (85 μl , 1.10 eq). La mezcla se agitó a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos y entonces a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y agua. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido para dar 1-(3-metoxibenzil)-4-clorometil-6,7-dimetoxiisoquinolina (361 mg, 100%). ES-MS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NCl}$ (m/e) 357.39, observada 358.5 (M+1).

10 La anterior 1-(3-metoxibenzil)-4-clorometil-6,7-dimetoxiisoquinolina (361 mg, 1.0 mmol) se suspendió en 15 ml de etanol 90%. Entonces se añadieron cianuro de sodio (392 mg, 8.0 mmol) y yoduro de sodio (83 mg, 0.5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Los solventes fueron evaporados y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se purificó por cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (2/1) para dar 1-(3-metoxibenzil)-4-cianometil-6,7-dimetoxiisoquinolina en forma de un sólido (165 mg, 47.4%).
20 ES-MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ (m/e) 348.41, observada 349.5 (M+1). La $^1\text{H-NMR}$ es consistente con la estructura coherente.

La anterior 1-(3-metoxibenzil)-4-cianometil-6,7-dimetoxiisoquinolina (152.7 mg, 0.438 mmol) se disolvió en 10 ml de acetato de etilo, a continuación se añadió dióxido de selenio (48.8 mg, 58.8 mg, 0.529 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla cruda se filtró a través de una capa fina de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se

purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (2/1) para dar 1-(3-metoxibenzoil)-4-cianometil-6,7-dimetoxiisoquinolina en forma de un sólido (68 mg, 42.8%).

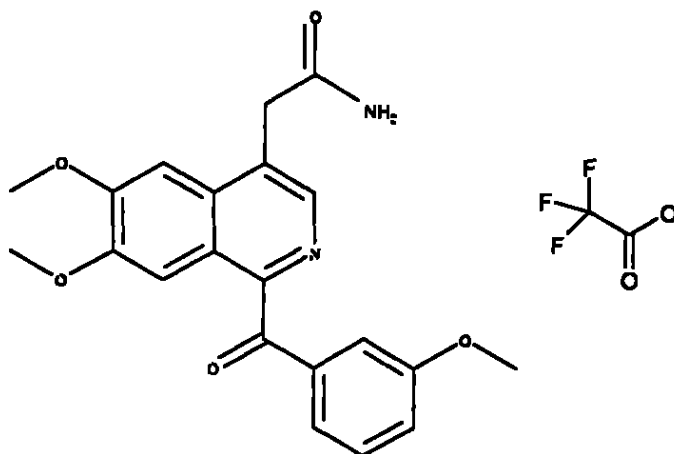
5 La 1-(3-metoxibenzoil)-4-cianometil-6,7-dimetoxiisoquinolina (58 mg, 0.16 mmol) se suspendió en una mezcla de 2 ml de etanol y 2 ml de agua. A esta solución se añadió hidróxido de sodio (51 mg, 1.27 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y la TLC mostró la completa
10 desaparición del material de partida. La mezcla se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar dos fracciones. La fracción con un tiempo de retención posterior es el compuesto deseado ácido [6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxibenzoil)-isoquinolin-4-il]-acético (16.6 mg). ES-MS calculada
15 para $C_{21}H_{19}NO_5$ (m/e) 381.40, observada 382.4 (M+1).

Ejemplo 8

Trifluoroacetato de 2-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxibenzoil)-isoquinolin-4-il]-acetamida

20

25



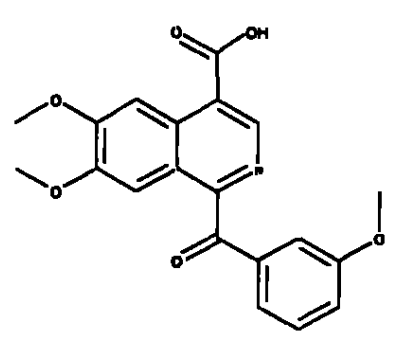
175

La segunda fracción con un tiempo de retención anterior de la última etapa de purificación por HPLC de ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético (Ejemplo 7) fue identificada como 2-[6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acetamida (14.5 mg). ES-MS calculada para $C_{21}H_{20}N_2O_5$ (m/e) 380.40, observada 381.4 (M+1).

Ejemplo 9

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico

10



15

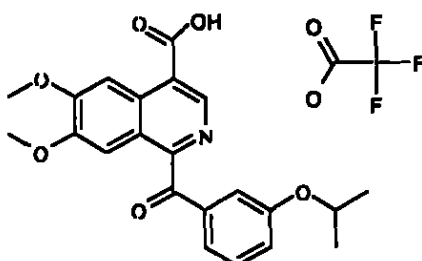
El éster de etilo del ácido 1-(3-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (159 mg, 0.417 mmol, el intermedio en la preparación de ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético) (Ejemplo 7) se disolvió en 4 ml de ácido acético. Entonces se añadió dióxido de selenio (69.5 mg, 1.50 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos y entonces se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en acetato de etilo y la mezcla se pasó a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se evaporó para dar éster de etilo del ácido 1-(3-metoxibenzoil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido (135 mg, 62%). Este material (95.6 mg, 0.242 mmol) se suspendió en

179

5 ml de metanol. Entonces se añadió solución de hidróxido de sodio 1N (0.5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La TLC mostró la completa desaparición del material de partida. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en 5 ml de agua y entonces se filtró. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 1N para dar ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxibenzoil)-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido (76 mg, 86%). ES-MS calculada para $C_{20}H_{17}NO_6$ (m/e) 367.36, observada 368.4 (M+1). La 1H -NMR es consistente con la estructura deseada.

Ejemplo 10

Trifluoroacetato del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico



A una solución de ácido 3-hidroxifenil acético (7.61 g, 50 mmol) en 50 ml de metanol se añadió cloruro de acetilo (3.6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Entonces se evaporó el metanol y el residuo se extrajo con acetato de etilo y solución concentrada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó y se evaporó para dar un aceite (8.90 g). Este aceite (4.24 g, 25 mmol) se disolvió en 30 ml de DMF. Entonces se añadieron 2-iodopropano (10 g, 58 mmol) y carbonato de potasio (5.21 g, 2.0 eq). La mezcla se

agitó y se calentó a 50 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió. La mezcla de reacción se vertió en 120 ml de agua y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó tres veces con agua y a continuación se secó. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se disolvió en 75 ml de metanol y se añadió solución de hidróxido de sodio 1N (75 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se evaporaron los solventes. El residuo se extrajo con agua y éter. La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1N y entonces se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se evaporó para dar un aceite como ácido 3-isopropoxifenil acético (3.80 g). La ¹H-NMR es consistente con la estructura deseada.

A una mezcla de ácido 3-isopropoxifenil acético (3.79 g, 19.54 mmol) y clorhidrato del éster de etilo del ácido α-aminometil-3,4-dimetoxibenzen-acético (5.656 g, 19.54 mmol) en 150 ml de cloruro de metileno se añadió trietilamina (5.44 ml, 2.0 eq) y HBTU (8.15 g, 21.50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y entonces se extrajo con ácido clorhídrico 3N y cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua y solución de bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite (10.20 g). Este aceite (10.2 g) se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno. La solución fue enfriada en un baño de hielo y entonces se añadió pentacloruro de fósforo (10.0 g, 47.96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y entonces se vertió en hielo. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica

178

se lavó con solución concentrada de bicarbonato de sodio y entonces se secó. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite. Este aceite (8.81 g, 21.43 mmol) se mezcló con azufre (755 mg, 23.6 mmol) y la mezcla se colocó en un
5 baño de aceite precalentado a 165 °C y agitado a esta temperatura durante 20 minutos. Entonces se añadió etanol (100 ml) y se filtró la mezcla. El filtrado se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo. El sólido fue eliminado por filtración y el filtrado se lavó con solución
10 de bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en relación 2/1) para dar éster de etilo del ácido 1-(3-isopropoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (4.40
15 g, 55% para las 3 etapas).

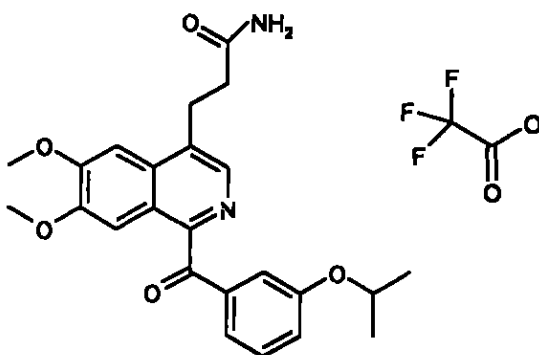
El anterior éster de etilo del ácido 1-(3-isopropoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (2.20 g, 5.38 mmol) se disolvió en 100 ml de acetato de etilo. Entonces se añadió dióxido de selenio (1.08 g, 9.73 mmol) y
20 la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa fina de gel de sílice. El filtrado fue concentrado y entonces se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano y acetato de etilo (en relación 2.5/1) para dar éster de
25 etilo del ácido 1-(3-isopropoxibenzoil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido (1.50 g, 66%).

El anterior éster de etilo del ácido 1-(3-isopropoxibenzoil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (1.05g, 2.48 mmol) se suspendió en 20 ml de metanol. Entonces se añadió solución de hidróxido de sodio 1N (5.0 ml). La
5 mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora: El HPLC mostró que la pureza de la mezcla cruda era del 91.2%. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido (900 mg). Este sólido (40 mg) se purificó más mediante
10 un HPLC preparativo para dar ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido floculento (25.8 mg). ES-MS calculada para $C_{22}H_{21}NO_6$ (m/e) 395.44, observada 396.4 (M+H).

Ejemplo 11

15 **Trifluoroacetato de 3-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-propionamida**

20



25 A una solución de THF que contenía 2.20g (5.38 mmol) de éster de etilo del ácido 1-(3-isopropoxibenzoil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (intermedio del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico

180

(Ejemplo 10)) se añadió hidruro de litio y aluminio (400 mg, 10.8 mmol) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Entonces se añadió otro lote de hidruro de litio y aluminio (300 mg) y la

5 mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora hasta que todo el material de partida desapareció. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con cloruro de metileno. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido (1.50g) como 1-(3-isopropoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-metanol (76%).

10 El anterior alcohol (657 mg, 1.79 mmol) se suspendió en 30 ml de cloruro de metileno. A esta mezcla se añadió reactivo de Dess-Martin (888 mg, 2.09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos hasta que todo el material de partida desapareció.

15 La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de los solventes, la fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en 30 ml de tolueno y se añadió acetato de (trifenilfosporaniliden) metilo (1.50 eq). La mezcla se

20 calentó a reflujo durante 1 hora y a continuación se enfrió. La solución cruda se extrajo con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en

25 columna utilizando hexano y acetato de etilo (en relación 2/1) para dar una olefina (700 mg).

La anterior olefina (700 mg) se disolvió en 20 ml de metanol y se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre

184

181

carbon. La mezcla se hidrogenó a 45 PSI durante tres horas. La mezcla se filtró y los solventes fueron evaporados. El residuo se disolvió en 15 ml de acetato de etilo y se añadió dióxido de selenio (88 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió otro lote de dióxido de selenio (75 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos más. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en relación 1/1) para dar éster de metilo del ácido 1-(3-isopropoxibenzoil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-propiónico en forma de un aceite (193 mg).

El anterior aceite (193 mg) se hidrolizó en metanol con solución de hidróxido de sodio 1N (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la TLC mostró que todo el material de partida había desaparecido. La mezcla se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar ácido 1-(3-isopropoxibenzoil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-propiónico (116 mg).

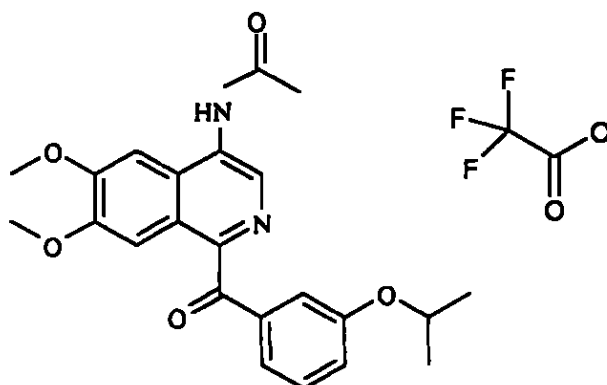
El anterior ácido carboxílico (70.3 mg) se disolvió en 6 ml de THF. Entonces se añadió trietilamina (0.055 ml) a -30 °C, seguido por isobutil cloroformato (0.034 ml). La mezcla se agitó a -20 °C durante 30 minutos. A continuación se añadió solución al 30% de hidróxido de amonio (0.15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y entonces se purificó mediante un HPLC preparativo reverso para dar 3-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-propionamida en forma de un sólido

186

floculento (47.2 mg). ES-MS calculada para $C_{24}H_{26}N_2O_5$ (m/e) 422.5, observada 423.4 (M+H).

Ejemplo 12

Trifluoroacetato de N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida



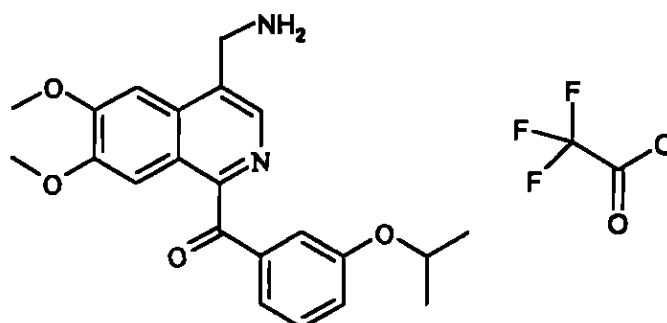
A una solución de ácido 1-(3-isoproxibenzoil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (198 mg) en 8 ml de tert-butanol se añadió difenilfosforil azida (DPPA, 0.119 ml, 1.10 eq) y trietilamina (0.084 ml, 1.20 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación se evaporaron los solventes. El residuo se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó y seguidamente se evaporó. El residuo se disolvió en un mezcla de 4 ml de cloruro de metileno y 4 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces los solventes fueron evaporados. El residuo se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en

relación 2/1) para dar un aceite. Este aceite se disolvió en cloruro de metileno y se añadió cloruro de hidrógeno (gas) en éter. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido amarillo como clorhidrato de 1-(3-isopropoxibenzoil)-4-amino-6,7-dimetoxiisoquinolina (106 mg, 48% en 2 etapas).

El anterior clorhidrato de amina (32 mg, 0.073 mmol) se suspendió en 5 ml de cloruro de metileno y se añadió cloruro de acetilo (0.020 ml, 4.0 eq) seguido por la adición de piridina (6.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se disolvió en metanol. La solución de metanol cruda se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida en forma de un sólido floculento (25.8 mg). ES-MS calculada para $C_{23}H_{24}N_2O_5$ (m/e) 408.46, observada 409.4 (M+H).

Ejemplo 13

Trifluoroacetato de (4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona



El 1-(3-isopropoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-metanol (3.67 g, 10.0 mmol) se suspendió en 50 ml de cloruro

de metileno. Entonces a 0 °C, se añadió trietilamina (1.53 ml, 11 mmol) y cloruro de metanosulfonil (0.85 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Entonces se añadió cloruro de litio (0.83 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla cruda se extrajo con cloruro de metileno. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido marrón pálido como 1-(3-isopropoxi)benzil-4-clorometil-6,7-di-metoxiisoquinolina.

Se suspendió azida sódica (2.10 g, 32 mmol) en 20 ml de DMSO y la mezcla se calentó a 70 °C para rendir una solución clara. Entonces se añadió el anterior compuesto de cloruro (2.50 g, crudo). La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 hora. La MS indicó la completa desaparición del material de partida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (relación 1/1) para dar 1-(3-isopropoxi)benzil-4-azidometil-6,7-di-metoxiisoquinolina en forma de un sólido (1.85 g, 66% en 2 etapas).

El anterior compuesto de azida (1.76 g, 4.489 mmol) se disolvió en 100 ml de THF. A esta solución se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (1.08 g, 1.10 eq) y una cantidad catalítica de 10% paladio sobre carbon activado. La mezcla se hidrogenó a 40 PSI durante 1 hora. La TLC mostró la completa desaparición del material de partida. La mezcla se pasó a través de una capa de Celite. Entonces se evaporaron los solventes y el residuo se lavó con hexano para dar un

sólido como 1-(3-isopropoxi)benzil-4-(N-Boc-aminometil)-6,7-di-metoxiisoquinolina (1.75 g, 84% en 2 etapas).

El sólido anterior (1.75 g, 3.76 mmol) se disolvió en 30 ml de acetato de etilo. Entonces se añadió dióxido de selenio (417 mg, 1.20 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La TLC mostró algo de material de partida restante. Así pues se añadió otra porción de dióxido de selenio (139 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante otros 30 minutos. La TLC mostró la completa desaparición del material de partida. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido como 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-(N-Boc-aminometil)-6,7-di-metoxiisoquinolina (1.92 g, 100%).

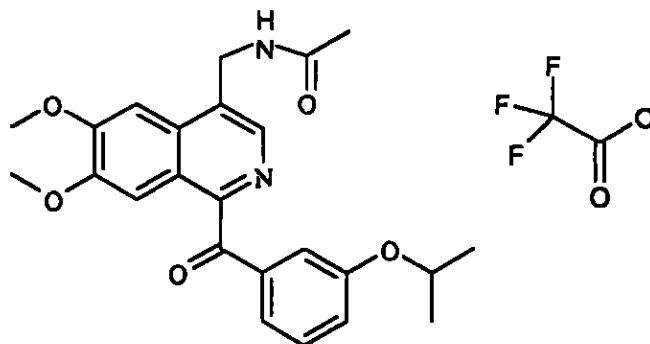
El sólido anterior (1.92 g) se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno. Entonces se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes fueron evaporados y el residuo se disolvió en 20 ml de cloruro de metileno. Entonces se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso en éter. La mezcla se evaporó y el residuo se secó bajo vacío. El sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso en éter (2N, 10 ml). Los solventes fueron evaporados y el residuo se secó al vacío. El sólido se lavó con éter seco para dar un producto crudo (1.50 g) como clorhidrato. El HPLC mostró que la pureza era del 94.2%. Este material fue posteriormente purificado mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar trifluoroacetato

de (4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona. ES-MS calculada para $C_{22}H_{24}N_2O_4$ (m/e) 380.47, observado 381.3 (M+H).

Ejemplo 14

5 **Trifluoroacetato de N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-acetamida**

10



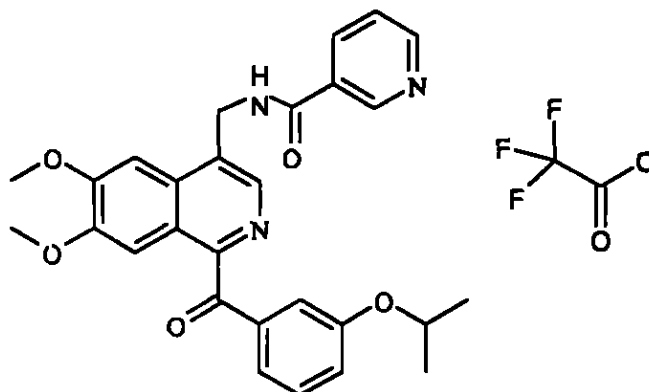
15 A una solución de clorhidrato de 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina (65.3 mg, 0.157 mmol) en 3 ml de cloruro de metileno se añadió trietilamina (0.08 ml) y anhídrido acético (0.015 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas y los solventes fueron
20 evaporados. El residuo se disolvió en metanol y se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-acetamida en forma de un sólido flocculento (59.2 mg). ES-MS calculada para $C_{24}H_{26}N_2O_5$ (m/e) 422.51, observada 423.4 (M+H).

25

Ejemplo 15

Trifluoroacetato de N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-nicotinamida

197

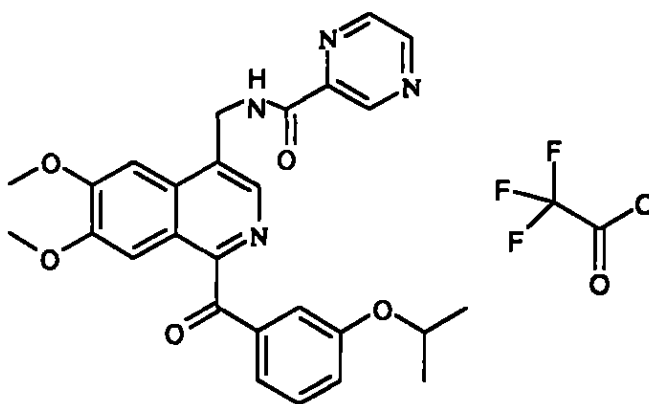


5

A una solución de clorhidrato de 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina
 10 (78.2 mg, 0.1876 mmol) en 4 ml de cloruro de metileno se
 añadió trietilamina (0.13 ml), ácido nicotínico (23.1 mg, 1.0
 eq) y EDCI (39.7 mg, 1.10 eq). La mezcla se agitó a
 temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes
 fueron evaporados y el residuo se purificó mediante un HPLC
 15 preparativo de fase reversa para dar N-[1-(3-isopropoxi-
 benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-nicotinamida en
 forma de un sólido flocculento (25.9 mg). ES-MS calculado para
 $C_{29}H_{27}N_3O_5$ (m/e) 485.57, observadas 486.3 (M+H).

Ejemplo 16

20 **Trifluoroacetato del ácido pirazin-2-carboxílico de [1-
 (3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-
 amida**



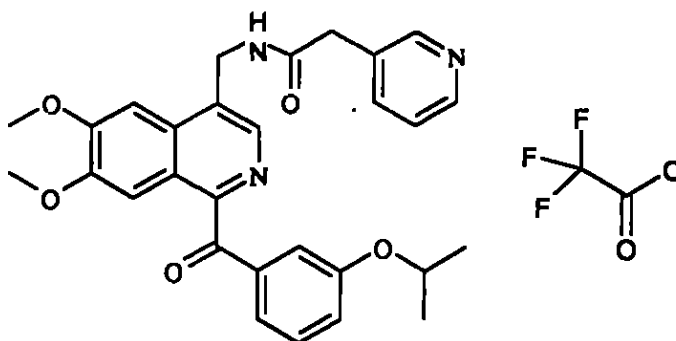
25

197

Se suspendió ácido pirazin-2-carboxílico (38.6 mg, 0.31 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno. Entonces se añadió cloruro de oxalilo (0.055 ml) y una gota de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una segunda porción de cloruro de oxalilo (0.1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se evaporaron los solventes y el residuo se secó bajo vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se añadió la sal de amina (70.51 mg) seguida por la adición de trietilamina (0.12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporaron los solventes y el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico (30.2 mg). ES-MS calculada para $C_{27}H_{26}N_4O_5$ (m/e) 486.56, observada 487.3 (M+H).

Ejemplo 17

Trifluoroacetato de N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-2-piridin-3-il-acetamida



A una solución de clorhidrato de 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina (70.2 mg, 0.1549 mmol) en 4 ml de cloruro de metileno se

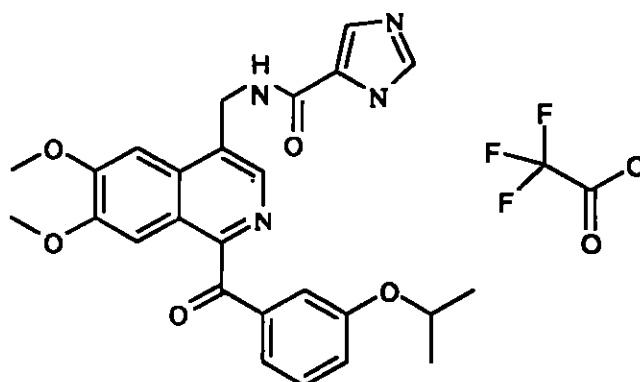
añadió trietilamina (0.065 ml, 3.0 eq), ácido 3-piridinacético (23.3 mg, 1.1 eq) y EDCI (34.0 mg, 1.10 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-2-piridin-3-il-acetamida en forma de un sólido floculento (48.6 mg). ES-MS calculada para $C_{29}H_{29}N_3O_5$ (m/e) 499.58, observada 500.3

10

Ejemplo 18

Trifluoroacetato de [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 3H-imidazol-4-carboxílico

15



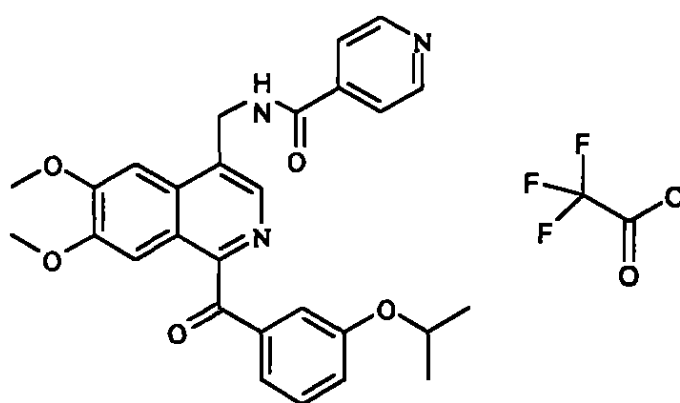
20

A una solución de clorhidrato de 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina (70 mg, 0.1545 mmol) en 4 ml de cloruro de metileno se añadió trietilamina (0.085 ml, 4.0 eq), ácido imidazol-4-carboxílico (20.8 mg, 0.1856 mmol) y HBTU (70 mg, 0.1846 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se purificó mediante

un HPLC preparativo de fase reversa para dar [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 3H-imidazol-4-carboxílico en forma de un sólido floculento (25.6 mg). ES-MS calculada para $C_{26}H_{26}N_4O_5$ (m/e) 474.53, observada 475.2 (M+H).

Ejemplo 19

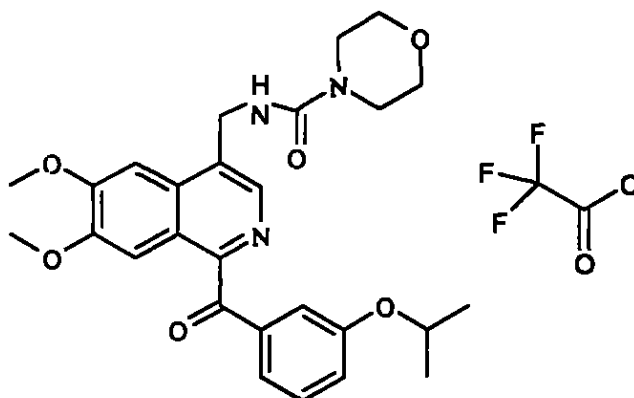
Trifluoroacetato de N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-isonicotinamida



A una solución de clorhidrato de 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina (72.1 mg, 0.1592 mmol) en 4 ml de cloruro de metileno se añadió trietilamina (0.14 ml), clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (28.4 mg, 0.1595 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-isonicotinamida en forma de un sólido floculento (73 mg). ES-MS calculada para $C_{28}H_{27}N_3O_5$ (m/e) 485.55, observada 486.3 (M+H).

Ejemplo 20

Trifluoroacetato de [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico

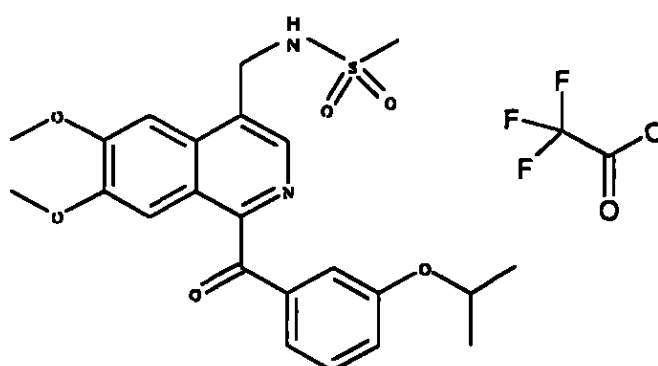


A una solución de clorhidrato de 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina (70.5 mg) en 4 ml de cloruro de metileno se añadió trietilamina (0.085 ml) y cloruro d 4-morfolincarbonilo (0.0197 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico en forma de un sólido flocculento (60 mg). ES-MS calculada para C₂₇H₃₁N₃O₆ (m/e) 493.57, observada 494.2 (M+H).

Ejemplo 21

Trifluoroacetato de N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida

5



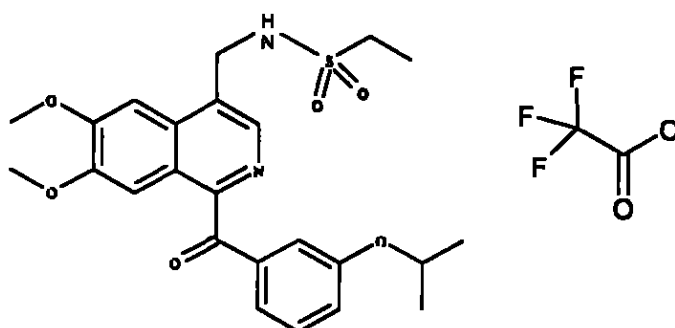
A una solución de clorhidrato de 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-aminometileno-6,7-dimetoxi-isoquinolina
10 (96 mg, 0.2119 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.025 ml) y trietilamina (0.15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes fueron evaporados y el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para
15 dar N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida en forma de un sólido floculento (76.4 mg). ES-MS calculada para C₂₃H₂₆N₂O₆S (m/e) 458.56, observada 459.1 (M+H).

Ejemplo 22

20

Trifluoroacetato de [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico

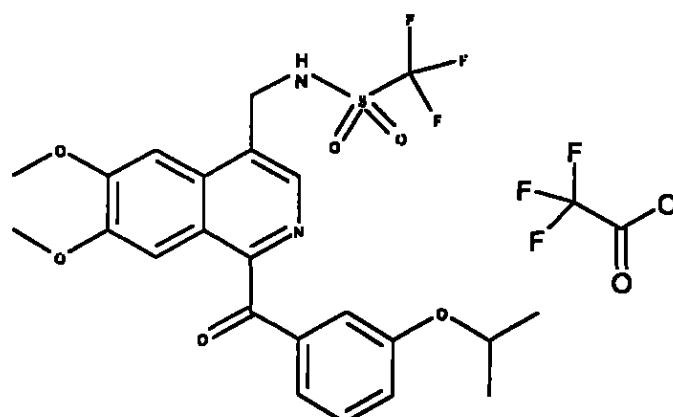
25



A una solución de clorhidrato de 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina (96 mg, 0.2119 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno se añadió cloruro de etanosulfonilo (0.030 ml) y trietilamina (0.15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporaron los solventes y el residuo se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico en forma de un sólido flocculento (54 mg). ES-MS calculada para $C_{24}H_{28}N_2O_6S$ (m/e) 472.57, observada 473.1 (M+H).

Ejemplo 23

Trifluoroacetato de C,C,C-Trifluoro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida



A una suspensión de clorhidrato de 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina (161.7 mg, 0.3579 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.187 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió anhídrido

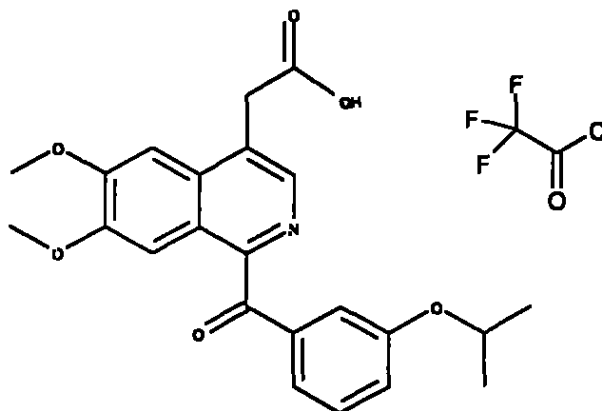
trifluorometanosulfónico (0.060 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en relación 1/2) para dar C,C,C-trifluoro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida (122 mg, 67%). ES-MS calculada para $C_{23}H_{23}F_3N_2O_6S$ (m/e) 512.51, observada 513.2 (M+H).

10

Ejemplo 24

Trifluoroacetato de ácido [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético

15



20

A una suspensión de 1-(3-isopropoxi)benzil-4-clorometil-6,7-di-metoxiisoquinolina cruda (770 mg, 2.0 mmol) en 60 ml de etanol se añadió cianuro de sodio (980 mg, 10 eq) y agua (8 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La MS indicó que todo el material de partida se había consumido. Los solventes fueron evaporados y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y los solventes fueron eliminados. El residuo se purificó mediante una

25

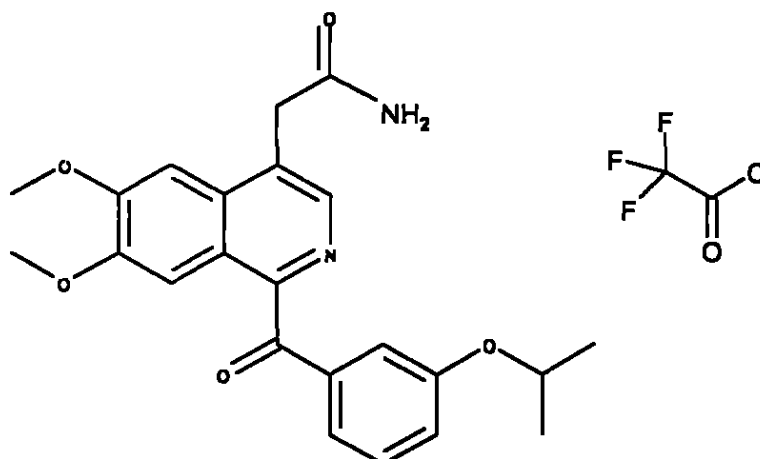
cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en relación 2/1) para dar un correspondiente nitrilo (421.7 mg).

El anterior nitrilo (390.5 mg) se disolvió en 15 ml de acetato de etilo y se añadió dióxido de selenio (138 mg, 1.20 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en relación 1/1) para dar 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-cianometil-6,7-di-metoxiisoquinolina (277 mg).

La anterior 1-(3-isopropoxi)benzoil-4-cianometil-6,7-di-metoxiisoquinolina (260 mg, 0.67 mmol) se suspendió en 4 ml de etanol. A esta mezcla se añadió hidróxido de sodio sólido (150 mg) y agua (4 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y la TLC mostró la completa desaparición del material de partida. El HPLC analítico mostró dos productos principales. La mezcla cruda se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar dos fracciones puras. La fracción con un tiempo de retención posterior fue identificada como ácido [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético (111.5 mg). ES-MS calculada para $C_{23}H_{23}NO_6$ (m/e) 409.45, observada 410.3 (M+H).

Ejemplo 25

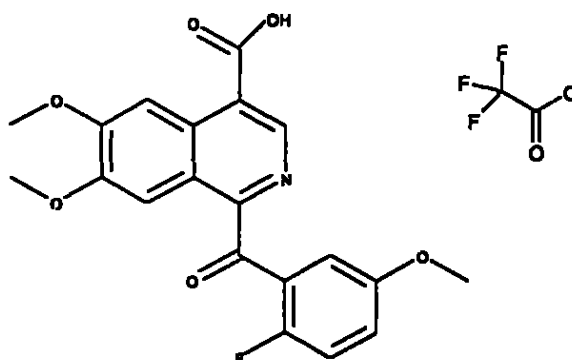
Trifluoroacetato de 2-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida



10 Este compuesto se obtuvo durante la última etapa de la
 purificación por HPLC preparativo en la preparación de ácido
 [1-(3-isopropoxi-benzoyl)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-
 acético (Ejemplo 24). Una de las dos fracciones con el tiempo
 de retención anterior fue identificada como 2-[1-(3-
 15 isopropoxi-benzoyl)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida
 (114 mg). ES-MS calculada para C₂₃H₂₄N₂O₅ (m/e) 408.46,
 observada 409.4 (M+H).

Ejemplo 26

20 **Trifluoroacetato de ácido 1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoyl)-6,7-
 dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico**



El 4-fluoro-3-metilanisol (7.32 g, 52.28 mmol) se disolvió en 30 ml de tetracloruro de carbono. A esta solución se añadió N-bromosuccinimida (9.772 g, 1.05 eq) y AIBN 428 mg, 5% eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y a continuación se enfrió. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio concentrado. La fase orgánica se secó y los solventes fueron eliminados para dar un aceite (13.0 g). El aceite crudo se disolvió en 150 ml de etanol y se añadió cianuro de sodio (12.8 g, 261 mmol) seguido por la adición de agua (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El material insoluble se filtró y el filtrado fue concentrado. El residuo se extrajo con agua y éter. La fase orgánica se secó y los solventes fueron evaporados para dar un aceite (8.0 g). Este aceite se disolvió en 120 ml de etanol. A esta solución se añadió agua (40 ml) e hidróxido de sodio sólido (20.9 g, 10.0 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche para dar una solución clara. Los solventes fueron evaporados y el residuo se suspendió en 200 ml de agua caliente. La solución se enfrió y se extrajo dos veces con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6N y entonces se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo ácido 2-fluoro-5-metoxifenilacético (6.56 g, 68% en 3 pasos).

El ácido 2-fluoro-5-metoxifenilacético (2.30 g, 12.5 mmol) se mezcló con éster de etilo del ácido α -aminometil-(3,4-dimetoxi)benzeno acético (clorhidrato de éster de etilo

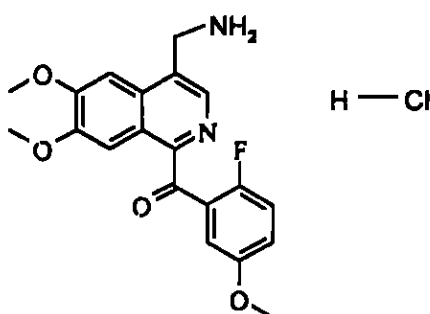
del ácido α -aminometil-3,4-dimetoxibenzeno-acético (3.62 g)) en 100 ml de cloruro de metileno. A esta suspensión se añadió trietilamina (3.5 ml), HOBt (1.68 g) y EDCI (2.52 g, 1.05 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12
5 horas. La mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1N y cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio y a continuación se secó. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite crudo (5.25 g). Este aceite se disolvió en 60 ml de cloruro de metileno y
10 se añadió pentacloruro de fósforo (3.90 g, 18.70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y entonces vertido en hielo. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica se lavó con agua, solución de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó y los
15 solventes fueron evaporados para dar un aceite pardusco (4.79 g). Este aceite pardusco se mezcló con azufre (440 mg, 1.10 eq) y la mezcla se puso en un baño de aceite precalentado a 165 °C. La mezcla se agitó a 165 °C durante 20 minutos hasta que no se observó ningún gas. Entonces se añadió etanol (50
20 ml) a la mezcla caliente y se filtró la solución. El filtrado se enfrió para dar 1-(2-fluoro-5-metoxibenzil)-4-etoxycarbonil-6,7-dimetoxiisoquinolina (2.60 g).

La anterior 1-(2-fluoro-5-metoxibenzil)-4-etoxycarbonil-6,7-dimetoxiisoquinolina se disolvió en acetato de etilo (25
25 ml) y se añadió dióxido de selenio (723 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora hasta que todo el material de partida fue consumido. La solución se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado fue concentrado. El residuo

se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano y acetato de etilo (en relación 3/1) para dar éster de etilo del ácido 1-(2-fluoro-5-metoxibenzoil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (1.28 g). Este éster (200 mg, 0.48 mmol) se suspendió en 10 ml de metanol y se añadió solución de hidróxido de sodio 1N (2.0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y la solución se cargó en un HPLC preparativo para su purificación para dar ácido 1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (138 mg). ES-MS calculada para $C_{20}H_{16}FNO_6$ (m/e) 385.36, observada 386.2 (M+H).

Ejemplo 27

(4-Aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona hidrogencloruro



La 1-(2-fluoro-5-metoxibenzil)-4-etoxycarbonil-6,7-dimetoxiisoquinolina (4.0 g, 10 mmol, intermedio del ácido 1-(2-Fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 26) se disolvió en 60 ml de THF. Se añadió a 0 °C hidruro de litio y aluminio (371 mg, 1.0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC mostró la completa desaparición del material de partida. La mezcla se evaporó para eliminar los solventes y

el residuo se extrajo con cloruro de metileno y solución de cloruro de amonio saturada. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Tras la evaporación de solventes se obtuvo un sólido. El sólido se lavó con éter seco y hexano para dar 1-
5 (2-fluoro-5-metoxibenzil)-4-hidroximetil-6,7-dimetoxiisoquinolina (3.12 g, 87%).

El anterior alcohol (3.0 g, 8.40 mmol) se disolvió en 75 ml de cloruro de metileno. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.715 ml) a 0 °C seguido por la adición de
10 trietilamina (1.28 ml, 1.1 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y entonces se añadió cloruro de litio (697 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se extrajo con cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó. Tras
15 la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido amarillo pálido (3.25 g).

El anterior sólido (2.05 g) se suspendió en una mezcla que contenía azida sódica (1.78 g) y DMSO (15 ml) que estaba precalentada a 65 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 2
20 horas y la solución se extrajo con cloruro de metileno. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano y acetato de etilo (en relación 2/1) para dar la azida deseada (1.53 g, 73%).

25 La anterior azida (1.53 g) se disolvió en 100 ml de THF y se añadió di-tert-butildicarbonato (1.0 g, 1.15 eq) seguido por la adición de 10% paladio sobre carbon activado (350 mg). La mezcla se hidrogenó a 40 PSI durante 2 horas. La solución

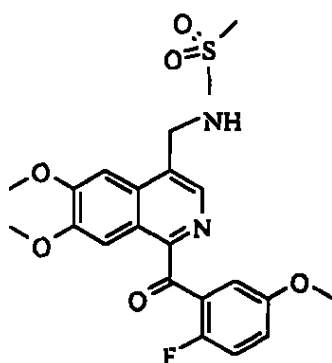
se filtró a través de una capa de Celite y se eliminaron los solventes. El residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo caliente y se añadió dióxido de selenio (613 mg, 1.50 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas hasta que
5 todo el material de partida fue consumido. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano y acetato de etilo (en relación 1.5/1) para
10 dar 1-(2-fluoro-5-metoxibenzoil)-4-N-Boc-aminometil-6,7-dimetoxiisoquinolina (1.69 g, 90% en 3 etapas).

La anterior 4-N-Boc-aminometil-1-(2-fluoro-5-metoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolina (1.69 g) se disolvió en 4 ml de cloruro de metileno. A esta solución se añadió
15 ácido trifluoroacético (8 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes fueron evaporados y el residuo se secó bajo vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso en éter 2N (6 ml). Los solventes fueron
20 evaporados y el residuo fue primero secado, a continuación lavado con éter y finalmente filtrado para dar un clorhidrato de sal (4-Aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona (1.546 g). ES-MS calculada para $C_{20}H_{19}FN_2O_4$ (m/e) 370.34, observada 371.3 (M+H).

25

Ejemplo 28

N-[1-(2-Fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida

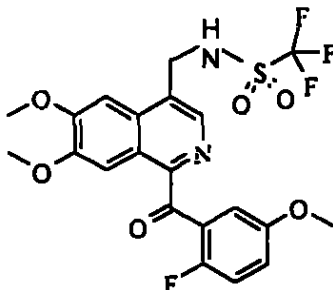


5 La (4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 27) (100.5 mg, 0.2269 mmol) se suspendió en 5 ml de cloruro de metileno. La
10 solución se enfrió a -78 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.0195 ml, 1.10 eq) seguido por la adición de N,N-diisopropiletilamina (0.122 ml, 3.0 eq). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y a continuación a temperatura
15 ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en relación 4/1) para dar N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida (70 mg, 69%). ES-MS
20 calculada para C₂₁H₂₁FN₂O₆S (m/e) 448.47, observada 449.0 (M+H).

Ejemplo 29

C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida

5

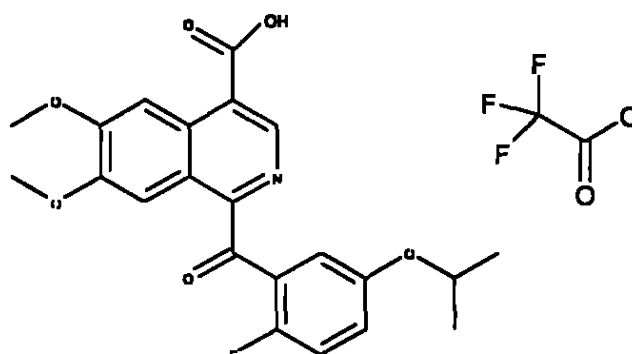


10 La (4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona (Ejemplo 27) (100.75 mg, 0.22739 mmol) se suspendió en 6 ml de cloruro de metileno. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0.042 ml, 1.10 eq) seguido por la
15 adición de N,N-diisopropiletilamina (0.118 ml, 3.0 eq). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en relación
20 1/2) para dar C,C,C-trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida (45.6 mg, 40%). ES-MS calculada para $C_{21}H_{18}F_4N_2O_6S$ (m/e) 502.44, observada 503.01 (M+H).

25

Ejemplo 30

Trifluoroacetato de ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico



El 4-fluoro-3-metilfenol (13.1 g, 104 mmol) se disolvió en 200 ml de acetona. A esta solución se añadió 2-iodopropano (35.3 g, 2.0 eq) y carbonato de potasio (28.6 g, 2.0 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche y la TLC mostró algo de material de partida. Se añadió otra porción de 2-iodopropano (17.6 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas hasta que todo el material de partida desapareció. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se extrajo con éter y solución de hidróxido de sodio 1N. La fase orgánica se secó y se evaporó para dar un aceite (17.1 g). Este aceite se disolvió en 60 ml de tetracloruro de carbono. A la solución se añadió N-bromosuccinimida (19.12 g, 1.05 eq) y AIBN (840 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se extrajo con éter y se lavó con solución de bicarbonato de sodio. Tras la eliminación de los solventes, se obtuvo un aceite (26.03 g).

El anterior aceite crudo (23.5 g) se suspendió en 300 ml de etanol y se añadió agua (50 ml). Entonces se añadió cianuro sódico (23.5 g, 5.0 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se filtró. El filtrado fue concentrado y entonces se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se evaporó para dar un aceite que se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano y acetato de etilo (en relación 10/1) para dar 2-cianometil-4-isopropoxifluorobeno en forma de un aceite incoloro (7.5 g, 40% en tres etapas). Este nitrilo (7.5 g, 38.87 mmol) se disolvió en etanol (102 ml) y entonces se añadió hidróxido sódico (15.54 g, 10 eq) seguido por la adición de agua (33.7 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas y se evaporaron los solventes. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6N y entonces se extrajo con acetato de etilo. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo ácido 2-fluoro-5-isopropoxifenilacético (7.62 g, 93%).

El ácido 2-fluoro-5-isopropoxifenilacético (4.0 g, 18.87 mmol) se mezcló con clorhidrato del éster de etilo del ácido α -aminometil-3,4-dimetoxibenzeno-acético (5.47 g, 18.89 mmol) en 100 ml de cloruro de metileno. A esta mezcla se añadió trietilamina (5.2 ml), EDCI (3.82 g, 1.05 eq) y HOBT (2.54 g, 1.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC mostró una mancha principal. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1N. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio. Tras la eliminación de los solventes, se obtuvo un

aceite (9.63 g). Este aceite crudo se disolvió en 150 ml de cloruro de metileno. A esta solución se añadió pentacloruro de fósforo (5.9 g, 28.3 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche y entonces se vertió en hielo. La mezcla se
5 extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación solución de bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite pardusco (8.44 g). Este aceite se mezcló con azufre (629 mg, 19.66 mmol) y la mezcla se agitó a 165 °C durante 20 minutos.
10 Entonces se añadió etanol (100 ml) y la mezcla se filtró. Se evaporaron los solventes y el residuo se suspendió en acetato de etilo y hexano (150 ml, en relación 3/1). El material insoluble se filtró. El filtrado fue concentrado y purificado mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano
15 y acetato de etilo (en relación 2,4/1) para dar éster de etilo del ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi)benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (4.40 g).

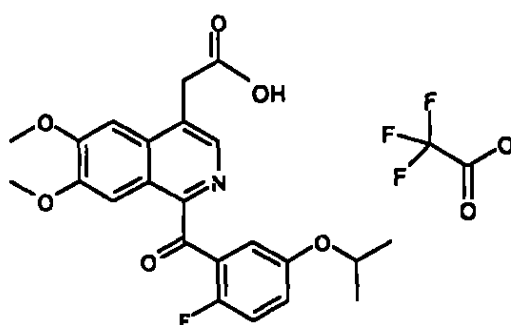
El éster de etilo del ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi)benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (657
20 mg, 1.538 mmol) se disolvió en 3 ml de acetato de etilo y se añadió dióxido de selenio (171 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla se pasó a través de una capa de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó para dar un sólido crudo que se llevó a la
25 siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Un tercio del sólido crudo se suspendió en 5 ml de metanol y se añadió solución de hidróxido de sodio 1N (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 40 minutos y entonces se evaporó.

El residuo se disolvió en 6 ml de agua y se filtró. El filtrado se cargó en un HPLC preparativo para su purificación para dar ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido
5 floculento (126mg). ES-MS calculada para $C_{22}H_{20}FNO_6$ (m/e) 413.41, observada 414.3 (M+H).

Ejemplo 31

Trifluoroacetato del ácido [1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético

10



15

El éster de etilo del ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi)benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (1.95 g, 4.57 mmol) se disolvió en 50 ml de THF. A esta solución se
20 añadió hidruro de litio y aluminio (340 mg, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró la completa desaparición del material de partida. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió con cloruro de amonio y a continuación se extrajo con cloruro de metileno.
25 Tras la evaporación de los solventes, el residuo se lavó con éter para dar un sólido blanco (1.76 g, 100%). Este sólido (1.464 g, 3.8025 mmol) se suspendió en 50 ml de cloruro de metileno y se enfrió to 0 °C. Entonces se añadió cloruro de

metanosulfonilo (0.323 ml, 1.10 eq) seguido por la adición de trietilamina (0.529 ml, 1.10 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se
5 extrajo con cloruro de metileno y agua. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido crudo (1.10 g). Este sólido se disolvió en 15 ml de DMSO y se añadió cianuro sódico (614 mg, 5.0 eq). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora hasta que todo el material de partida desapareció. La
10 mezcla se extrajo con agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se secó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en relación 1.5/1) para dar 1-(2-fluoro-5-isopropoxi)benzil-4-cianometil-6,7-dimetoxiisoquinolina (951
15 mg).

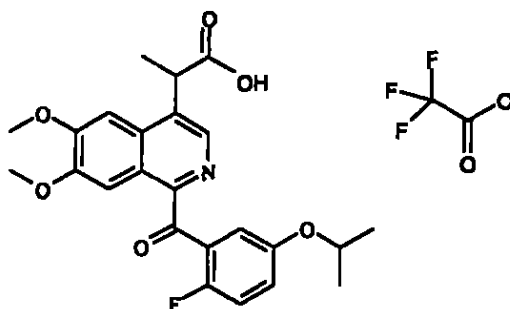
El anterior compuesto de nitrilo (940 mg, 2.386 mmol) se suspendió en 25 ml de etanol. Entonces se añadió agua (7 ml) seguido por la adición de hidróxido sódico (954 mg, 10 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche y
20 entonces se acidificó con ácido clorhídrico 6N. La solución se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica se secó y a continuación se evaporó para dar un ácido carboxílico (950 mg). Este ácido carboxílico se disolvió en 20 ml de cloruro de metileno y se añadió una solución en éter de
25 diazometano (0.15 N, 20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y entonces los solventes fueron evaporados para dar éster de metilo del ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi)benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-acético.

209

El éster anterior (133.5 mg, 0.3126 mmol) se disolvió en 10 ml de acetato de etilo. A esta solución se añadió dióxido de selenio (51.7 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas. La TLC mostró la completa desaparición del material de partida y la formación de dos productos principales. La mezcla se pasó a través de una capa de gel de sílice y el filtrado se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en relación 1/2) para dar éster de metilo del ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi)benzoil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-acético (97.5 mg). Este éster se disolvió en 5 ml de metanol y se añadió solución de hidróxido de sodio 1N (0.2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y la mezcla cruda se purificó mediante un HPLC preparativo para dar ácido [1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético (49 mg). ES-MS calculada para $C_{23}H_{22}FNO_6$ (m/e) 427.44, observada 428.2 (M+H).

Ejemplo 32

Trifluoroacetato del ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-propiónico

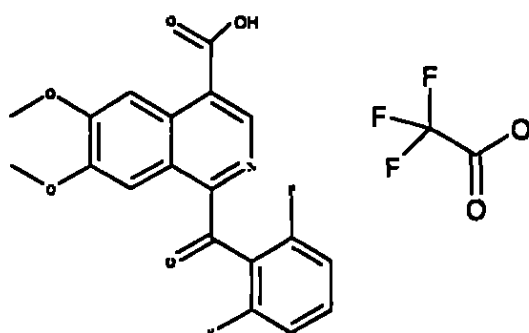


El éster de metilo del ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi)benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-acético (363 mg, 0.65 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF. A esta solución se añadió tert-butil óxido de potasio (209 mg, 2.20 eq). Se observó una solución de color rojo oscuro. A esta solución se añadió yoduro de metilo (0.106 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Tras la eliminación de los solventes, el residuo se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadió dióxido de selenio (94.5 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y entonces se pasó a través de una capa de gel de sílice. El filtrado fue concentrado y purificado mediante una cromatografía flash en columna para dar un sólido (66.8 mg). Este sólido (62 mg) se disolvió en 4 ml de metanol y se añadió 0.2 ml de solución de hidróxido de sodio 1N. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla cruda se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-propiónico (24 mg). ES-MS calculada para $C_{24}H_{24}FNO_6$ (m/e) 441.46, observada 442.11 (M+H).

Ejemplo 33

Trifluoroacetato del ácido 1-(2,6-difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolín-4-carboxílico

112



5

A una solución de ácido 2,6-difluorofenilacético (5.0 g, 29.07 mmol) y clorhidrato del éster de etilo del ácido α -aminometil-3,4-dimetoxibenzeno-acético (8.42 g, 19.08 mmol) en 200 ml de cloruro de metileno se añadió trietilamina (8.2 ml, 58.4 mmol), EDCI (6.16 g, 1.10 eq) y HOBT (3.91 g, 1.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y entonces se extrajo con cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1N. La fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1N, agua, solución concentrada de bicarbonato de sodio y salmuera. La TLC mostró una mancha principal (acetato de etilo y hexano, en relación 2/1). Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite (10.90 g). Este aceite se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno y se añadió pentacloruro de fósforo (7.26 g, 1.30 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y entonces se vertió sobre hielo y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera y solución concentrada de bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite (9.93 g). Este aceite (9.93 g) se mezcló con azufre (980 mg, 1.20 eq) y la mezcla se puso en un baño de aceite precalentado a

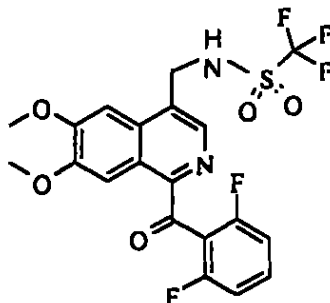
160 °C. La solución marrón oscuro se agitó a 160 °C durante 30 minutos hasta que no se observó más gas. Entonces se añadió etanol (150 ml) para dar una solución clara. Esta solución se enfrió hasta temperatura ambiente para dar un cristal en forma de agujas. El sólido se filtró y se lavó con etanol para dar éster de etilo del ácido 1-(2,6-difluoro)benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico en forma de un cristal en forma de agujas (6.88 g, 61% sobre tres etapas).

10 El anterior éster de etilo del ácido 1-(2,6-difluoro)benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (158 mg, 0.4093 mmol) se mezcló con dióxido de selenio (77.2 mg, 1.70 eq) en 5 ml de ácido acético. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos y a continuación se evaporaron los
15 solventes. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se pasó a través de una capa de gel de sílice. El filtrado fue concentrado y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano y acetato de etilo (en relación 2/1) para dar éster de etilo
20 del ácido 1-(2,6-difluoro)benzoil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido (85 mg). Este sólido (27.0 mg) se suspendió en 3 ml de metanol y se añadió solución de hidróxido de sodio 1N (0.15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 hora y entonces se cargó en un HPLC
25 preparativo para su purificación para dar ácido 1-(2,6-difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (23.1 mg). ES-MS calculada para $C_{19}H_{13}F_2NO_3$ (m/e) 373.32, observada 374.3 (M+H).

Ejemplo 34

N-[1-(2,6-Difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida

5



10 El cristal en forma de agujas éster de etilo del ácido 1-(2,6-difluoro)benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (4.0 g, 10.33 mmol, intermedio del ácido 1-(2,6-difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 33) se disolvió en 60 ml de THF seco. A esta solución se añadió
15 hidruro de litio y aluminio (382 mg, 1.0 eq). y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo se suspendió en cloruro de metileno. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y solución de cloruro de amonio. La fase orgánica se
20 lavó con salmuera. La solución se secó con sulfato de sodio y se eliminaron los solventes. El residuo se lavó con éter para dar un sólido blanco (3.15 g, 89%). Este sólido (3.0 g, 8.69 mmol) se suspendió en 75 ml de cloruro de metileno y la solución se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió cloruro
25 de metanosulfonilo (0.74 ml, 1.10 eq) y trietilamina (1.33 ml, 1.10 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y entonces se añadió cloruro de litio (360 mg, 2.0 eq). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante

toda la noche y entonces se extrajo con cloruro de metileno y agua. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido (3.29 g). Este sólido (2.09 g) se suspendió en un mezcla que contenía DMSO (15 ml) y azida sódica (1.80 g). La
5 mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. El material ceroso se extrajo con cloruro de metileno y agua. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano y acetato de etilo (en
10 relación 2/1) para dar 1-(2,6-difluoro)benzil-4-azidometil-6,7-dimetoxiisoquinolina (1.66 g) en forma de un sólido blanco.

La anterior azida (1.66 g, 4.48 mmol) se mezcló con di-tert-butildicarbonato (1.96 g, 2.0 eq) en 40 ml de THF. Se
15 añadió una cantidad catalítica de 10% paladio sobre carbon (350 mg) y se hidrogenó la mezcla a 40 PSI durante 2 horas. La solución se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado fue concentrado. El residuo se lavó con hexano para dar un material ceroso (1.79 g). Este material (1.79 g) se
20 disolvió en 40 ml de acetato de etilo y se añadió dióxido de selenio ((537 mg, 1.20 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla se filtró a través de una capa fina de gel de sílice. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó
25 mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano y acetato de etilo (en relación 1.6/1) para dar 4-N-Boc-aminometil-1-(2,6-difluoro)benzoil-6,7-dimetoxiisoquinolina (1.52 g).

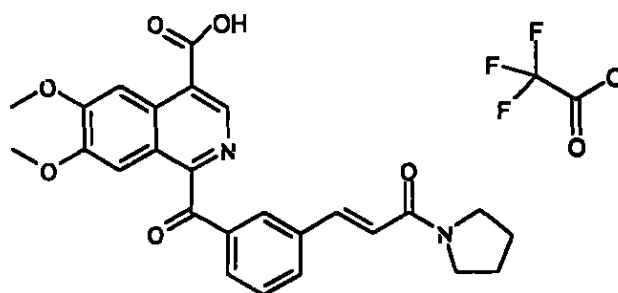
La anterior 4-N-Boc-aminometil-1-(2,6-difluoro)benzoil-6,7-dimetoxiisoquinolina (1.52 g) se disolvió en 3 ml de cloruro de metileno. A esta solución se añadió ácido trifluoroacético (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los solventes y el residuo se secó bajo vacío. El aceite pardusco se disolvió en cloruro de metileno y se trató con cloruro de hidrógeno gaseoso 2N en éter (6 ml). Los solventes fueron evaporados y el residuo se secó y a continuación se lavó con éter para dar 4-aminometil-1-(2,6-difluoro)benzoil-6,7-dimetoxiisoquinolina como una sal de clorhidrato (1.524 g, 64% sobre 6 etapas).

El anterior clorhidrato de amina (100.3 mg, 0.2327 mmol) se disolvió en 6 ml de cloruro de metileno. Se añadió anhídrido trifluorosulfónico (0.043 ml, 1.10 eq) a -78 °C seguido por la adición de diisopropiletilamina (0.122 ml, 3.0 eq). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando hexano y acetato de etilo (en relación 2/1) para dar N-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida en forma de un sólido amarillo pálido (44 mg). ES-MS calculada para $C_{20}H_{15}F_5N_2O_5S$ (m/e) 490.40, observada 491.0 (M+H).

25

Ejemplo 35

Trifluoroacetato del ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propenil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico



5

A una mezcla de ácido 3-bromofenilacético (3.23 g, 15 mmol) y clorhidrato del éster de etilo del ácido α -aminometil-3,4-dimetoxibenzeno-acético (4.35 g, 15 mmol) en 10 100 ml de cloruro de metileno se añadió trietilamina (4.50 ml, 32 mmol) y HBTU (6.25 g, 16.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno y ácido clorhídrico 1N . La fase orgánica se lavó con agua y solución de bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un material crudo (6.30 g). La TLC mostró una buena pureza. Este material (6.30 g, 14 mmol) se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno y se añadió pentacloruro de fósforo (5.84 g, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda 15 la noche y entonces se vertió en aceite. La solución se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera y solución de bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un aceite pardusco (6.62 g). Este aceite (6.62 g) se mezcló con azufre (588 mg, 2.0 eq) y la mezcla se agitó a 165 °C durante 20 minutos hasta que no se observó ningún gas. La mezcla was worked up por la adición de etanol caliente. El material insoluble se filtró y los solventes fueron evaporados. El material crudo 25

resultante se purificó mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (en relación 1/1) para dar éster de etilo del ácido 1-(3-bromo)benzil-6,7-dimetoxi-4-carboxílico (3.20 g) en forma de un sólido.

5 El anterior éster de etilo del ácido 1-(3-bromo)benzil-6,7-dimetoxi-4-carboxílico (200 mg, 0.4651 mmol) se disolvió en 5 ml de trietilamina. A esta solución se añadió acrilato de tert-butilo (238 mg, 4.0 eq), acetato de paladio (10 mg, 0.1 eq) y tri-(o-tolil)fosfina (14.1 mg, 0.10 eq). La mezcla
10 se calentó a reflujo toda la noche. Los solventes fueron evaporados. El residuo se suspendió en cloruro de metileno y la mezcla se pasó a través de una capa de Celite. El filtrado fue concentrado y a continuación purificado mediante una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y
15 hexano (en relación 1/1) para dar éster de etilo del ácido 1-(3-trans-tert-butoxicarbonilvinil)benzil-6,7-dimetoxi-4-carboxílico en forma de un sólido (188 mg, 85%).

El anterior sólido (97 mg) se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadió dióxido de selenio (34.8 mg). La
20 mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 hora hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla se filtró a través de una capa fina de gel de sílice y el filtrado fue concentrado para dar un sólido (78 mg). Este sólido (78 mg) se disolvió en 3 ml de cloruro de metileno y se añadió ácido
25 trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los solventes fueron evaporados y el residuo se secó bajo vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso

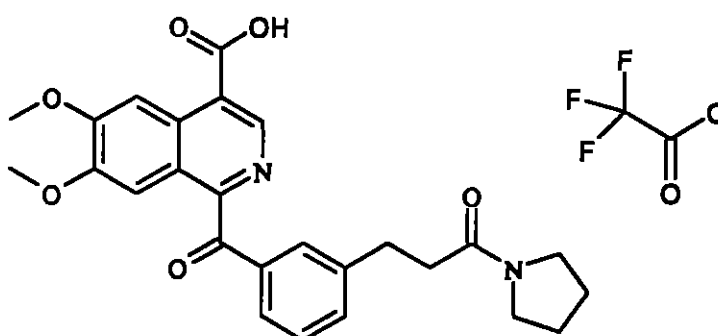
en éter. Los solventes fueron evaporados y el residuo se secó bajo vacío para dar una sal de clorhidrato (69.6 mg). La sal de clorhidrato (69.6 mg) se suspendió en 5 ml de THF seco y la solución se enfrió a -20 °C. A esta solución se añadió 5 cloroformato de isobutilo (24.2 mg, 1.20 eq), trietilmina (44.7 mg, 3.0 eq) y pirrolidina (21 mg, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se evaporaron los solventes. El residuo se disolvió en 3 ml de metanol y se trató con solución de hidróxido de litio 0.5N (1 10 ml). Se añadieron dos gotas de THF para obtener una solución homogénea y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla cruda se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propenil)-benzoil]-isoquinolin-4- 15 carboxílico en forma de un sólido floculento (23 mg). ES-MS calculada para C₂₆H₂₄N₂O₆ (m/e) 460.49, observada 461.4 (M+H).

Ejemplo 36

Trifluoroacetato del ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico

20

25



El éster de etilo del ácido 1-(3-trans-tert-butoxicarbonilvinil)benzil-6,7-dimetoxi-4-carboxílico (165

mg) se disolvió en un mezcla de metanol y THF (en relación 4/1, 25 ml). Se añadió una cantidad catalítica del 10% de paladio sobre carbon y la mezcla se hidrogenó a 35 PSI durante 1 hora. La solución resultante se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado fue concentrado y el residuo (158 mg) se disolvió en 10 ml de acetato de etilo. se añadió dióxido de selenio (45 mg, 1.20 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas hasta que se consumió todo el material de partida. La solución se filtró a través de una capa fina de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó para dar un product oxidado(163 mg). Este material (163 mg) se disolvió en 4 ml de cloruro de metileno y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron los solventes y el residuo fue primero secado bajo vacío y a continuación disuelto en cloruro de metileno y tratado con cloruro de hidrógeno gaseoso en éter. Los solventes fueron evaporados y el residuo se secó para dar una sal de clorhidrato (138 mg). Esta sal de clorhidrato (88.5 mg) se suspendió en 6 ml de THF. Se añadió cloroformato de isobutilo (0.030 ml, 1.20 eq), trietilamina (0.103 ml, 4.0 eq) y pirrolidina (0.040 ml, 2.50 eq) a -20 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el material crudo se disolvió en 4 ml de metanol. A esta solución se añadió hidróxido de litio 0.5N (1 ml) y 2 gotas de THF. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se cargó en un HPLC preparativo de fase reversa para su purificación para dar

220

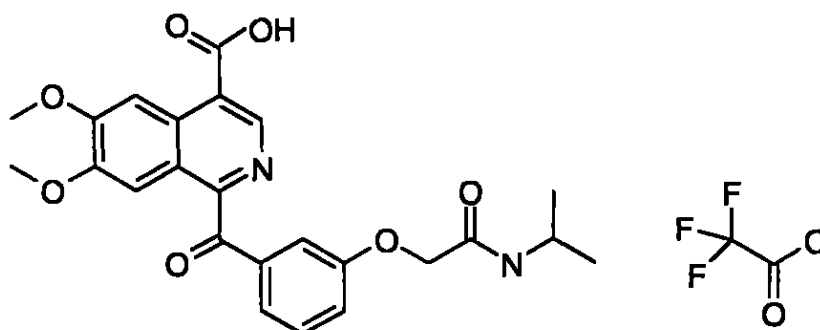
ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido fioculento (60 mg). ES-MS calculada para $C_{26}H_{26}N_2O_6$ (m/e) 462.51, observada 463.4 (M+H).

5

Ejemplo 37

Ácido 1-[3-(isopropilcarbamoil-metoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

10



15

El éster de etilo del ácido 1-(3-carboximetoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (intermedio en la preparación de ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 1)) (550 mg, 1.155 mmol) se mezcló con N-metil morfolina (0.32 ml, 2.9 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla se agitó a -12°C y se añadió isobutilcloroformato (0.155 ml, 1.19 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 7 minutos y entonces se añadió una suspensión de 1-hidroxi-2-nitro-4-benzofenona unida a resina (1.0 g, 1.6 mmol/g) en 5 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se filtró. El sólido ámbar resinoso se lavó con diclorometano (3x10 ml) seguido por un lavado con

20

25

221

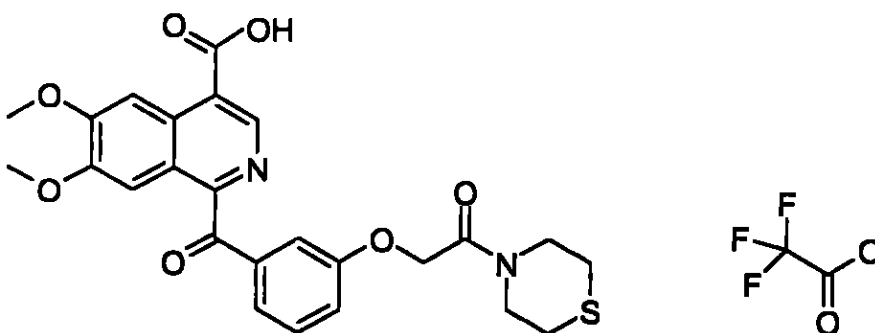
éter (3x10 ml). Este material se secó al vacío para dar un éster activado unido a resina (1.54 g, equivalentes a 1.147 mmol de éster).

El anterior éster activado unido a resina (225 mg, 0.19 mmol) se suspendió en 3 ml de diclorometano. Entonces se añadió isopropilamina (0.035 ml, 0.4 mmol) y la mezcla se agitó bajo una corriente de argón durante 15 minutos. La mezcla se filtró y el poso del filtro se lavó con diclorometano (3x1 ml). El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en 1 ml de metanol que contenía 0.5 ml de solución de hidróxido de sodio 1N. La mezcla se agitó durante 4 hora hasta la finalización de la saponificación. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante un sistema HPLC C18 de fase reversa eluido con acetonitrilo y agua. La fracción pura deseada se secó para dar ácido 1-[3-(isopropilcarbamoil-metoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de un sólido floculento (30 mg).

Ejemplo 38

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

25



*

228

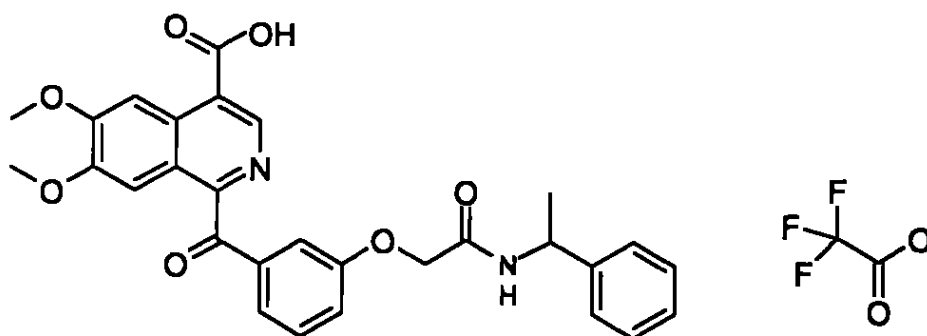
222

El éster activado unido a resina (intermedio en la preparación de ácido 1-[3-(isopropil-carbamoyl-metoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 37)) (225 mg, 0.19 mmol) se combinó con 3 ml de cloruro de metileno y 0.04 ml de tiomorfolina (0.4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el poso del filtro se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se saponificó disolviéndolo en 1 ml de metanol que contenía 0.5 ml de solución de hidróxido de sodio 1N y algunas gotas de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de un sólido flocculento (30 mg).

Ejemplo 39

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoyl)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

25



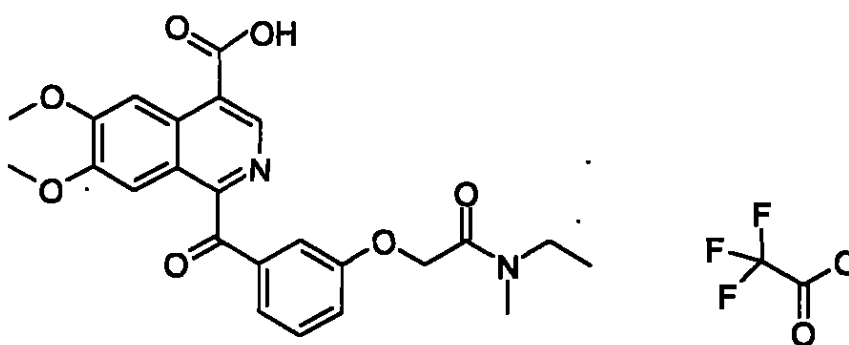
226

223

El éster activado unido a resina (intermedio en la preparación de ácido 1-[3-(isopropilcarbamoil-metoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 37)) (225 mg, 0.19 mmol) se combinó con 3 ml de cloruro de metileno y 0.05 ml de α -metilbenzil amina (0.4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el poso del filtro se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se saponificó disolviéndolo en 1 ml de metanol que contenía 0.5 ml de solución de hidróxido de sodio 1N y algunas gotas de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de un sólido floculento (30 mg).

Ejemplo 40

Ácido 1-{3-[(etil-metil-carbamoil)-metoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

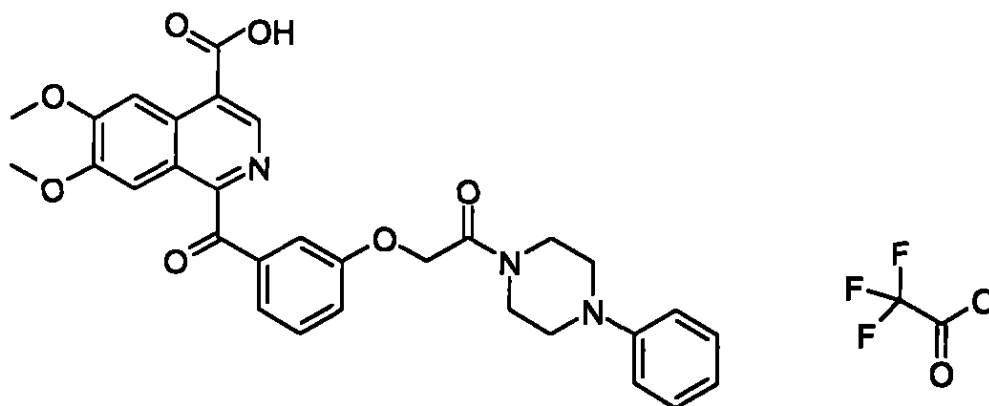


227

El éster activado unido a resina (intermedio en la preparación de ácido 1-[3-(isopropilcarbamoil-metoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 37)) (225 mg, 0.19 mmol) se combinó con 3 ml de cloruro de metileno y 0.035 ml de etilmetilamina (0.4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el poso del filtro se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se saponificó disolviéndolo en 1 ml de metanol que contenía 0.5 ml de solución de hidróxido de sodio 1N y algunas gotas de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar ácido 1-{3-[(etil-metil-carbamoil)-metoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de un sólido floculento (27 mg).

Ejemplo 41

Ácido 6,7-dimetoxi-1-{3-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil}-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

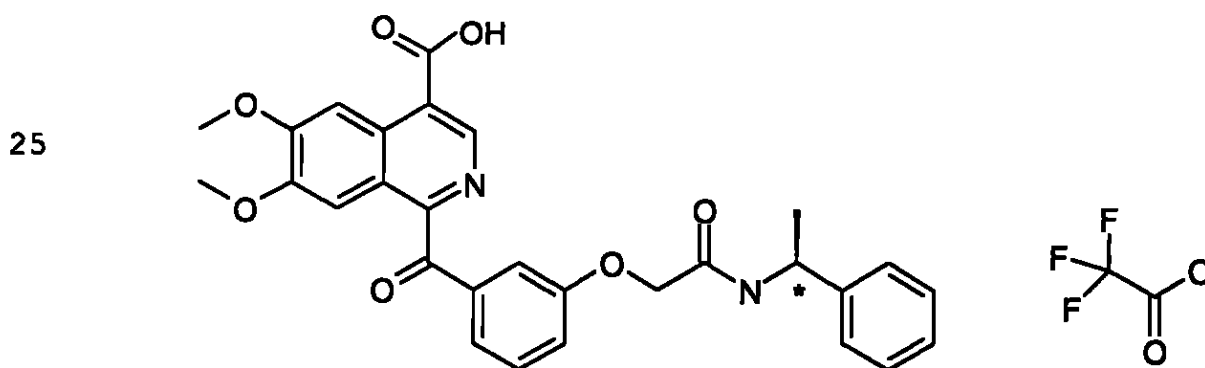


225

El éster activado unido a resina (intermedio en la preparación de ácido 1-[3-(isopropilcarbamoil-metoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 37)) (225 mg, 0.19 mmol) se combinó con 3 ml de cloruro de metileno y 0.060 ml de N-fenilpiperazina (0.388 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el poso del filtro se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se saponificó disolviéndolo en 1 ml de metanol que contenía 0.5 ml de solución de hidróxido de sodio 1N y algunas gotas de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de un sólido floculento (30 mg).

Ejemplo 42

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético



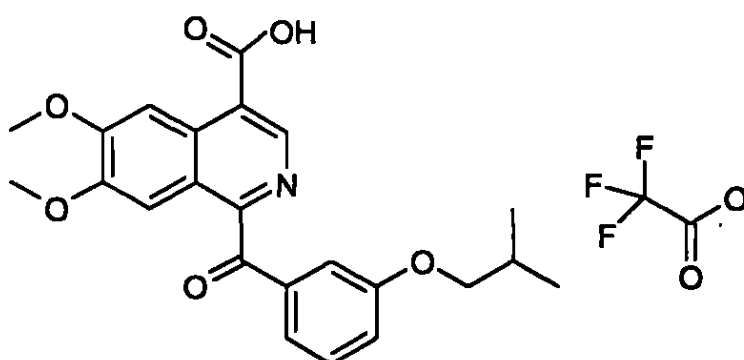
El asterisco representa un carbono quiral.

El éster de etilo del ácido 1-(3-carboximetoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (intermedio en la
5 preparación de ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 1)) (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en 3 ml de THF y la solución agitada fue enfriada a -10°C. A continuación se añadió isobutilcloroformato (0.35 ml, 0.269 mmol) seguido por
10 trietilamina (0.09 ml: 0.644 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos y entonces se añadió (S)-1-feniletilamina (0.032 ml, 0.25 mmol) en una pequeña cantidad de THF. El baño de enfriamiento se retiró a los 5 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. La mezcla de
15 reacción se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (5 ml). La fase orgánica se lavó con dos porciones de 5 ml de agua y los lavados acuosos se extrajeron de nuevo con una porción de 5 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron secados con sulfato de
20 sodio, filtrados y evaporados para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía (acetato de etilo/hexano en gradiente) para proporcionar alrededor de 25 mg de la amida purificada. Este éster de etilo de la amida (22 mg, 0.0405 mmol) se disolvió en 0.5 ml de metanol. La solución agitada
25 fue tratada con 0.1 ml de solución de hidróxido de sodio 1.0 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y entonces se disolvió en una pequeña cantidad de ácido acético. El

producto crudo se purificó por un sistema HPCL C_{18} de fase reversa para dar ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de una espuma blanca (15 mg).

Ejemplo 43

Ácido 1-(3-isobutoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético



15

A una solución de 1-(3-hidroxi)benzil-6,7-dimetoxi-4-etoxycarbonilisoquinolina (250 mg, 0.68 mmol, intermedio en la preparación de ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 1)) en 5 ml de etanol se añadió una solución que contenía 18 mg de sodio en 3 ml de etanol. La solución se agitó durante alrededor de 10 minutos a temperatura ambiente y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se secó al vacío para dar un sólido amarillo como la sal sódica del fenol (280 mg). Este sólido (140 mg, 0.34 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF seca y se añadió 1-bromo-2-metilpropano (0.1 ml, 0.92 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 30 minutos y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en

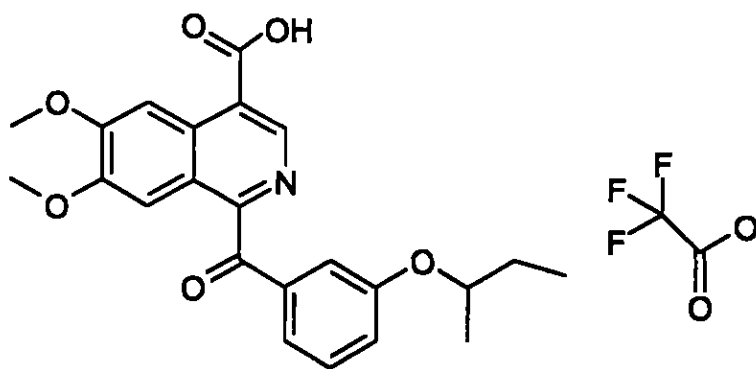
metanol y THF (en relación de volumen 1/1) y tratado con solución de hidróxido de sodio 1N (1.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los solventes fueron evaporados y el residuo se disolvió en agua. La solución resultante se trató con 0.2 ml de ácido acético (3.4 mmol). La mezcla lechosa se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y los solventes fueron evaporados para dar un aceite crudo (200mg) que se purificó a través de un HPLC de fase reversa para dar ácido carboxílico en forma de un sólido marrón (61 mg). El ácido carboxílico se disolvió en 05 ml de ácido acético y tratado con dióxido de selenio (20 mg, 0.18 mmol). La mezcla se agitó a 115 °C durante 45 minutos y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con ácido acético. El filtrado fue concentrado y a continuación purificado mediante un HPLC preparativo de fase reversa para dar ácido 1-(3-isobutoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de un sólido amarillo (35 mg).

20

Ejemplo 44

Ácido 1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

25



229

A una solución de 1-(3-hidroxi)benzil-6,7-dimetoxi-4-etoxicarbonilisoquinolina (250 mg, 0.68 mmol, intermedio en la preparación de ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico

5 (Ejemplo 1)) en 5 ml de etanol se añadió una solución que contenía 18 mg de sodio en 3 ml de etanol. La solución se agitó durante alrededor de 10 minutos a temperatura ambiente y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se secó al vacío para dar un sólido amarillo como la sal sódica del fenol (280
10 mg). Este sólido (140 mg, 0.34 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF seca y se añadió 2-bromobutano (0.1 ml, 0.91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol y THF (2 ml, en relación 1/1 en volumen) y se trató
15 con solución de hidróxido de sodio 1N (1.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los solventes fueron evaporados y el residuo se disolvió en salmuera (20 ml). La solución resultante se trató con 0.25 ml de ácido acético. La mezcla lechosa se extrajo con acetato de etilo
20 (3x5 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporaron los solventes. El residuo resultante se purificó a través de un HPLC de fase reversa para dar un ácido carboxílico. Este ácido carboxílico se disolvió en 05 ml de ácido acético y se trató con dióxido de selenio (20 mg, 0.18
25 mmol). La mezcla se agitó a 115°C durante 45 minutos y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con ácido acético. El filtrado fue concentrado y a continuación purificado mediante

233

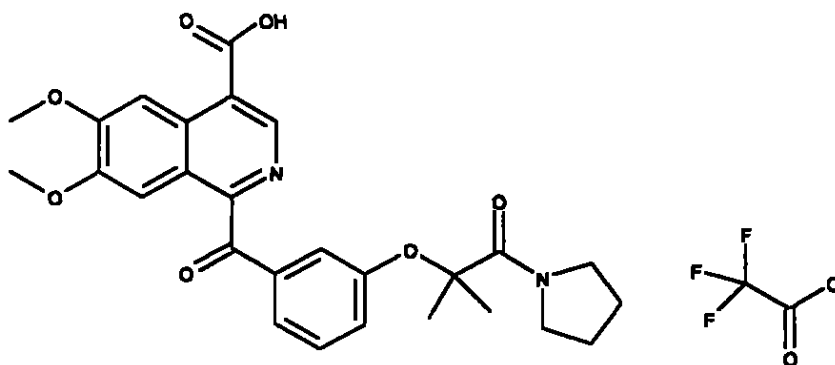
un HPLC preparativo de fase reversa para dar ácido 1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de un sólido amarillo (35 mg).

5

Ejemplo 45

Ácido 1-[3-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

10



15

A una solución de 1-(3-hidroxibenzil)-6,7-dimetoxi-4-etoxycarbonilisoquinolina (367 mg, 1.0 mmol) en 10 ml de acetato de etilo se añadió dióxido de selenio (166 mg, 1.50 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 hora hasta
20 que se consumió todo el material de partida. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Tras la evaporación de los solventes, se obtuvo un sólido como 1-(3-hidroxibenzoil)-6,7-dimetoxi-4-etoxycarbonilisoquinolina (370 mg). Este sólido (325 mg, 0.85
25 mmol) se disolvió en 3 ml de DMF y la solución agitada se trató con carbonato de potasio (300 mg, 2.17 mmol) seguido por t-butil-2-bromoisobutirato (210 mg, 0.94 mmol). La mezcla resultante se calentó (50°C en un baño de aceite) y se agitó

r

durante 25 horas. El espectro de masas y la TLC indicaron la conversión parcial al producto deseado y se añadieron carbonato de potasio (330 mg, 2.17 mmol) e isobutirato (210 mg, 0.94 mmol) adicionales. La mezcla se calentó con
5 agitación durante 25 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo fue extraído con acetato de etilo (50 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un aceite que se purificó por cromatografía con gel de sílice, utilizando
10 mezclas en gradiente de acetato de etilo y hexanos, para producir 248 mg del isobutirato en forma de un aceite amarillo.

El anterior aceite amarillo se disolvió en 3 ml de diclorometano y se trató con 1 ml de ácido trifluoroacético.
15 La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución resultante se trató con cloruro de hidrógeno gaseoso durante 3 minutos. Tras la evaporación de los solventes, el residuo se trituró con éter etílico y el
20 sólido se filtró para dar alrededor de 250 mg de un sólido delicuescente como 1-[3-(2-metil-2-carboxi)etoxi]benzoil-6,7-dimetoxi-4-etoxycarbonilisoquinolina. La H-NMR sugirió un producto puro que contenía éter de etilo como solvato.

El anterior ácido carboxílico (115 mg, 0.228 mmol) se
25 disolvió en THF seco (3 ml) y se añadió 100 µl de trietilamina (0.717 mmol). La mezcla se agitó a -10°C y se añadió cloroformato de isobutilo (37 µl, 0.285 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos y entonces se añadió

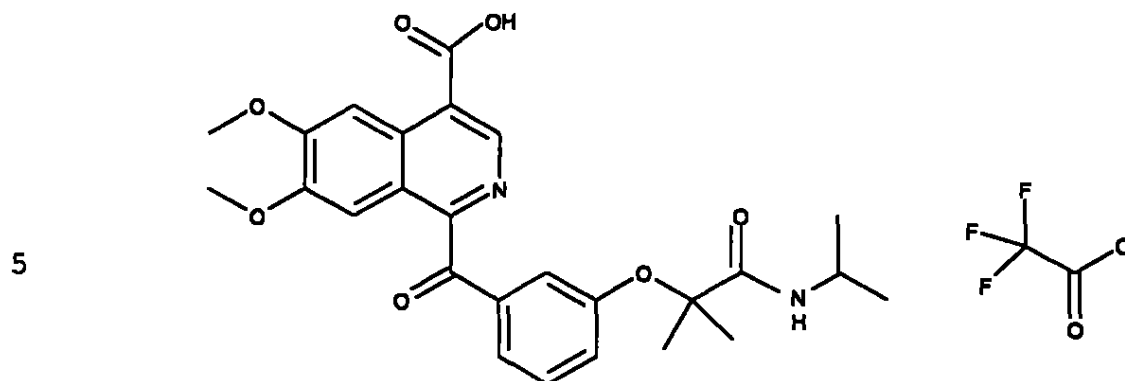
pirolidina (22 μ l, 0.263 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó durante 66 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo (5 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó a su vez con salmuera (5ml), agua que contenía algunas gotas de ácido acético y finalmente con salmuera. Cada fase acuosa se extrajo de nuevo con un porción (3 ml) de acetato de etilo. Tras el secado con sulfato de sodio, filtración y evaporación del solvente, la mezcla cruda se purificó por HPLC preparativo de fase reversa para proporcionar la deseada amida en forma de un aceite anaranjado (40 mg) así como el ácido carboxílico material de partida recuperado (45 mg).

La anterior amida (40 mg, 0.063 mmol) se agitó con una mezcla de metanol (1 ml) y 0.2 ml de 1.0 N hidróxido de sodio a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se evaporó y el residuo fue primero disuelto en ácido acético y entonces purificado por HPLC preparativo de fase reversa para rendir ácido 1-[3-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de una espuma incolora (25 mg).

25

Ejemplo 46

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético



A una solución de clorhidrato de 1-[3-(2-metil-2-carboxi)etoxi]benzoil-6,7-dimetoxi-4-

etoxicarbonilisoquinolina (115 mg, 0.228 mmol, intermedio en la preparación de ácido 1-[3-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (Ejemplo 45)) en 3 ml de THF seco se añadió Et₃N (100 µl, 0.717 mmol) y la mezcla se enfrió a -10 °C. Entonces se añadió cloroformato de isobutilo (37 µl, 0.285 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió isopropilamina (23 µl, 0.27 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. El solvente se eliminó al vacío y el resto fue extraído con cloruro de metileno (20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó para rendir un aceite naranja claro (alrededor de 120 mg). Este aceite se disolvió en metanol (1.5 ml) y se trató con 0.5 ml de 1.0 N hidróxido sódico acuoso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se almacenó en un congelador durante 16 horas y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético y se purificó por HPLC preparativo

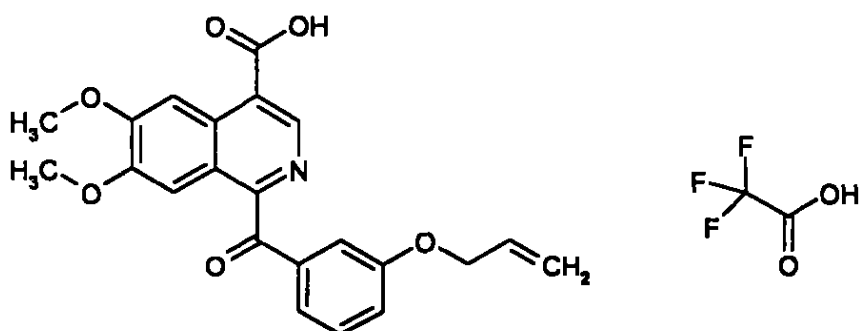
reverso para rendir un sólido rosado como ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (51 mg).

5

Ejemplo 47

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

10



15

Se mezcló clorhidrato del éster de etilo del ácido α-aminometil-3,4-dimetoxibenzeno-acético (11.9g, 41.2 mmol) con ácido 3-alo xifenilacético (8.3 g, 43.2 mmol), diisopropiletilamina (25 ml, 143 mmol) y O-benzotriazol-1-il-
20 N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (17.2 g, 45.3 mmol) en DMF (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (250 ml) y ácido clorhídrico 1N (150 ml). La fase orgánica se lavó con
25 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con otra porción de diclorometano. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó

por cromatografía de gel de sílice (2:1 acetato de etilo: hexanos) para dar una amida en forma de un aceite amarillo pálido (16.0 g).

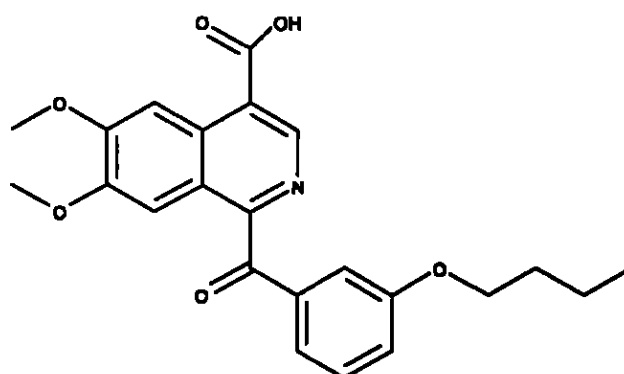
La anterior amida (15.5 g, 36.25 mmol) se disolvió en 5 150 ml de diclorometano y se trató mientras se agitaba con 13 g de PCl_5 (62.4 mmol). Se continuó la agitación durante 17 horas bajo un tubo de secado de CaSO_4 . El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con 250 ml de diclorometano y 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se 10 lavó con salmuera. Cada fase acuosa se extrajo con otra porción de diclorometano. La fase orgánica se combinó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar la sustancia de anillo cerrado dihidroisoquinolina en forma de un aceite naranja (15 g).

15 La anterior dihidroisoquinolina se combinó con 1.8 g de azufre elemental (56 mmol) y la mezcla agitada se calentó a 155°C en un baño de aceite durante una hora durante la cual la mezcla se convirtió en una pasta oscura y espesa. La mezcla se enfrió to 50°C y se agitó con 150 ml de alcohol 20 etílico. Se eliminó una pequeña cantidad de precipitado amarillo por filtración a través de una capa de Celite. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (mezclas en gradiente de acetato de etilo y hexanos) para producir 1-(3- 25 aloxibenzil)-6,7-dimetoxi-4-etoxicarbonilisoquinolina (4.1 g) así como 1-(3-aloxibenzoil)-6,7-dimetoxi-4-etoxicarbonilisoquinolina (150 mg).

La anterior 1-benzoilisoquinolina (150 mg, 0.34 mmol) se combinó con 5 ml de metanol, 2 ml de THF y 1.0 ml de solución de hidróxido de sodio 1.0 M. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación a 42°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, entonces se disolvió en una pequeña cantidad de metanol y se purificó por HPLC preparativo de fase reversa. La fracción purificada se liofilizó para dar ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de un sólido marrón claro (25 mg)

Ejemplo 48

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico



El ácido 3-fenilacético se calentó a reflujo en metanol que contenía cloruro de hidrógeno gaseoso. El éster de metilo resultante fue alquilado con bromuro de n-butilo en DMF que contenía carbonato de potasio. El éster de metilo fue finalmente saponificado en etanol a reflujo con solución de hidróxido de sodio 1.0 N para rendir ácido 3-butoxifenilacético.

El anterior ácido 3-butoxifenilacético (440 mg, 2.11 mmol) se mezcló con clorhidrato del éster de etilo del ácido α -aminometil-3,4-dimetoxibenzeno-acético (580 mg, 2.0 mmol) en 30 ml de DMF. Entonces se añadieron HBTU (837 mg, 2.2 mmol) y diisopropiletilamina (1.22 ml, 7.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (35 ml). El acetato de etilo se lavó con salmuera después con 35 ml de ácido clorhídrico 0.5 M y de nueva con salmuera. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas para dar alrededor de 1 g del producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con mezclas en gradiente de acetato de etilo y hexanos para producir la amida en forma de un líquido amarillo pálido (860 mg).

La anterior amida (860 mg, 1.94 mmol) se combinó en 50 ml de diclorometano con 700 mg de pentacloruro de fósforo (3.36 mmol) y la mezcla se agitó bajo un tubo de secado de CaSO_4 durante 17 horas. La solución se evaporó y el residuo se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y diclorometano (75 ml). El extracto se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un aceite ámbar como una dihidroisoquinolina (825 mg).

La dihidroisoquinolina (825 mg, 2 mmol) se combinó con 100 mg de azufre (3.1 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 155°C en un baño de aceite durante 45 minutos. La pasta se enfrió y se agitó con 3 ml de alcohol etílico y se filtró a

través de Celite. El filtrado se evaporó a sequedad dando un aceite oscuro (800 mg). Este aceite se disolvió en 25 ml de ácido acético y se trató con 260 mg (2.34 mmol) de dióxido de selenio y la mezcla se calentó (122°C en un baño de aceite) y se agitó durante 45 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar 900 mg de un aceite oscuro que se purificó sobre gel de sílice, se eluyó con mezclas en gradiente de acetato de etilo y hexanos. Una de las fracciones, rica en el material deseado, precipitó 205 mg de cristales amarillos. Otras fracciones que contenían el material deseado fueron evaporadas para producir 260 mg adicionales de 1-(3-butoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-4-etoxycarbonilisoquinolina.

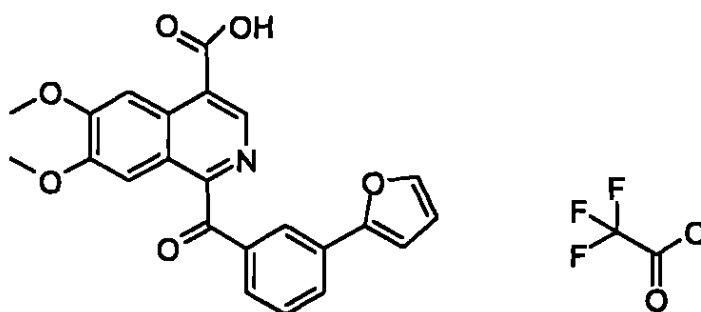
El anterior intermedio, 1-(3-butoxibenzoil)-6,7-dimetoxi-4-etoxycarbonil-isoquinolina (390 mg, 0.89 mmol) se disolvió en un solución de etanol (10 ml), THF (5 ml) e hidróxido de sodio 4N (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta que se consumió todo el material de partida. Los solventes fueron evaporados y se añadió 25 ml de agua. La solución se lavó con éter etílico (2x10 ml). La fase acuosa se neutralizó por la adición de 4 ml de ácido clorhídrico 1.0 N. La mezcla lechosa se extrajo con dos porciones de 25 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar 350 mg de sólido amarillo que se agitó en 25 ml de éter etílico. El sólido se filtró y

se lavó con éter etílico frío para producir 310 mg del ácido carboxílico en forma de un sólido amarillo ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico.

Ejemplo 49

- 5 **Ácido 1-(3-furan-2-il-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético**

10



- A una mezcla de éster de etilo del ácido 1-(3-bromobenzil)-6,7-dimetoxi-4-carboxílico (200 mg, 0.46 mmol, 15 intermedio en la preparación de ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propenil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo 35)) en 5 ml de ácido acético se añadió dióxido de selenio (65 mg, 0.585 mmol). La mezcla agitada se calentó a 120°C en un baño de aceite durante 45 minutos 20 momento en el que una TLC (1:1 EtOAc/Hexanos) sugirió la conversión completa a un producto ligeramente menos polar. La mezcla cruda se filtró a través de Celite, se lavó con un poco de ácido acético y el filtrado se evaporó a sequedad. El 25 residuo se extrajo con diclorometano (20 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/ hexanos)

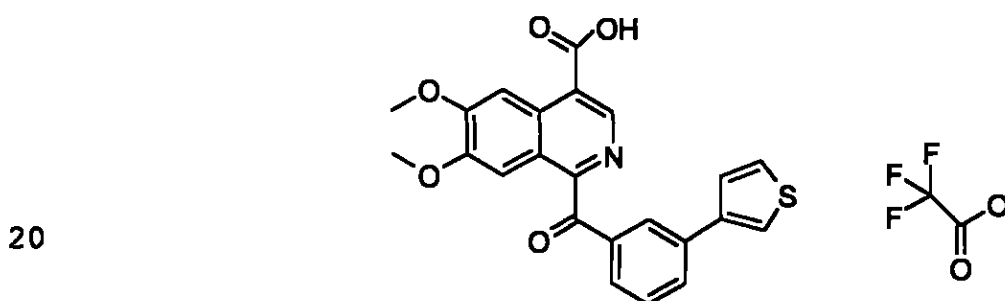
para rendir éster de etilo del ácido 1-(3-bromobenzoil)-6,7-dimetoxi-4-carboxílico, en forma de cristales amarillos (125 mg, 61%).

El intermedio, éster de etilo del ácido 1-(3-bromobenzoil)-6,7-dimetoxi-4-carboxílico (170 mg, 0.38 mmol) y tetraquistrifenilfosfina paladio (48 mg, 0.0415 mmol) fueron combinados en 10 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 15 minutos. Entonces se añadieron ácido 2-furanborónico (75 mg, 0.67 mmol) y carbonato de potasio (200 mg, 1.447 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite (120 °C) con agitación vigorosa durante 17 horas. Dado que el análisis por TLC indicó una reacción lenta a un producto más polar, se añadieron cantidades adicionales de ácido 2-furanborónico (25 mg, 0.0216 mmol), reactivo Pd(0) y carbonato de potasio (100 mg, 0.72 mmol) a la mezcla de reacción y el calentamiento se mantuvo durante 42 horas. El calentamiento fue interrumpido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 72 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se extrajo con solución de cloruro de amonio acuosa saturada (25 ml) y diclorometano (25 ml). La fase orgánica se lavó a su vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío y el producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice (éter etílico / hexanos) para rendir alrededor de 37 mg de una mezcla que contenía el material de partida bromuro y el derivado deseado 2-furano. Esta mezcla se combinó en 1 ml de

alcohol etílico con 0.4 ml de solución de hidróxido de sodio 1.0 N. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la saponificación fue completa. La solución acuosa enfriada fue diluída con agua y extraída dos veces con éter etílico (3ml).
 5 La fase acuosa fue neutralizada por la adición de 0.4 ml de 1.0 M ácido clorhídrico. La mezcla lechosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y purificó por HPLC preparativo de fase reversa para rendir ácido 1-(3-furan-2-il-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
 10 carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de un semi-sólido marrón(25 mg, 56 %).

Ejemplo 50

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-tiofen-3-il-benzoil)-
 15 isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético



Se combinaron éster de etilo del ácido 1-(3-bromobenzoil)-6,7-dimetoxi-4-carboxílico (intermedio en la
 25 preparación del Ejemplo 49) (170 mg, 0.38 mmol) y tetraquistrifenilfosfina paladio (48 mg, 0.0415 mmol) en 10 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 15 minutos. Entonces se añadieron ácido 2-

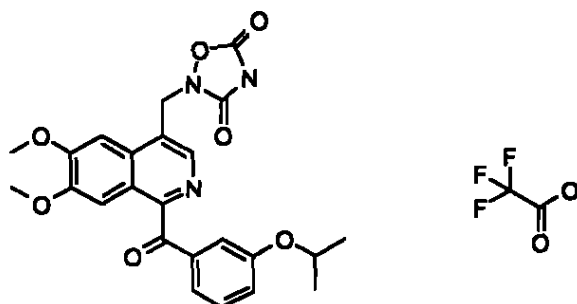
tiofenborónico (86 mg, 0.67 mmol) y carbonato de potasio (200 mg, 1.45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 120 °C con agitación vigorosa durante 17 horas. Cantidades adicionales de ácido 2-tiofenborónico (45 mg, 0.35 mmol), tetraquistrifenilfosfina paladio (25 mg, 0.022 mmol) y carbonato de potasio (100 mg, 0.725 mmol) fueron añadidas. Se continuó la agitación a 120 °C durante 42 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío a 50 °C y entonces se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y diclorometano (100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter etílico/hexano) para rendir un derivado de tiofeno en forma de un polvo amarillo (68 mg , 44 %).

El anterior polvo (65 mg, 0.145 mmol) se disolvió en 2 ml de alcohol etílico y se añadió 0.6 ml de solución de hidróxido de sodio 1N. La mezcla se calentó a reflujo, permitiendo que el solvente volátil se evaporase. Se añadió agua en pequeños incrementos durante 30 minutos. El análisis por TLC (CHCl₃/MeOH/H₂O/HOAc) sugirió la completa transformación a una mezcla cruda de productos que se purificó por HPLC preparativo de fase reversa para proporcionar ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-tiofen-3-il-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, en forma de un polvo amarillo pálido (20.1 mg).

Ejemplo 51

2-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-[1,2,4]oxadiazolidin-3,5-diona; compuesto con ácido trifluoroacético

5



10

1-(3-Isopropoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-metanol (368 mg, 1.0 mmol, intermedio en la preparación del Ejemplo 11) se combinó con t-butil N- t-butoxicarboniloxicarbamato (280 mg, 1.2 mmol) y trifenilfosfina (315 mg, 1.2 mmol) en 10 ml de THF. La solución agitada se enfrió a -20°C bajo argón y se añadió dietilazodicarboxilato (0.19 ml, 1.2mmol) en 2 ml de THF gota a gota mediante una jeringa. La mezcla se agitó a -20 °C durante 5 minutos, entonces a -5°C durante 60 minutos.

La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se secó primero con sulfato de sodio, después se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando mezclas en gradiente de hexano y acetato de etilo para dar un carbamato en forma de un aceite incoloro (460 mg).

20

25

El anterior carbamato (460 mg, 0.79 mmol) se combinó con una solución compuesta de 2 ml de diclorometano y 2 ml de

ácido trifluoroacético y la solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación a sequedad el residuo se extrajo con diclorometano (25 ml) e hidróxido de sodio 1N (20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó para producir el derivado de hidroxiamina en forma de un aceite amarillo pálido (295 mg).

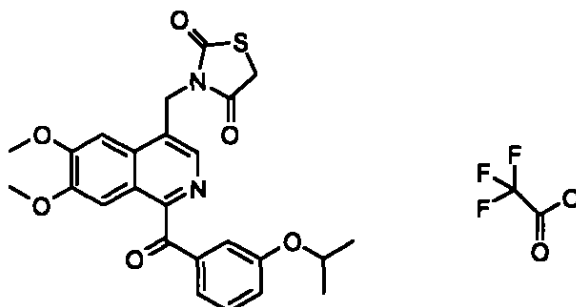
El anterior derivado de hidroxiamina (290 mg, 0.758 mmol) se disolvió en 5 ml de THF seco y frío mientras se agitaba a 0 °C. Entonces se añadió isocianato de N-clorocarbonilo (0.063 ml, 0.837 mmol) en 1 ml de THF gota a gota y la solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla fue atemperada con solución de cloruro de amonio saturada (10 ml) y a continuación se extrajo con diclorometano (2x25 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y el solvente se evaporó para producir la oxadiazolidendiona en forma de un sólido blanco (350 mg).

El anterior sólido blanco (120 mg, 0.264 mmol) se disolvió en 5 ml de acetato de etilo, se trató con 36 mg de dióxido de selenio (0.324 mmol) y se calentó a reflujo durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se pasó a través de un filtro, se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en metanol y se sometió a purificación mediante HPLC en fase reversa para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco. (35 mg).

Ejemplo 52

3-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona; compuesto con ácido trifluoroacético

5



10

1-(3-Isopropoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-metanol (3.55g, 9.66 mmol, intermedio en la preparación del Ejemplo 11) se disolvió en 50 ml de cloruro de metileno y se enfrió a 0 °C mientras se agitaba. Entonces se añadió trietilamina (1.5 ml, 10.7 mmol), seguido por cloruro de metanosulfonilo (0.825 ml, 10.6 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0 °C. Se añadió entonces cloruro de litio (1g, 23.5 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 17 horas. La mezcla de reacción se extrajo con salmuera (50 ml) y 100 ml de cloruro de metileno adicionales. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar un derivado de cloruro en forma de un semi-sólido beige (3.6 g).

El anterior cloruro (385 mg, 1 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió 80 mg de hidruro de sodio (dispersión en aceite 60 %, 2 mmol). En 5 minutos apareció de la solución un sólido blanco que se disolvió por la adición en porciones

de DMF (5 ml). La mezcla se calentó con agitación a 50 °C durante 2 horas. La solución naranja roja se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 120 mg (1.02 mmol) de 2,4-tiazoliden-diona en 3 ml de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Los solventes fueron evaporados y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (25 ml) y solución de cloruro de amonio acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La evaporación de solventes dio un aceite naranja (460 mg) que fue usado como tal para la siguiente reacción.

El anterior compuesto crudo (455 mg, 0.97 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se calentó a reflujo y se agitó en presencia de SeO₂ (1.08 mmol) durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se pasó a través de un tapón de filtro. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en alrededor de 10 ml de metanol. Una mitad de esta solución de metanol se aplicó a un HPLC preparativo de fase reversa para su purificación para dar el compuesto del título (25 mg) en forma de un polvo beige.

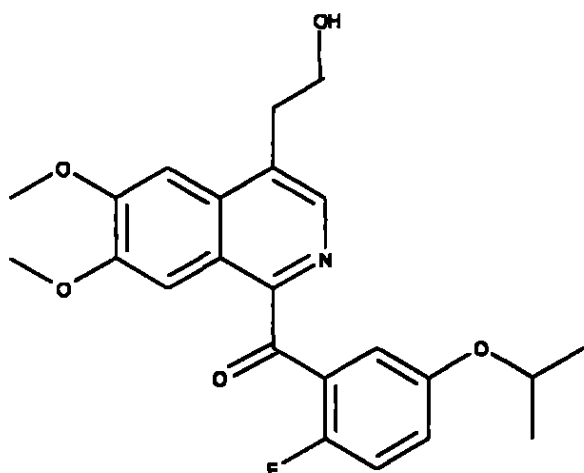
20

Ejemplo 53

(2-Fluoro-5-isopropoxifenil)-[4-(2-hidroxietil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-metanona

25

5



10 A una solución de éster de metilo del ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi)benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-acético (200 mg, 0.467 mmol, intermedio en la preparación del Ejemplo 31) en 5 ml de THF seco se añadió mientras se agitaba bajo argón 0.5 ml de una solución 1.0 M de hidruro de litio y aluminio
15 en THF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se enfrió a 5 °C y se trató con 5 ml de solución saturada de cloruro de amonio. El fluido se decantó a partir de un precipitado blanco grueso. La capa líquida se diluyó con 25 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de
20 solución acuosa de tartrato de sodio y potasio al 10%, seguida por salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el alcohol en forma de un aceite amarillo pálido (195 mg).

El compuesto crudo anterior (195 mg) se disolvió en 5 ml
25 de acetato de etilo y la solución agitada se calentó a 78°C en un baño de aceite y se añadió 90 mg de dióxido de selenio (90 mg, 0.81 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla se enfrió y se aplicó a una columna de

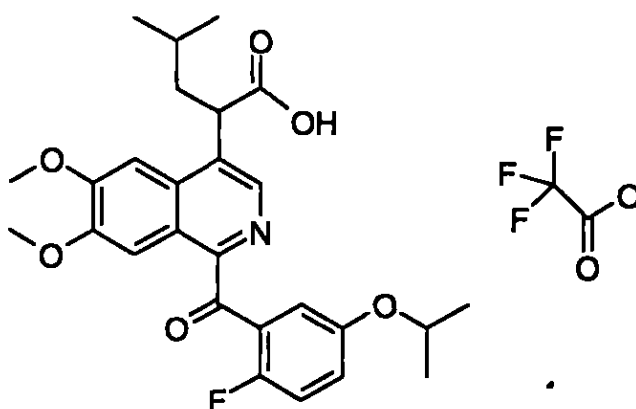
gel de sílice, se eluyó con mezclas en gradiente de acetato de etilo y hexanos y las fracciones apropiadas fueron evaporadas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo (45 mg). La recolección de fracciones 5 menos puras dio unos 90 mg de producto crudo adicional que fue reservado para una purificación posterior.

Ejemplo 54

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico; compuesto con ácido trifluoroacético

10

15



Se añadió sodio elemental (15 mg, 0.65 mmol) y se agitó 20 con 5 ml de metanol. La solución de metóxido de sodio, así preparada, se añadió a una solución de éster de metilo del ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi)benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-acético (188 mg, 0.44 mmol, intermedio en la preparación del Ejemplo 31) en 5 ml de metanol. La mezcla se 25 agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en 5 ml de DMF y la solución resultante rojo cereza se enfrió a 5 °C. Entonces se añadió 1-bromo-2-metil propano (0.070 ml) y la mezcla se

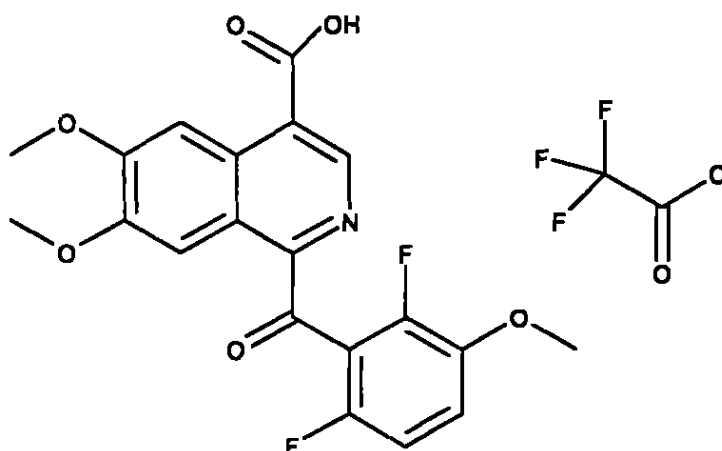
agitó a 5°C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y a continuación se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de NH_4Cl . El extracto de acetato de etilo se
5 secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un aceite. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con elución de mezclas en gradiente de acetato de etilo y hexanos para dar 33 mg del material alquilado deseado así como 50 mg de material de partida.

10 El anterior éster alquilado (30 mg, 0.62 mmol) se disolvió en 1 ml de acetato de etilo, se trató con 12 mg de dióxido de selenio (0.108 mmol) y se calentó a reflujo durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una capa de celite, y a continuación se
15 evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexanos 1/1 para proporcionar 30 mg de la cetona.

La anterior cetona (30 mg, 0.6 mmol) se disolvió en 2 ml de metanol. La mezcla fue llevada a reflujo y se añadió 1 ml
20 de solución de hidróxido de sodio 1N. Tras mantener a reflujo durante 15 minutos, se evaporó el solvente y el residuo se disolvió en agua (1 ml). La mezcla se acidificó con 1.0 ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla lechosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron lavados con
25 salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y evaporados. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo de fase reversa para dar 23 mg del compuesto del título.

Ejemplo 55

Ácido 1-(2,6-difluoro-3-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido
trifluoroacético



Se disolvió 13 g (100 mmol) de 2,4-difluorofenol en 100
ml de acetona y se trató con K_2CO_3 (55 g, 400 mmol), seguido
por yodometano (25 ml, 400 mmol) y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante alrededor de 66 horas. La mezcla
se llevó casi a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en
diclorometano (150 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La
fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se
evaporó al vacío para rendir 6.1 g del difluoroanisol en
forma de un líquido incoloro. Este compuesto se convirtió a
ácido 2,6-difluoro-3-metoxifenil acético con el mismo
procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 56.

Se combinaron clorhidrato del éster de etilo del ácido
 α -aminometil-3,4-dimetoxibenzen-acético (intermedio en la
preparación del Ejemplo 30) (1.25 g, 4.33 mmol), ácido 2,6-
difluoro-3-metoxifenil acético (0.8 g, 3.95 mmol), 1.8 g

251

(4.745 mmol) de HBTU y 2.3 ml (13.2 mmol) de diisopropiletilamina en 25 ml de DMF y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla resultante se calentó a 50 °C bajo argón durante 24 horas. La mezcla se
5 evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y HCl 1N (50 ml). La solución de acetato de etilo se lavó con 5% K₂CO₃ (aq.), a continuación con salmuera (50 ml). Cada acuosa se extrajo con 50 ml acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄),
10 filtradas y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando mezclas en gradiente de acetato de etilo y hexanos para dar la amida en forma de un sólido blanco (1.10 g).

La anterior amida (1.05 g, 2.4 mmol) se combinó con
15 pentacloruro de fósforo (0.8 g, 3.84 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente bajo un tubo de secado de sulfato de calcio. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y a continuación se disolvió en 100 ml de diclorometano y se lavó con dos porciones de 50
20 ml de solución saturada (aq.) de bicarbonato de sodio, seguido por salmuera. La solución orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó para dar 1.05 g de la dihidroisoquinolina en forma de un aceite ámbar.

La anterior dihidroisoquinolina (1.05 g, 2.4 mmol) se
25 combinó con azufre (120 mg, 3.74 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno y el solvente se evaporó ligeramente para producir una pasta uniforme que se calentó a 155°C en un baño de aceite con agitación magnética durante 1 hora y 15 minutos.

255

25

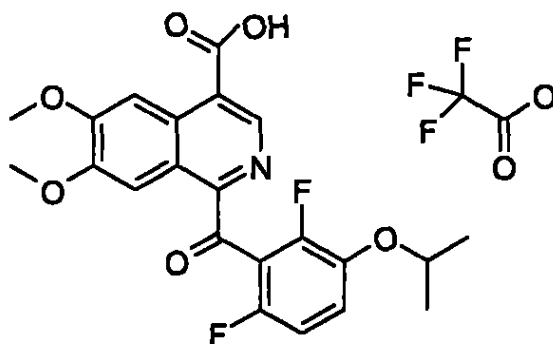
La mezcla se enfrió, se agitó en 25 ml de alcohol etílico, y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución con acetato de etilo/hexanos) para
5 rendir 330 mg de la isoquinolina en forma de un sólido blanco.

La anterior isoquinolina (320 mg, 0.766 mmol) se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se trató con 240 mg (2.16 mmol) de SeO_2 y la mezcla se calentó a reflujo durante
10 3 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y a continuación se cristalizó a partir de éter de etilo y hexanos para producir la cetona (295 mg) en forma de un sólido amarillo. Este sólido amarillo (290 mg, 0.067 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml) y la solución se calentó a reflujo. Entonces se añadió
15 0.2 ml de NaOH 10 N y la mezcla se calentó a 100 °C en un baño de aceite. Se dejó evaporar el etanol gradualmente con la adición de agua. El calentamiento se continuó durante 20 minutos, la mezcla se enfrió, se filtró y se evaporó para eliminar el etanol residual. La mezcla se diluyó con 25 ml de
20 agua y se extrajo con éter etílico para eliminar impurezas neutras. La fase acuosa se ajustó a pH 4.1 con la adición de HCl 0.1 N. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en una pequeña cantidad de THF y se purificó por HPLC preparativo de fase reversa para dar el
25 compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

253

Ejemplo 56

Ácido 1-(2,6-difluoro-3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético



Se disolvió 18.5 g (141 mmol) de 2,4-difluorofenol en 150 ml de acetona y se añadió carbonato de potasio (0.56 mol) con agitación seguido por 42 ml (0.42 mol) de 2-iodopropano y la mezcla se calentó a reflujo bajo agitación mecánica durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de filter-aid y el filtrado se evaporó (a 35°C). El residuo se extrajo con 250 ml de diclorometano y 100 ml NaOH 1N; la fase orgánica se lavó con salmuera. Cada fase acuosa se extrajo con un porción de diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar 22 g de un aceite amarillo pálido.

Se disolvió 22 g (140 mmol) de 1,3-difluoro-4-isopropoxibenzeno en 175 ml de THF recientemente destilado y la mezcla agitada se enfrió a -78°C bajo argón. Se añadió lentamente 165 ml de solución de sec-butil litio 1.3 M en

257

254

ciclohexano (215 mmol) (en unos 20 minutos) mediante una cánula bajo presión de argón. Cuando la adición fue completa la mezcla se agitó a -75°C durante 10 minutos. Se añadió de una sola vez una solución de DMF (19 ml, 245 mmol) y THF (25
5 ml) a la mezcla agitada. La temperatura aumentó a -40°C y a continuación descendió. La mezcla fue entonces agitada a 0°C durante 40 minutos. La mezcla fue 200 ml de hexanos y agitada con 200 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. Las fases fueron separadas; la fase orgánica se lavó con salmuera; la
10 fase acuosa se extrajo posteriormente con 200 ml de éter etílico. Las soluciones orgánicas fueron combinadas, secadas (sulfato de magnesio), filtradas y evaporadas para dar 24 g del aldehído crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con mezclas en gradiente de acetato
15 de etilo y hexanos. El proceso rindió 14.6 g de aldehído purificado en forma de un aceite verde pálido.

Se disolvió 16.3 g (81.42 mmol) del aldehído en THF seco y se trató mientras se agitaba y bajo argón con 3.1 g de hidruro de litio y aluminio (81.79 mmol) gradualmente en unos
20 20 minutos en diez porciones aproximadamente iguales. La temperatura de la mezcla de reacción alcanzó aproximadamente 45°C . En los 10 minutos de adición final, la mezcla se enfrió a 0°C y se trató gota a gota y con cuidado con 100 ml de NH_4Cl . La mezcla resultante de sólidos grises gruesos se
25 filtró a través de Celite y se lavó con una pequeña porción de THF, a continuación en porciones con 300 ml de hexanos. La solución orgánica resultante se agitó con 200 ml de tartrato de sodio y potasio acuoso saturado. Las fases fueron

255

separadas y la fase acuosa se extrajo con un porción de éter etílico. Las fases orgánicas se lavaron por su parte con 100 ml de salmuera. Los extractos fueron combinados, secados (MgSO_4) filtrados, y evaporados para proporcionar 17 g del alcohol de benzilo en forma de un líquido incoloro.

Se disolvió 17 g (81 mmol) del alcohol de benzilo en diclorometano (350 ml) junto con trietilamina (13 ml, 93.3 mmol). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (7.1 ml, 91.77 mmol) gota a gota a temperatura ambiente con agitación y bajo argón. La mezcla se agitó durante 10 minutos, entonces (10 g, 235 mmol) fue y la mezcla se agitó durante 18 horas. Para llevar la reacción a la finalización la mezcla se calentó bajo un condensador de reflujo en un baño de aceite a 40°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se lavó con 200 ml de HCl 1 N seguido por 100 ml de NaOH 0.5 M seguido por salmuera. Cada fase acuosa se extrajo con 100 ml de diclorometano. Los extractos fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y evaporados para dar el cloruro (19 g, ligeramente más alto que el teórico) en forma de un aceite verde pálido.

Aproximadamente 19 g (aproximadamente 81 mmol) del cloruro se disolvieron en 20 ml de DMSO caliente y se añadió a una solución agitada de cianuro de sodio (0.408 mol) que había sido disuelto en 200 ml de DMSO a 95°C . La mezcla se calentó a 95°C durante 1 hora, a continuación se enfrió y se diluyó a alrededor de 800 ml con agua y se extrajo con tres porciones de 200 ml de éter etílico; cada fase orgánica se lavó a su vez con 150 ml de agua. Las fases orgánicas se combinaron y la solución púrpura se secó con MgSO_4 , se filtró

y se evaporó para rendir 17.5 g del nitrilo en forma de un aceite rojo pálido.

Se disolvió 17.5 g (81 mmol) en 200 ml de alcohol etílico y la mezcla agitada se llevó a reflujo. Se añadió
5 NaOH 10 N (50 ml) lentamente. La mezcla de reacción se calentó a 102 °C, permitiendo que el alcohol se volatilizase y gradualmente se reemplazó el alcohol con agua. Después de 90 minutos la mezcla se enfrió y se evaporó de nuevo para reemplazar las últimas trazas de alcohol. La mezcla lechosa
10 acuosa se extrajo con dos porciones de 50 ml de éter etílico y éstas se descartaron. La mezcla acuosa se trató con 100 ml de HCl 6N y 25 g NaCl y se extrajo con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera. Los extractos fueron combinados, secados con $MgSO_4$,
15 agitados con carbon, filtrados y evaporados a sequedad. El residuo se disolvió en 75 ml de hexanos calientes y se dejaron cristalizar. La mezcla se filtró para dar 16.05 g del ácido fenilacético en forma de cristales beige.

El clorhidrato de amina (3.18 g, 11.0 mmol), el ácido
20 fenilacético (2.3 g, 10 mmol), HBTU (4.55 g, 11.99 mmol) se combinaron en 75 ml de DMF y se trató con diisopropiletilamina (5.8 ml, 33.3 mmol). La mezcla agitada se calentó a 50°C durante 4.5 horas. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se
25 purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con mezclas en gradiente de acetato de etilo y hexanos, para producir 4.2g de la amida en forma de un aceite incoloro.

25X

Se disolvió 4.2 g (aproximadamente 9 mmol) de la amida en 100 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó para dar un aceite que fue extraído con CH_2Cl_2 (100 ml) y 50 ml de solución de NaHCO_3 (saturada). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar aproximadamente 4.2 g de la amina en forma de un aceite.

4.2 g (9 mmol) de la amina se combinaron en 10 ml de diclorometano junto con 450 mg (14 mmol) de azufre y la mezcla se evaporó ligeramente para producir una pasta sin grumos que se calentó y se agitó a 155°C durante 90 minutos. La mezcla se enfrió y se agitó con alcohol etílico (25 ml), se filtró a través de Celite, el filtrado se evaporó a sequedad y se aplicó a una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con mezcla en gradiente de acetato de etilo y hexanos para producir 2.1 g de la isoquinolina.

200 mg (0.45 mmol) de la isoquinolina se disolvieron en 4 ml de acetato de etilo, se trató con SeO_2 (150 mg, 1.35 mmol) y se calentó mientras se agitaba a 80°C durante 2 horas. Se añadió una cantidad adicional de SeO_2 (150 mg, 1.35 mmol) y se calentó continuamente durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó para dar 215 mg de la cetona en forma de un semi-sólido negro.

215 mg (0.45 mmol) del éster se disolvieron en 2 ml de etanol; se añadió 2 ml de THF. A la mezcla agitada se añadió 2.0 ml de NaOH 1N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, se añadió

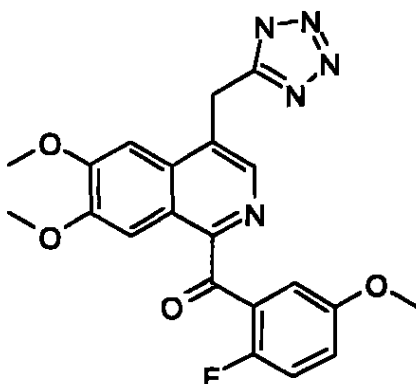
258

2 ml de agua y se extrajo con éter etílico para eliminar trazas de impurezas neutras. La fase acuosa se neutralizó con 2.0 ml de HCl 1.0 N. El precipitado resultante se disolvió en MeOH caliente y se aplicó a una cromatografía C_{18} , eluyendo con mezclas en gradiente de agua: 0.1 % TFA y acetonitrilo. Una segunda cromatografía rindió 7 mg del ácido carboxílico puro, el compuesto del título.

Ejemplo 57

10 [6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-isoquinolin-1-il]-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona

15



20 Se disolvió 1.6 g (4.3 mmol) de 4-hidroximetil-1-(2-fluoro-5-metoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolina (intermedio en la preparación del Ejemplo 27) en diclorometano (50 ml) y se añadió trietilamina (0.75 ml, 5.38 mmol) con agitación seguido por la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0.39 ml, 5.04 mmol). Después de 30 minutos la mezcla agitada se trató con cloruro de litio (110 mg, 2.59 mmol) y se continuó la agitación durante 3 horas. La mezcla se trató con 100 mg de cloruro de litio adicionales (2.35 mmol) y la agitación continuó durante 17 horas. La mezcla de

259

reacción se diluyó con 50 ml de diclorometano y se lavó con tres porciones de 50 ml de salmuera. Los extractos orgánicos fueron combinados y secados con sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el cloruro en forma de aproximadamente 1.6 g de un sólido marrón claro.

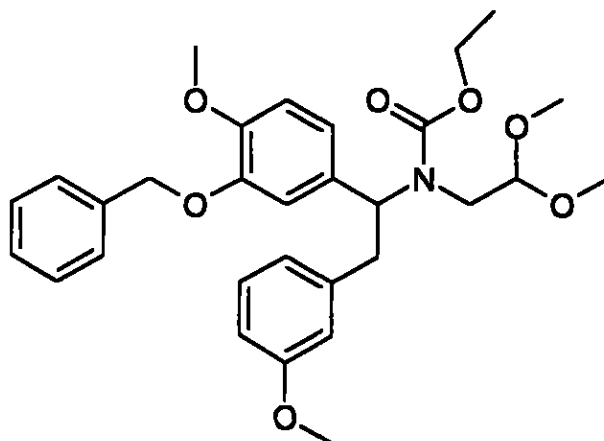
Se disolvió 1.6 g (4.3 mmol) 4-clorometil-1-(2-fluoro-5-metoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolina en 15 ml de DMSO y se añadió con agitación a una solución de 900 mg de cianuro de sodio (18.36 mmol) en 10 ml de DMSO a 95 °C. El calentamiento a 95 °C se continuó durante 60 minutos antes de ser enfriado y diluido con 500 ml de salmuera. La mezcla acuosa se extrajo con tres porciones de 75 ml de diclorometano. Cada extracto orgánico se lavó de nuevo por su parte con 50 ml de salmuera. Los extractos fueron combinados, secados con sulfato de sodio, filtrados y evaporados para dar aproximadamente 1.3 g del nitrilo crudo en forma de un aceite oscuro. El nitrilo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con mezclas en gradiente de acetato de etilo y hexanos. Las fracciones adecuadas fueron combinadas para dar 950 mg del material deseado en forma de un sólido marrón.

Se disolvió 183 mg (0.5 mmol) de [1-(2-fluoro-5-metoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetonitrilo en 15 ml de tolueno. La solución se calentó a 95 °C y se añadió 100 mg (1.53 mmol) de azida sódica y 210 mg (1.52 mmol) de clorhidrato de trietilamina y la mezcla se calentó a 100 °C durante 60 minutos. Dado que la MS y la TLC sugerían que significantes cantidades de material de partida estaban

presentes se añadieron 100 mg de azida sódica y 210 mg de clorhidrato de trietilamina adicionales y el calentamiento a 100 °C continuó durante 150 minutos, momento en el que otros 100 mg de azida sódica y 210 mg de clorhidrato de trietilamina y el calentamiento a 100 °C continuó durante 120 minutos seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con 15 ml de tolueno y 20 ml de agua. La mezcla agitada se trató con 2 gotas de HCl conc. en la campana de humos y el sólido resultante se filtró dando aproximadamente 65 mg del tetrazol en forma de un sólido blanco. La fase acuosa del filtrado se separó y se trató con agitación con otras 2 gotas de HCl conc. y el sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar 30 mg adicionales del tetrazol. La cromatografía en capa fina mostró que ambos productos eran homogéneos. Las espectroscopías (RMN y MS) son compatibles.

Ejemplo 58

Éster de etilo del ácido [1-(3-benziloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico



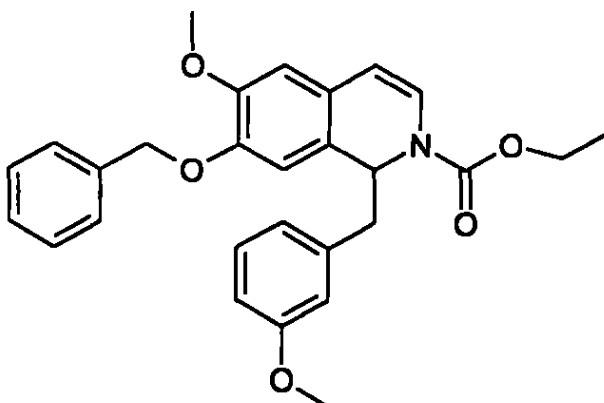
Se mezclaron 3-benziloxi-4-metoxibenzaldehído (2.42g, 10 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (1.08 g, 10 mmol), y trimetilortoformato (2.5 ml) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar (3-benziloxi-4-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un aceite viscoso, que se disolvió en éter dietílico (10 ml).

Se disolvió cloruro de 3-metoxibenzilo (3.13g, 20 mmol) en 10 ml de éter dietílico y se añadió magnesio metálico (0.49 g, 20.5 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos cristales de iodo. Cuando la reacción se inició, se empezó la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la reacción inicial descendió, la mezcla se calentó a reflujo por 1 hora. La mezcla se diluyó a 40 ml con éter dietílico y se enfrió en un baño de hielo. La solución etérea de (3-benziloxi-4-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina se añadió gota a gota a la solución fría. Después de que se completó la adición, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió solución de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y entonces a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml), y se filtró la mezcla. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (1 X 20 ml), solución saturada de cloruro de sodio acuoso (1 X 20 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró al vacío para dar un aceite viscoso. El aceite se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió

agua (10 ml). Entonces se añadió carbonato de potasio (2.5 g) a temperatura ambiente seguido por adición gota a gota de cloroformato de etilo (1.08 g, 10 mmol, 0.95 ml). La mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (50 ml), y la fase orgánica se separó y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró al vacío. El aceite viscoso resultante se utilizó purificado mediante cromatografía en gel de sílice (25% a 35% acetato de etilo en hexanos) para dar éster de etilo del ácido [1-(3-benziloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (4.51 g, 8.6 mmol, 86%) en forma de aceite viscoso amarillo pálido.

Ejemplo 59

Éster de etilo del ácido 7-benziloxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico

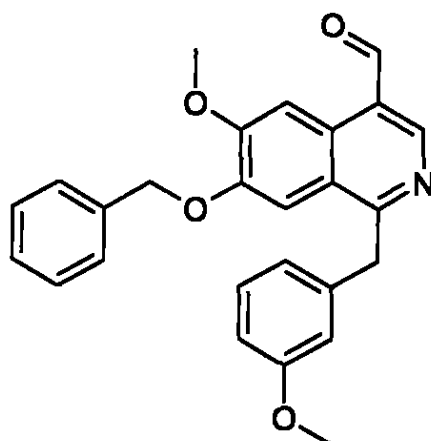


Se disolvió éster de etilo del ácido [1-(3-benziloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (3.15 g, 6.01 mmol) en acetona (125 ml) a 0°C y se añadió ácido clorhídrico acuoso 6M (25 ml) gota a gota. Después de que la adición fuese completa, la mezcla se guardó

a 0°C toda la noche (14 horas). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con agua (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (60 ml), solución saturada de cloruro de sodio acuoso (60 ml) y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. La concentración del solvente dio un sólido aceitoso que se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar éster de etilo del ácido 7-benziloxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1.32 g, 2.87 mmol, 48%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 60

7-Benziloxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído



Se añadió a N,N-dimetilformamida (0.36 ml) a 0°C oxicloruro de fósforo (0.84 ml, 0.80g, 10.9 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se reenfrío en un baño de

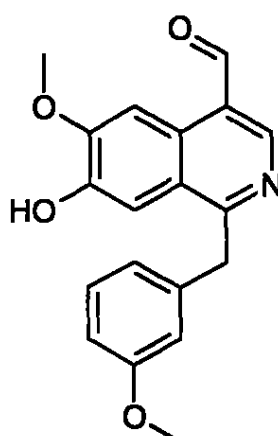
hielo, y se añadió éster de etilo del ácido 7-benziloxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (2.15 g, 2.11 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) gota a gota. Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un
5 baño de aceite durante 2 horas a 60°C. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (3 X 20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 X 20 ml) y se secaron con sulfato de
10 magnesio anhidro. La concentración del solvente al vacío dio un aceite viscoso que se disolvió metanol (20 ml), y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de potasio en polvo (0.63 g, 10.5 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó toda la noche (14 horas) a temperatura ambiente. La
15 mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (30 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml) y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. La concentración dio una espuma naranja que se
20 disolvió en diclorometano (100 ml), y se añadió óxido de manganeso (IV) (3 g, 34.8 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gel de sílice (5 g) a la mezcla. La mezcla se filtró a través de un cojín de gel de sílice. El cojín de gel de sílice se lavó
25 con 50% acetato de etilo en hexanos (200 ml). La concentración de los filtrados combinados y la precipitación a partir de acetato de etilo con hexanos dio 7-benziloxi-6-

269

metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehido (1.00 g, 2.42 mmol, 53%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 61

7-Hidroxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehido



Se añadió paladio sobre carbon 10% (500 mg) la mezcla se agitó bajo hidrógeno (globo) durante 16 horas. El exceso de hidrógeno se evacuó del recipiente de reacción, y la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se añadió óxido de manganeso (IV) (3.00 g, 34.8 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y entonces la mezcla se filtró a través de una capa de celite. La concentración del solvente dio un sólido que se disolvió en acetato de etilo y se precipitó con hexanos para dar 7-hidroxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehido en forma de un sólido amarillo (323 mg, 1.00 mmol, 22%).

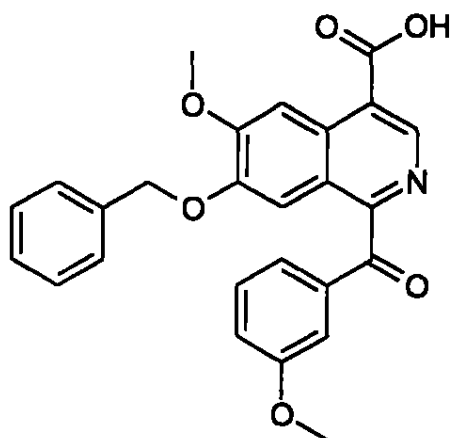
266

Ejemplo 62

Ácido 7-benziloxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico

5

10



Se disolvió 7-hidroxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-
isoquinolin-4-carbaldehído (53mg, 0.13 mmol) en acetato de
15 etilo (5 ml). Se añadió óxido de selenio (IV) (29 mg, 0.26
mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La
mezcla se enfrió y se aplicó a una columna de gel de sílice.
La columna se eluyó con 27% acetato de etilo en hexanos para
dar un sólido amarillo (46 mg). El sólido, clorito de sodio
20 (43 mg, 0.47 mmol), dihidrogenofosfato de sodio hidrato (44
mg, 0.32 mmol), y 2-metil-2-buteno (0.5 ml) se combinaron en
un mezcla de t-butil alcohol y agua (5:1) (2 ml). La mezcla se
agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se
extrajo con diclorometano (10 ml) y solución acuosa saturada
25 de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se separó, y la
fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). Las
fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio
anhidro. El solvente se concentró al vacío para dar un sólido

270

que se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar ácido 7-benziloxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (12 mg, 0.027 mmol, 21%) en forma de un sólido amarillo.

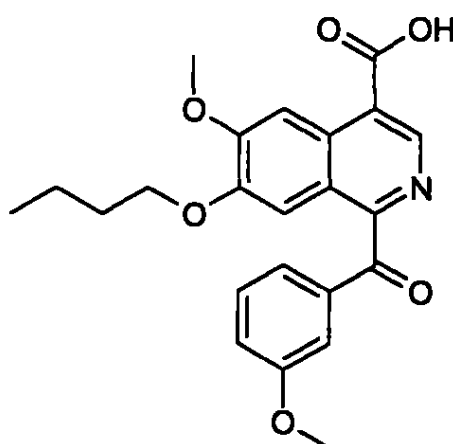
5 HR-EI m/e calculada para $C_{26}H_{21}NO_6$: $(M)^+$ 443.1368, encontrada 443.1369.

Ejemplo 63

Ácido 7-butoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)- isoquinolin-4-carboxílico

10

15



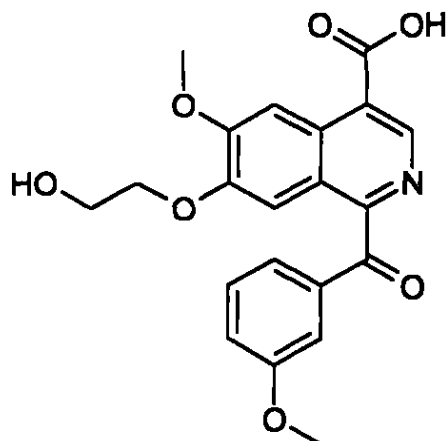
Se combinaron yoduro de n-butilo (175 mg, 0.95 mmol), 7-hidroxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (60 mg, 0.19 mmol), y carbonato de potasio anhidro (262 mg, 1.9 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y se calentó en un baño de aceite a 80°C. La mezcla se enfrió y se vertió en agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (3 X 30 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml). Se

añadió óxido de selenio (IV) (50 mg, 0.45 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se aplicó a una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con 25% acetato de etilo en hexanos para dar un sólido amarillo (66 mg). Se combinaron el sólido, clorito de sodio (43 mg, 0.47 mmol), dihidrogenofosfato de sodio hidrato (44 mg, 0.32 mmol), y 2-metil-2-buteno (0.5 ml) en una mezcla de acetonitrilo, t-butil alcohol, y agua (3:1:1) (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró al vacío para dar un sólido que se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar ácido 7-butoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (32 mg, 0.078 mmol, 41%) en forma de un sólido amarillo.

ES⁺-HRMS m/e calculada para C₂₃H₂₃NO₆: (M-H)⁺ 408.1442, encontrada 408.1445.

Ejemplo 64

Ácido 7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico



5

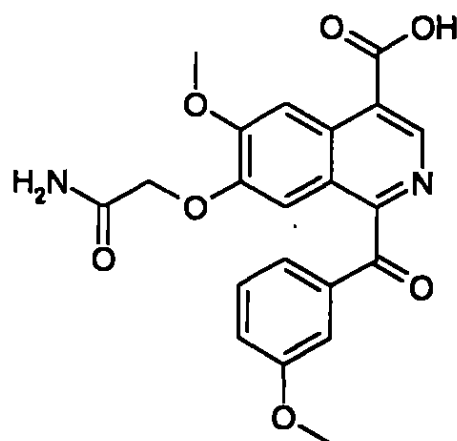
Se combinaron 2-bromoetanol (129 mg, 1 mmol), 7-hidroxi-
10 6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (60
mg, 0.19 mmol), y carbonato de potasio anhidro (138 mg, 1
mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) y se calentó en
un baño de aceite a 80°C. La mezcla se enfrió y se vertió
sobre agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo
15 (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron
lavados con agua (3 X 30 ml), solución acuosa saturada de
cloruro de sodio (30 ml), y se secaron con sulfato de
magnesio anhidro. El solvente se eliminó al vacío, y el
residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Se añadió
20 óxido de selenio (IV) (50 mg, 0.45 mmol), y la mezcla se
calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se
aplicó a una columna de gel de sílice. La columna se eluyó
con 80% acetato de etilo en hexanos para dar un sólido
amarillo (43 mg). El sólido, cloruro de sodio (43 mg, 0.47
25 mmol), dihidrogenofosfato de sodio hidrato (44 mg, 0.32 mmol)
y 2-metil-2-butenol (0.5 ml) fueron combinados en una mezcla de
acetonitrilo, t-butilalcohol, y agua (3:1:1) (2.5 ml). La
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La

mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró al vacío para dar un sólido que se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar ácido 7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (21 mg, 0.052 mmol, 28%) en forma de un sólido naranja.

HR-EI m/e calculada para $C_{21}H_{19}NO_7$: $(M)^+$ 397.1161, encontrada 397.1162.

Ejemplo 65

Ácido 7-carbamoylmetoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico



Se combinaron 2-cloroacetamida (93 mg, 1 mmol), 7-hidroxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (60 mg, 0.19 mmol), y carbonato de potasio anhidro (276 mg, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se vertió sobre agua (20 ml). La mezcla se

271

extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (3 X 30 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Se añadió óxido de selenio (IV) (42 mg, 0.38 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se aplicó a una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con acetato de etilo en hexanos para dar un sólido amarillo (23 mg). Se combinaron el sólido, clorito de sodio (43 mg, 0.47 mmol), dihidrogenofosfato de sodio hidrato (44 mg, 0.32 mmol), y 2-metil-2-butenol (0.5 ml) en una mezcla de acetonitrilo, t-butilalcohol, y agua (3:1:1) (2.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se concentró al vacío para dar un sólido que se trituró con acetato de etilo caliente para dar ácido 7-carbamoylmetoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoyl)-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (13 mg, 0.032 mmol, 17%).

ES⁺-HRMS m/e calculada para C₂₁H₁₈N₂O₇: (M+H)⁺ 411.1187, encontrada 411.1182

275

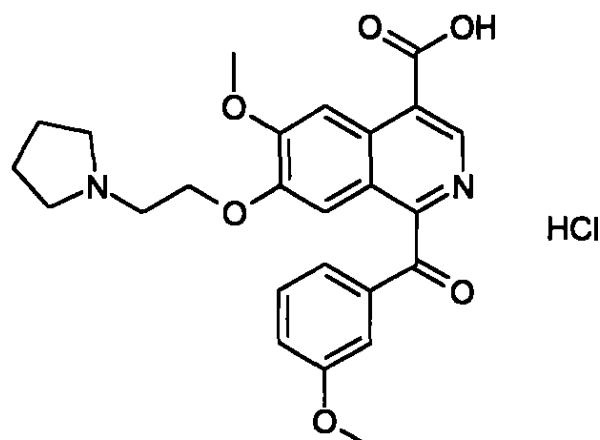
22

Ejemplo 66

Clorhidrato del ácido 6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico

5

10



1,2-Dibromoetano (376 mg, 2 mmol), 7-hidroxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (120 mg, 0.37 mmol), y carbonato de potasio anhidro (276 mg, 2 mmol) fueron combinados en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y se calentó en un baño de aceite a 80°C. La mezcla se enfrió y se vertió sobre agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (3 X 30 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Se añadió óxido de selenio (IV) (81 mg, 0.74 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se aplicó a una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con 40% acetato de etilo en hexanos para dar un sólido amarillo (92 mg). El sólido (50 mg, 0.11 mmol) y pirrolidina

276

(17 mg, 0.24 mmol) fueron combinados en N, N-dimetilformamida (1 ml) y se calentó en un baño de aceite a 85 C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre solución diluida de hidróxido de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2 X 20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 X 20 ml) y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. La concentración del solvente dio 60 mg de un aceite marronoso/naranja. El aceite, clorito de sodio (43 mg, 0.47 mmol), dihidrogenofosfato de sodio hidrato (44 mg, 0.32 mmol), y 2-metil-2-butenol (0.5 ml) fueron combinados en un mezcla de acetonitrilo, t-butil alcohol, y agua (3:1:1) (2.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro. La concentración dio un aceite que se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno en metanol. Los volátiles fueron eliminados y el residuo se trituró con un mezcla de tolueno, metanol, y éter dietílico para dar clorhidrato del ácido 6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un precipitado naranja (17 mg, 0.034 mmol, 18%)

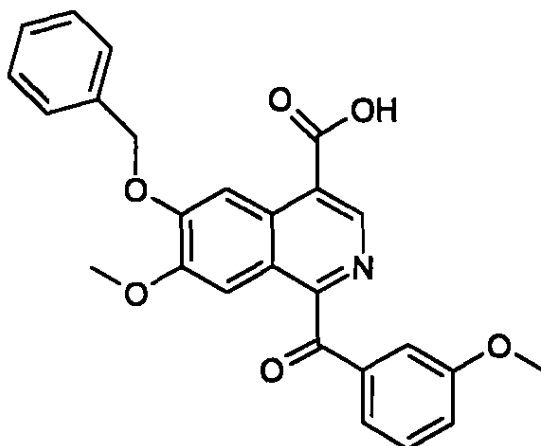
ES⁺-HRMS m/e calculada para C₂₅H₂₆N₂O₆: (M+H)⁺ 451.1864, encontrada 451.1861

Ejemplo 67

Ácido 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico

5

10



15

4-Benziloxi-3-metoxibenzilaldehído (4.84 g, 20 mmol),
dimetilacetal de aminoacetaldehído (1.48 ml, 20 mmol) y
trimetilortoformato (4 ml) se mezclaron en 1,2-dicloroetano
solvente se eliminó al vacío para dar (4-benziloxi-3-metoxi-
benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido
amarillo claro que se usó sin purificación posterior.

20

25

Se disolvió cloruro de 3-metoxibenzilo (7.26 ml, 50
mmol) en éter dietílico (50 ml) y se añadió magnesio metálico
(1.28 g, 52.5 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos
cristales de iodo al magnesio. Cuando se inició la reacción,
se empezó la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo
necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la
reacción fue completa, la mezcla se calentó a reflujo durante
1 h para completar la reacción. La mezcla resultante
gris/verde se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a
gota (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-

amina (6.58 g, 20 mmol) en éter dietílico (30 ml) (se formó un precipitado con cada gota). Cuando la adición se completó, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió con cuidado gota a gota solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y entonces a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se filtró. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido marrón claro que se usó sin purificación posterior.

15 A una solución agitada de [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (10.46 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (20 ml) se añadió carbonato de potasio (5 g, 36 mmol) y cloroformato de etilo (1.91 ml, 20 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml), y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) rindió éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-

276

etil)-carbámico (7 g, 67% de rendimiento en tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (100 mg, 0.19 mmol) en acetona (5 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se neutralizó mediante la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio 6N. El solvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) rindió éster de etilo del ácido 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (60 g, 85% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (0.042 ml, 0.44 mmol) a N,N-dimetilformamida anhidra (0.078 ml, 1.02 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota éster de etilo del ácido 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (156 mg, 0.34 mmol) en diclorometano (3 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de acetato de potasio

277

(154 mg, 1.56 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua y se diluyó con diclorometano (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano,) dio éster de etilo del ácido 6-benziloxi-4-formil-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro (85 mg, 52% de rendimiento).

A una solución de éster de etilo del ácido 6-benziloxi-4-formil-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (85 mg, 0.17 mmol) en metanol (3 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (97.7 mg, 1.75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano, 75% acetato de etilo/hexano, acetato de etilo) dio 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un aceite incoloro (30 mg, 42% de rendimiento).

281

A una solución agitada de 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (90 mg, 0.22 mmol) en ácido acético (3 ml) se añadió dióxido de selenio (120 mg, 1.08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (50 mg, 57% de rendimiento).

A una solución agitada de 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehído (55 mg, 0.13 mmol) en una solución de t-butanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (71.1 mg, 0.52 mmol), 2-metil-2-buteno (0.087 ml, 0.77 mmol) y clorito de sodio (69.9 mg, 0.77 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de dos fases resultante se extrajo con diclorometano y agua y se acidificó a pH=3 mediante la adición de ácido acético. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite semi-

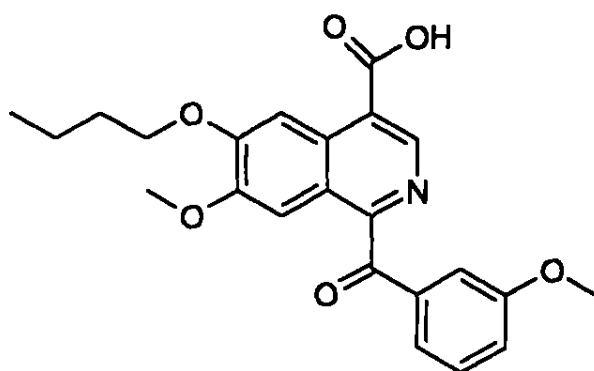
sólido marrón. El producto crudo se recrystalizó en metanol para dar ácido 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (35 mg, 62% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. HR-MS m/e calculada para $C_{26}H_{21}N_1O_6$ (M-H⁺) 444.1442, encontrada 444.1442; ¹H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 68

Ácido 6-butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico

10

15



Se mezclaron 4-benziloxi-3-metoxibenzilaldehído (4.84 g, 20 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (1.48 ml, 20 mmol) y trimetilortoformato (4 ml) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar (4-benziloxi-3-metoxibenziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin posterior purificación.

Se disolvió cloruro de 3-metoxibenzilo (7.26 ml, 50 mmol) en éter dietílico (50 ml) y se añadió magnesio metálico (1.28 g, 52.5 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos cristales de yodo al magnesio. Cuando la reacción empezó, se inició la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo

necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la reacción inicial fue completa, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla gris/verde rsultante se enfrió en un baño de hielo y se
5 añadió (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (6.58 g, 20 mmol) en éter dietílico (30 ml) gota a gota (se formó un precipitado con cada gota). Cuando la adición se completó, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se
10 añadió con cuidado gota a gota solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se filtró. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), solución acuosa
15 saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido marrón claro que se usó sin purificación posterior.

20 A una solución agitada de [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (10.46 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (20 ml) se añadió carbonato de potasio (5 g, 36 mmol) y cloroformato de etilo (1.91 ml, 20 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó
25 durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml), y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa

281

saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (7 g, 67% de rendimiento en tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (10.5 g, 20 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y etanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbon activado 10% (2 g). La mezcla se hidrogenó a 1 atm durante 15 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite y se evaporó para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico en forma de un aceite incoloro. (4.87 g, 56% de rendimiento).

A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico (3.7 g, 8.55 mmol) en acetona (150 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (38 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua. El solvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml), se secaron con sulfato

285

282

de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-

5 carboxílico (1.17, 37 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-

carboxílico (840 mg, 2.28 mmol) en N,N-dimetilformamida
10 anhidra (25 ml) se añadió carbonato de potasio (1.89 g, 13.6 mmol) y yoduro de butilo (0.78 ml, 6.83 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 85°C durante 18 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se
15 extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20%
20 acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (560 mg, 56% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Se añadió oxiclорuro de fósforo (0.053 ml, 0.58 mmol) a
25 N,N-dimetilformamida anhidra (0.102 ml, 1.32 mmol) a 0°C gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se añadió gota a gota éster de etilo del ácido 6-

286

butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (230 mg, 0.53 mmol) en diclorometano (3 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a 5 0°C y se añadió lentamente una solución de acetato de potasio (154 mg, 1.56 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua y se diluyó con diclorometano (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), solución acuosa i0 saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-butoxi-4-formil-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (243 mg, 99% de 15 rendimiento) en forma de un aceite amarillo. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-butoxi-4-formil-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (286 mg, 0.60 mmol) en metanol (12 ml) se 20 añadió hidróxido de potasio en polvo (341 mg, 6.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos 25 combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 6-butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-

284

4-carbaldehído (200 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 6-butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-
5 benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (200 mg, 0.53 mmol) en cloroformo (6 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (536 mg, 5.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtró a través de una capa de celite, y se lavó con cloroformo. El filtrado se
10 concentró al vacío para dar 6-butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (200 mg, 99% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 6-butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-
15 benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (200 mg, 0.53 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió dióxido de selenio (175 mg, 1.58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución
20 acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano)
25 dio 6-butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (131 mg, 63% de rendimiento).

285

288

285

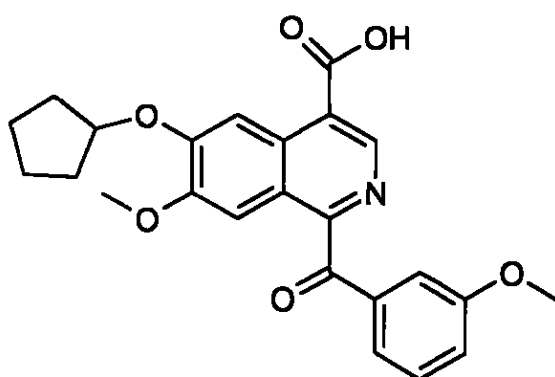
A una solución agitada del 6-butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehído obtenido (131 mg, 0.33 mmol) en una solución de t-butanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (184 mg, 1.33 mmol), 2-metil-2-butenol (0.226 ml, 2.00 mmol) y clorito de sodio (181 mg, 2.00 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de dos fases resultante se extrajo con diclorometano y agua y se acidificó a pH=3 mediante la adición de ácido acético. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite semi-sólido marrón. El producto crudo se recrystalizó en acetato de etilo y hexano para dar ácido 6-butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (35 mg, 62% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. HR-MS m/e calculada para $C_{26}H_{21}N_1O_6$ ($M-H^+$) 444.1442, encontrada 444.1442; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 69

**Ácido 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico**

x

289



5

Se mezclaron 4-benziloxi-3-metoxibenzilaldehído (4.84 g, 20 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (1.48 ml, 20 mmol) y trimetilortoformato (4 ml) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación posterior.

15 Se disolvió cloruro de 3-metoxibenzilo (7.26 ml, 50 mmol) en éter dietílico (50 ml) y se añadió magnesio metálico (1.28 g, 52.5 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos cristales de yodo al magnesio. Cuando la reacción empezó, se inició la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la
20 reacción inicial fue completa, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla gris/verde resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-
25 dimetoxi-etil)-amina (6.58 g, 20 mmol) en éter dietílico (30 ml) (se formó un precipitado con cada gota). Cuando la adición se completó, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de

hielo y se añadió con cuidado gota a gota solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se
5 filtró. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido marrón
10 claro que se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (10.46 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (20 ml) se añadió carbonato de potasio (5 g, 36 mmol) y cloroformato
15 de etilo (1.91 ml, 20 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml), y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa
20 saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-
25 etil)-carbámico (7 g, 67% de rendimiento en tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-

etil)-carbámico (10.5 g, 20 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y etanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbon activado 10% (2 g). La mezcla se hidrogenó a 1 atm durante 15 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite y se
5 evaporó para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico en forma de un aceite incoloro. (4.87 g, 56% de
10 rendimiento)

A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico (3.7 g, 8.55 mmol) en acetona (150 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (38 ml) a 0°C. La mezcla de
15 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua. El solvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml), se secaron con sulfato
20 de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1.17, 37 % de rendimiento) en forma de un aceite
25 incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (890 mg, 2.41 mmol) en N,N-dimetilformamida

anhidra (25 ml) se añadió carbonato de potasio (2.0 g, 14.5 mmol) y yoduro de ciclopentilo (0.84 ml, 7.24 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 85°C durante 18 h. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (350 mg, 32% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Se añadió oxiclорuro de fósforo (0.079 ml, 0.85 mmol) a N,N-dimetilformamida anhidra (0.151 ml, 1.95 mmol) a 0°C gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se añadió gota a gota éster de etilo del ácido 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (350 mg, 0.78 mmol) en diclorometano (2 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de acetato de potasio (228 mg, 2.32 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua y se diluyó con diclorometano (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), solución acuosa

saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-ciclopentiloxi-4-formil-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (386 mg, 99% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-ciclopentiloxi-4-formil-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (386 mg, 0.83 mmol) en metanol (15 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (465 mg, 8.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (280 mg, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (280 mg, 0.71 mmol) en cloroformo (8 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (728 mg, 7.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtró a través de una capa de celite, y se lavó con cloroformo. El

filtrado se concentró al vacío para dar 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (280 mg, 99% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

5 A una solución agitada de 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (300 mg, 0.77 mmol) en ácido acético (7 ml) se añadió dióxido de selenio (255 mg, 2.30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó
10 con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel
15 de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (200 mg, 64% de rendimiento).

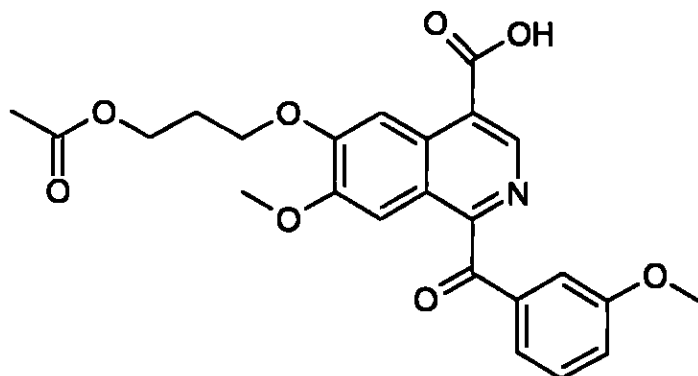
 A una solución agitada del 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-
20 (3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehído obtenido (200 mg, 0.49 mmol) en solución de t-butanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (184 mg, 1.33 mmol), 2-metil-2-butenol (0.226 ml, 2.00 mmol) y clorito de sodio (181 mg, 2.00 mmol) a temperatura ambiente. La
25 suspensión de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de dos fases resultante se extrajo con diclorometano y agua y se acidificó a pH=3 mediante la adición de ácido acético. La fase acuosa se

extraño entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un
 5 aceite semi-sólido marrón. El producto crudo se recrystalizó en acetato de etilo y hexano para dar ácido 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (120 mg, 58% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo: HR-MS m/e calculada para $C_{24}H_{23}N_1O_6$ ($M-H^+$) 421.1525, encontrada
 10 421.1526; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 70

Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico

15



20

4-Benziloxi-3-metoxibenzilaldehído (4.84 g, 20 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (1.48 ml, 20 mmol) y trimetilortoformato (4 ml) se mezclaron en 1,2-dicloroetano
 25 (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación posterior.

293

Se disolvió cloruro de 3-metoxibenzilo (7.26 ml, 50 mmol) en éter dietílico (50 ml) y se añadió magnesio metálico (1.28 g, 52.5 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos cristales de yodo al magnesio. Cuando la reacción empezó, se
5 inició la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la reacción inicial fue completa, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla gris/verde resultante se enfrió en un baño de hielo y se
10 añadió gota a gota (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (6.58 g, 20 mmol) en éter dietílico (30 ml) (se formó un precipitado con cada gota). Cuando la adición se completó, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de
15 hielo y se añadió con cuidado gota a gota solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se filtró. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml),
20 solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido marrón claro que se usó sin purificación posterior.

25 A una solución agitada de [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (10.46 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (20 ml) se añadió carbonato de potasio (5 g, 36 mmol) y cloroformato

294

de etilo (1.91 ml, 20 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (7 g, 67% de rendimiento en tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (10.5 g, 20 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y etanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbón activado 10% (2 g). La mezcla se hidrogenó a 1 atm durante 15 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite y se evaporó para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico en forma de un aceite incoloro. (4.87 g, 56% de rendimiento).

A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico (400 mg, 0.95 mmol) en acetona (10 ml) se añadió carbonato de potasio (766 g, 5.67 mmol) y 3-bromo-

298

2-propanol (0.25 ml, 2.84 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 85°C durante 18 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-carbámico se usó sin purificación posterior. A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxi-fenil]-2-(3-metoxi-fenil)-etil]-carbámico crudo en acetona (30 ml) se añadió ácido clorhídrico 6N (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua. El solvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-(3-hidroxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (130, 32 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-(3-hidroxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H isoquinolin-2-carboxílico (130 mg, 0.30 mmol) en piridina (2 ml) se

añadió anhídrido acético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se evaporó y se añadió tolueno para eliminar completamente la piridina. El producto crudo éster de etilo del ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (142, 99% de rendimiento) se usó sin purificación posterior.

Se añadió oxiclورو de fósforo (0.068 ml, 0.67 mmol) gota a gota a N,N-dimetilformamida anhidra (0.129 ml, 1.51 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se añadió gota a gota éster de etilo del ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (142 mg, 0.30 mmol) en diclorometano (2 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de acetato de potasio (196 mg, 1.82 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua y se diluyó con diclorometano (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-4-formil-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (150 mg, 99% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. El producto crudo fue usado sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-4-formil-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (150 mg, 0.30 mmol) en metanol (6 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (169 mg, 3.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (78 mg, 67 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. El producto crudo se usó sin purificación posterior. A una solución agitada de 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (78 mg, 0.20 mmol) en cloroformo (3 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (208 mg, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró al vacío para dar 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (20 mg, 23% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (20 mg, 0.047 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadió dióxido de

298

selenio (16 mg, 1.44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (20 mg, 97% de rendimiento).

A una solución agitada del 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehído obtenido (20 mg, 0.045 mmol) en solución de t-butanol (1 ml) y agua (1 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (25.3 mg, 0.18 mmol), 2-metil-2-buteno (0.030 ml, 0.27 mmol) y clorito de sodio (24.8 mg, 0.27 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de dos fases resultante se extrajo con diclorometano y agua y se acidificó a pH=3 mediante la adición de ácido acético. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite semi-sólido marrón. El producto crudo se recrystalizó en acetato de etilo y hexano para dar ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-

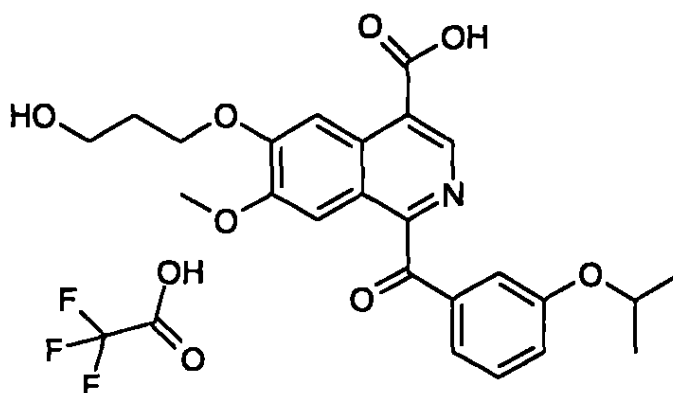
302

isoquinolin-4-carboxílico (8.0 mg, 39% de rendimiento) en forma de un sólido blanco: HR-MS m/e calculada para $C_{24}H_{23}N_1O_8$ ($M-H^+$) 454.1496, encontrada 454.1502; 1H NMR (300 MHz) compatible.

5

Ejemplo 71

Ácido 6-(3-hidroxi-propoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético



10

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxi-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (30 mg, 0.073 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió carbonato de potasio (81.1 mg, 0.58 mmol) y 3-bromo-1-propanol (0.033 ml, 0.22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) para dar el producto éster de etilo del ácido 6-(3-hidroxi-propoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un aceite incoloro (34 mg, 99% de rendimiento).

20

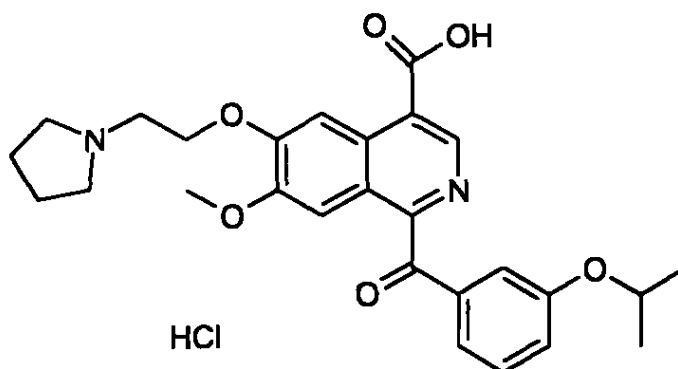
A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-(3-hidroxi-propoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (34 mg, 0.073 mmol) en piridina (1 ml) se añadió anhídrido acético (0.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se evaporó y el residuo se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior. A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (78.5 mg, 0.15 mmol) en etanol (0.8 ml) y tetrahidrofurano (0.4 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 4N (0.078 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano y agua. La fase acuosa se acidificó a pH=3 mediante la adición de solución de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC (con ácido trifluoroacético añadido en el solvente de elución) para dar sal del ácido trifluoroacético del ácido 6-(3-hidroxi-propoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido marrón claro (5 mg, 6% de rendimiento). HR-MS m/e calculada para $C_{24}H_{25}N_1O_7$ (M-H⁺) 440.1704, encontrada 440.1707; ¹H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 72

Clorhidrato del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico

5

10

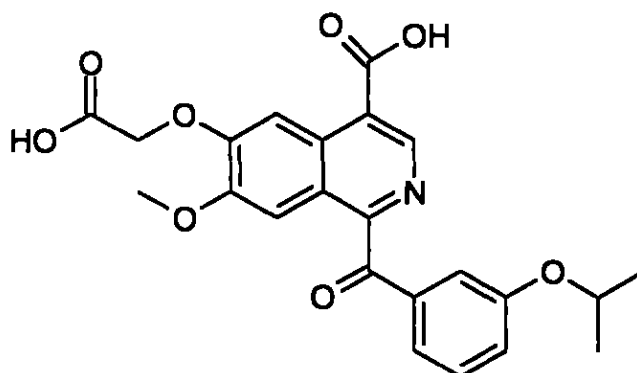


A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxi-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (73 mg, 0.18 mmol) en N,N dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato de potasio (197 mg, 1.42 mmol) y 1,2-dibromoetano (0.046 ml, 0.89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 30% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-(2-bromo-etoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (70 mg, 75% de rendimiento).

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-(2-bromo-etoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (70 mg, 0.14 mmol) en N,N dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato de potasio (157 mg, 1.35 mmol) y pirrolidina (0.033 ml, 0.67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo, éster de etilo del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico, se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico (73.0 mg, 0.14 mmol) en etanol (1.0 ml) y tetrahidrofurano (0.5 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 4N (0.144 ml, 0.56 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano y agua. La fase acuosa se acidificó a pH=3 mediante la adición de solución de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se recrystalizó con acetato de etilo para dar clorhidrato del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido marrón claro (12 mg, 18% de rendimiento). HR-MS m/e calculada para $C_{27}H_{30}N_2O_6$ (M-H⁺) 479.2177, encontrada 479.2177; ¹H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 73

Ácido 6-carboximetoxi-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxi-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (70 mg, 0.17 mmol) en N,N dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato de potasio (237 mg, 1.71 mmol) y 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (0.088 ml, 0.86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 30% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-dimetilcarbamoilmetoxi-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico. A una solución agitada de éster de etilo del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-

304

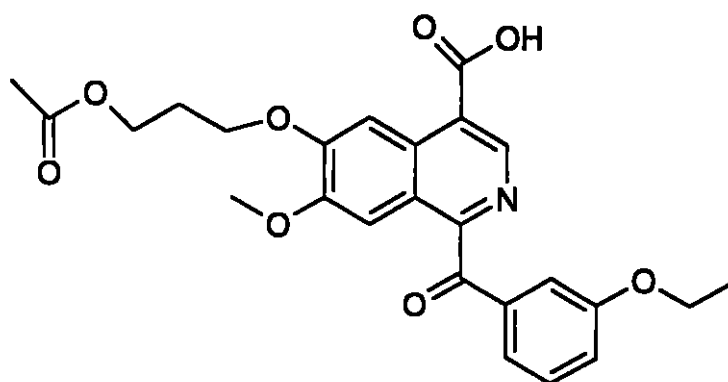
carboxílico (73.0 mg, 0.14 mmol) en etanol (1.0 ml) y tetrahidrofurano (0.5 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 4N (0.144 ml, 0.56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el
5 residuo se diluyó con diclorometano y agua. La fase acuosa se acidificó a pH=3 mediante la adición de solución de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se
10 secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se recrystalizó con acetato de etilo para dar ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido marrón claro (28 mg, 37% de
15 rendimiento). HR-MS m/e calculada para $C_{23}H_{21}N_1O_6$ ($M-H^+$) 440.1340, encontrada 440.1347; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 74

Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico

20

25



?

308

Se mezclaron 4-benziloxi-3-metoxibenzilaldehído (9.71 g, 40 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (2.97 ml, 40 mmol) y trimetilortoformato (8 ml) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El
5 solvente se eliminó al vacío para dar (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación posterior.

Se disolvió cloruro de 3-etoxibenzilo (13.6 g, 80 mmol) en éter dietílico (100 ml) y se añadió magnesio metálico
10 (2.04 g, 84 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos cristales de iodo al magnesio. Cuando la reacción empezó, se inició la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la reacción inicial fue completa, la mezcla se calentó a reflujo
15 durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla gris/verde resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (13.2 g, 40 mmol) en éter dietílico (60 ml) (se formó un precipitado con cada gota). Cuando la
20 adición se completó, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió solución de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) con cuidado gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura
25 ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (80 ml) y se filtró la mezcla. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al

vacío para dar [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido marrón claro que se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (22.2 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y agua (60 ml) se añadió carbonato de potasio (9.93 g, 72 mmol) y cloroformato de etilo (4.2 ml, 44 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12 g, 56% de rendimiento en tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12.0 g, 28 mmol) en solución de acetato de etilo (120 ml) y etanol (60 ml) se añadió paladio sobre carbon 10% (2.4 g). La mezcla se hidrogenó a 1 atm durante 15 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite y se evaporó para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-

etil)-[1-(4-hidroxí-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico en forma de un aceite incoloro. (10 g, 80% de rendimiento).

A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxí-3-etoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico (10 g, 22 mmol) en acetona (300 ml) se añadió solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6N (40 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua. El solvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-hidroxí-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxí-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (737 mg, 1.92 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato de potasio (2.6 g, 19.2 mmol) y 3-bromo-1-propanol (0.868 ml, 9.62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) para dar el producto éster de etilo del ácido 6-(3-hidroxí-propoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro (260 mg, 31% de rendimiento).

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-(3-hidroxipropoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxibenzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (160 mg, 0.59 mmol) en piridina (4.2 ml) se añadió anhídrido acético (2.1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-(3-acetoxipropoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxibenzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (285 mg, 99% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

Se añadió oxicloruro de fósforo (0.12 ml, 1.30 mmol) gota a gota a N,N-dimetilformamida anhidra (0.228 ml, 2.95 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota el éster de etilo del ácido 6-(3-acetoxipropoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxibenzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (285 mg, 0.59 mmol) en diclorometano (3 ml) obtenido. Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de acetato de potasio (347 mg, 3.54 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua y se diluyó con diclorometano (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de

etilo/hexano,) dio éster de etilo del ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro (130 mg, 40% de rendimiento).

- 5 A una solución de éster de etilo del ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico (130 mg, 0.25 mmol) en metanol (3.5 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (85.5 mg, 1.53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura
- 10 ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se
- 15 filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano, 75% acetato de etilo/hexano, acetato de etilo) dio 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-
- 20 carbaldehído (120 mg, 42% de rendimiento).

- A una solución agitada de 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (120 mg, 0.27 mmol) en cloroformo (3 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (279 mg, 2.7mmol). La mezcla de
- 25 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtró a través de una capa de celite, y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró al vacío para dar 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-

carbaldehído (120 mg, 99% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (120 mg, 0.27 mmol) se añadió dióxido de selenio (120 mg, 1.08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio 6-(3-hidroxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído como producto mayoritario (40 mg, 37% de rendimiento).

A una solución agitada de 6-(3-hidroxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (40 mg, 0.10 mmol) en piridina (8 ml) se añadió anhídrido acético (0.4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (60 mg, 99% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (60 mg, 0.13 mmol) en solución de t-butanol (0.5 ml) y agua (0.5 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (73 mg,

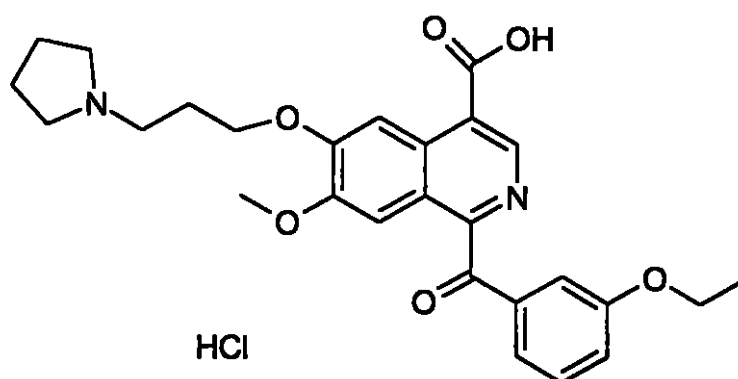
311

0.53 mmol), 2-metil-2-butenol (0.090 ml, 0.80 mmol) y clorito de sodio (72.2 mg, 0.80 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de dos fases resultante se extrajo con diclorometano y agua y se acidificó a pH=3 mediante la adición de ácido acético. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite semi-sólido marrón. El producto crudo se recrystalizó en acetato de etilo para dar ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (13 mg, 21% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. HR-MS m/e calculada para $C_{25}H_{25}N_1O_8$ ($M-H^+$) 468.1653, encontrada 468.1657; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 75

Clorhidrato del ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico

20



316

Se mezclaron 4-benziloxi-3-metoxibenzilaldehído (9.71 g, 40 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (2.97 ml, 40 mmol) y trimetilortoformato (8 ml) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El
5 solvente se eliminó al vacío para dar (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación posterior.

Se disolvió cloruro de 3-etoxibenzilo (13.6 g, 80 mmol) en éter dietílico (100 ml) y se añadió magnesio metálico
10 (2.04 g, 84 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos cristales de yodo al magnesio. Cuando la reacción empezó, se inició la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la reacción inicial fue completa, la mezcla se calentó a reflujo
15 durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla gris/verde resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (13.2 g, 40 mmol) en éter dietílico (60 ml) (se formó un precipitado con cada gota). Cuando la
20 adición se completó, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió con cuidado gota a gota solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura
25 ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (80 ml) y se filtró la mezcla. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al

313

vacío para dar [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido marrón claro que se usó sin purificación posterior.

5 A una solución agitada de [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (22.2 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y agua (60 ml) se añadió carbonato de potasio (9.93 g, 72 mmol) y cloroformato de etilo (4.2 ml, 44 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La
10 mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se
15 concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12 g, 56% de rendimiento en tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

20 A una solución agitada de éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12.0 g, 28 mmol) en solución de acetato de etilo (120 ml) y etanol (60 ml) se añadió paladio sobre carbón 10% (2.4 g). La mezcla se hidrogenó a 1 atm durante 15
25 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite y se evaporó para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-

317

314

etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico en forma de un aceite incoloro. (10 g, 80% de rendimiento).

A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-etoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico (10 g, 22 mmol) en acetona (300 ml) se añadió solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6N (40 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua. El solvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (6 g, 0.59 mmol) en piridina (112 ml) se añadió anhídrido acético (56 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-acetoxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

Se añadió oxiclорuro de fósforo (1.83 ml, 19.2 mmol) gota a gota a N,N-dimetilformamida anhidra (3.46 ml, 43.5 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de

hielo, y se añadió gota a gota éster de etilo del ácido 6-acetoxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (3.7 mg, 8.70 mmol) en diclorometano (8 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de acetato de potasio (5.26 g, 52.2 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua y se diluyó con diclorometano (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 80 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-acetoxi-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro (1.0 g, 25% de rendimiento).

A una solución de éster de etilo del ácido 6-acetoxi-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1.0 g, 2.20 mmol) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (741 mg, 11.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se

filtraron y se concentraron al vacío para dar 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (660 mg, 88% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

5 A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (660 mg, 1.95 mmol) en cloroformo (30 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (1.99 mg, 19.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtró a través de
10 una capa de celite y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró al vacío para dar 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (600 mg, 89% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

15 A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (86 g, 0.24 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato de potasio (337 mg, 2.40 mmol) y 1,3-dibromopropano (0.124 ml, 1.22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C
20 durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) para dar el producto 6-(3-bromo-propoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un aceite incoloro (70
25 mg, 62% de rendimiento).

 A una solución agitada de 6-(3-bromo-propoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (70 mg, 0.15 mmol) se añadió dióxido de selenio (132 mg, 1.20 mmol). La

mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio 6-(3-bromo-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído como producto mayoritario (62 mg, 88% de rendimiento).

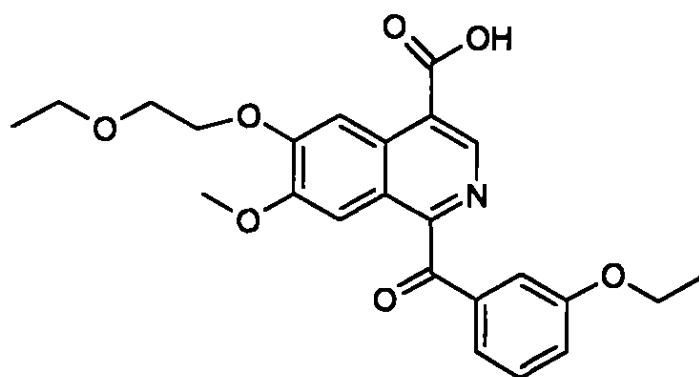
A una solución agitada de 6-(3-bromo-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (62 g, 0.13 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato de potasio (181 mg, 1.30 mmol) y pirrolidina (0.032 ml, 0.66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto 6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un aceite incoloro (63 mg, 99% de rendimiento).

A una solución agitada de 6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehído (63 mg, 0.13 mmol) en solución de t-butanol (0.5 ml) y agua (0.5 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (73 mg,

0.53 mmol), 2-metil-2-butenol (0.089 ml, 0.80 mmol) y clorito de sodio (71.2 mg, 0.80 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de dos fases resultante se extrajo con diclorometano y agua y se acidificó a pH=3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1N. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite semi-sólido marrón. El producto crudo se recrystalizó en acetato de etilo para dar clorhidrato del ácido 6-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (20 mg, 32% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. HR-MS m/e calculada para $C_{27}H_{30}N_2O_6$ ($M-H^+$) 479.2177, encontrada 479.2182; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 76

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-etoxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico



Se mezclaron 4-benziloxi-3-metoxibenzilaldehído (9.71 g, 40 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (2.97 ml, 40 mmol) y trimetilortoformato (8 ml) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El
5 solvente se eliminó al vacío para dar (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación posterior.

Se disolvió cloruro de 3-etoxibenzilo (13.6 g, 80 mmol) en éter dietílico (100 ml) y se añadió magnesio metálico
10 (2.04 g, 84 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos cristales de yodo al magnesio. Cuando la reacción empezó, se inició la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la reacción inicial fue completa, la mezcla se calentó a reflujo
15 durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla gris/verde resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (13.2 g, 40 mmol) en éter dietílico (60 ml) (se formó un precipitado con cada gota). Cuando la
20 adición se completó, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió con cuidado gota a gota solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura
25 ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (80 ml) y se filtró la mezcla. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al

vacio para dar [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido marrón claro que se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (22.2 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y agua (60 ml) se añadió carbonato de potasio (9.93 g, 72 mmol) y cloroformato de etilo (4.2 ml, 44 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12 g, 56% de rendimiento en tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12.0 g, 28 mmol) en solución de acetato de etilo (120 ml) y etanol (60 ml) se añadió paladio sobre carbon 10% (2.4 g). La mezcla se hidrogenó a 1 atm durante 15 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite y se evaporó para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-

321

etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico en forma de un aceite incoloro. (10 g, 80% de rendimiento).

5 A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-etoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico (10 g, 22 mmol) en acetona (300 ml) se añadió solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6N (40 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua. El solvente
10 se evaporó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-
15 hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (6 g, 0.59 mmol) en piridina (112 ml) se añadió
20 anhídrido acético (56 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-acetoxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

25 Se añadió oxicloruro de fósforo (1.83 ml, 19.2 mmol) gota a gota a N,N-dimetilformamida anhidra (3.46 ml, 43.5 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de

325

hielo, y se añadió gota a gota éster de etilo del ácido 6-acetoxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (3.7 mg, 8.70 mmol) en diclorometano (8 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de acetato de potasio (5.26 g, 52.2 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua y se diluyó con diclorometano (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 80 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-acetoxi-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro (1.0 g, 25% de rendimiento).

A una solución de éster de etilo del ácido 6-acetoxi-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1.0 g, 2.20 mmol) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (741 mg, 11.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro,

323

se filtraron y se concentraron al vacío para dar 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (660 mg, 88% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

5 A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (660 mg, 1.95 mmol) en cloroformo (30 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (1.99 mg, 19.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtró a través de
10 una capa de celite y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró al vacío para dar 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (600 mg, 89% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

15 A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (60 g, 0.17 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato de potasio (234 mg, 1.70 mmol) y 1-bromo-2-etoxi-etano (0.095 ml, 0.85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a
20 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) para dar el producto 1-(3-etoxi-benzil)-6-(2-etoxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un aceite incoloro (61
25 mg, 88% de rendimiento).

A una solución agitada de 1-(3-etoxi-benzil)-6-(2-etoxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (61 mg, 0.15 mmol) se añadió dióxido de selenio (132 mg, 1.20 mmol). La mezcla

324

de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-etoxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehido como producto mayoritario (60 mg, 95% de rendimiento).

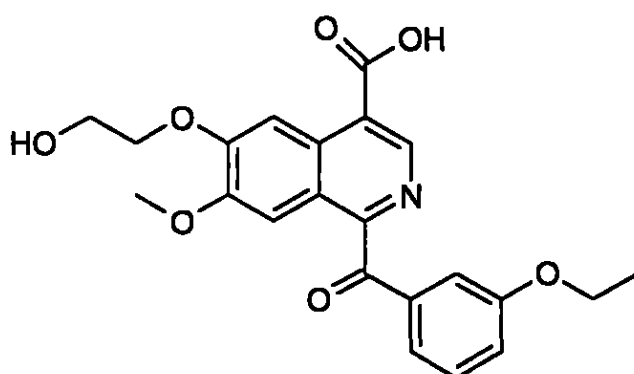
A una solución agitada de 6-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbaldehido (60 mg, 0.14 mmol) en solución de t-butanol (0.5 ml) y agua (0.5 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (78 mg, 0.56 mmol), 2-metil-2-butenol (0.095 ml, 0.85 mmol) y clorito de sodio (77.0 mg, 0.85 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de dos fases resultante se extrajo con diclorometano y agua y se acidificó a pH=3 mediante la adición de ácido acético. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite semi-sólido marrón. El producto crudo se recrystalizó en acetato de etilo para dar ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-etoxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (22 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. HR-MS m/e

328

calculada para $C_{24}H_{25}N_1O_7$ (M-H⁺) 440.1704, encontrada 440.1708;
¹H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 77

**Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-
isoquinolin-4-carboxílico**



Se mezclaron 4-benziloxi-3-metoxibenzilaldehído (9.71 g, 40 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (2.97 ml, 40 mmol) y trimetilortoformato (8 ml) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar (4-benziloxi-3-metoxibenziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación posterior.

Cloruro de 3-etoxibenzilo (13.6 g, 80 mmol) se disolvió en éter dietílico (100 ml) y se añadió magnesio metálico (2.04 g, 84 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos cristales de iodo al magnesio. la reacción empezó, se inició la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la reacción inicial fue completa, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h para completar la reacción. La mezcla gris/verde resultante se

enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (13.2 g, 40 mmol) en éter dietílico (60 ml) (se formó un precipitado con cada gota). Cuando la adición se completó, la
5 suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió con cuidado gota a gota solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se
10 añadió agua (80 ml) y la mezcla se filtró. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-
15 amina en forma de un sólido marrón claro que se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (22.2 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y agua (60 ml)
20 se añadió carbonato de potasio (9.93 g, 72 mmol) y cloroformato de etilo (4.2 ml, 44 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml), y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de
25 etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (Gel de sílice

327

Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12 g, 56% de rendimiento en tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

5 A una solución agitada de éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12.0 g, 28 mmol) en solución de acetato de etilo (120 ml) y etanol (60 ml) se añadió paladio sobre carbon 10% (2.4 g). La mezcla se hidrogenó a 1 atm durante 15
10 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite y se evaporó para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-
15 carbámico en forma de un aceite incoloro. (10 g, 80% de rendimiento).

A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-etoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico (10 g, 22 mmol) en acetona (300 ml) se
20 añadió solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6N (40 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua. El solvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con
25 solución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-

331

carboxílico. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-

5 carboxílico (6 g, 0.59 mmol) en piridina (112 ml) se añadió anhídrido acético (56 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-acetoxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico. El
10 producto crudo se usó sin purificación posterior.

Se añadió oxiclورو de fósforo (1.83 ml, 19.2 mmol) gota a gota a N,N-dimetilformamida anhidra (3.46 ml, 43.5 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de
15 hielo, y se añadió gota a gota éster de etilo del ácido 6-acetoxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (3.7 mg, 8.70 mmol) en diclorometano (8 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a
20 0°C y se añadió lentamente una solución de acetato de potasio (5.26 g, 52.2 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua y se diluyó con diclorometano (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 80 ml), solución acuosa
25 saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck

60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-acetoxi-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro (1.0 g, 25% de rendimiento).

5 A una solución de éster de etilo del ácido 6-acetoxi-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1.0 g, 2.20 mmol) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (741 mg, 11.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura
10 ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se
15 filtraron y se concentraron al vacío para dar 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (660 mg, 88% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (660 mg, 1.95
20 mmol) en cloroformo (30 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (1.99 mg, 19.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtró a través de una capa de celite, y se lavó con cloroformo. El filtrado se
25 concentró al vacío para dar 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (600 mg, 89% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (90 mg, 0.255 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato de potasio (234 mg, 2.55 mmol) y 2-bromoetanol (0.090 ml, 1.27 mmol) a
5 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó con una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) para dar el
producto 1-(3-etoxi-benzil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-
10 isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un aceite incoloro (50 mg, 52% de rendimiento).

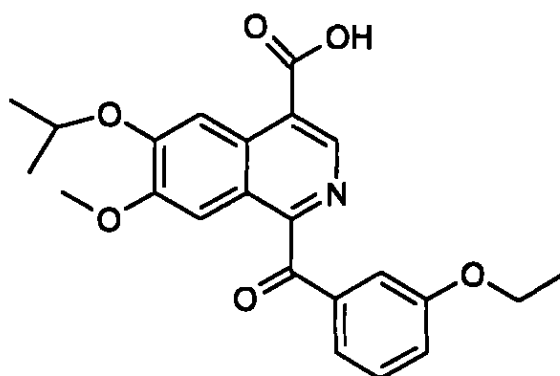
A una solución agitada de 1-(3-etoxi-benzil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (50 mg, 0.13 mmol) se añadió dióxido de selenio (146 mg, 1.30 mmol).
15 La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de
20 magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído como producto mayoritario (52 mg, 99% de
25 rendimiento).

A una solución agitada de 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (70 mg, 0.17 mmol) en t-butanol (1 ml) y agua (1 ml) solución se

añadió dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (97 mg, 0.71 mmol), 2-metil-2-butenol (0.12 ml, 1.06 mmol) y clorito de sodio (98.0 mg, 1.06 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de dos fases resultante se extrajo con diclorometano y agua y se acidificó a pH=3 mediante la adición de ácido acético. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite semi-sólido marrón. El producto crudo se recrystalizó en acetato de etilo para dar ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-hidroxietoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (40 mg, 57% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. HR-MS m/e calculada para $C_{24}H_{25}N_1O_7$ ($M-H^+$) 412.1391, encontrada 412.1394; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 78

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico



Se mezclaron 4-benziloxi-3-metoxibenzilaldehído (9.71 g, 40 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (2.97 ml, 40 mmol) y trimetilortoformato (8 ml) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El
5 solvente se eliminó al vacío para dar (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación posterior.

Se disolvió cloruro de 3-etoxibenzilo (13.6 g, 80 mmol) en éter dietílico (100 ml) y se añadió magnesio metálico
10 (2.04 g, 84 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos cristales de iodo al magnesio. Cuando la reacción empezó, se inició la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la reacción inicial fue completa, la mezcla se calentó a reflujo
15 durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla gris/verde resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (13.2 g, 40 mmol) en éter dietílico (60 ml) (se formó un precipitado con cada gota). Cuando la
20 adición se completó, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió con cuidado gota a gota solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura
25 ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (80 ml) y se filtró la mezcla. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al

vacío para dar [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido marrón claro que se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (22.2 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y agua (60 ml) se añadió carbonato de potasio (9.93 g, 72 mmol) y cloroformato de etilo (4.2 ml, 44 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12 g, 56% de rendimiento en tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12.0 g, 28 mmol) en solución de acetato de etilo (120 ml) y etanol (60 ml) se añadió paladio sobre carbon 10% (2.4 g). La mezcla se hidrogenó a 1 atm durante 15 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite y se evaporó para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-

etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico en forma de un aceite incoloro. (10 g, 80% de rendimiento).

A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-etoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico (10 g, 22 mmol) en acetona (300 ml) se añadió solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6N (40 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua. El solvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (6 g, 0.59 mmol) en piridina (112 ml) se añadió anhídrido acético (56 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-acetoxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

Se añadió oxicloruro de fósforo (1.83 ml, 19.2 mmol) gota a gota a N,N-dimetilformamida anhidra (3.46 ml, 43.5 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de

hielo, y se añadió gota a gota éster de etilo del ácido 6-acetoxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (3.7 mg, 8.70 mmol) en diclorometano (8 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de acetato de potasio (5.26 g, 52.2 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua y se diluyó con diclorometano (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 80 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-acetoxi-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro (1.0 g, 25% de rendimiento).

A una solución de éster de etilo del ácido 6-acetoxi-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1.0 g, 2.20 mmol) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (741 mg, 11.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se

filtraron y se concentraron al vacío para dar 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (660 mg, 88% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

5 A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (660 mg, 1.95 mmol) en cloroformo (30 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (1.99 mg, 19.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtró a través de
10 una capa de celite y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró al vacío para dar 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (600 mg, 89% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

15 A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (60 mg, 0.17 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato de potasio (235 mg, 1.70 mmol) y 2-iodopropano (0.085 ml, 0.85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C
20 durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó con una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) para dar el producto 1-(3-etoxi-benzil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un aceite incoloro. El
25 producto crudo se usó sin purificación posterior. A una solución agitada de 1-(3-etoxi-benzil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído en ácido acético (2 ml) se añadió dióxido de selenio (189 mg, 1.70 mmol). La mezcla de reacción

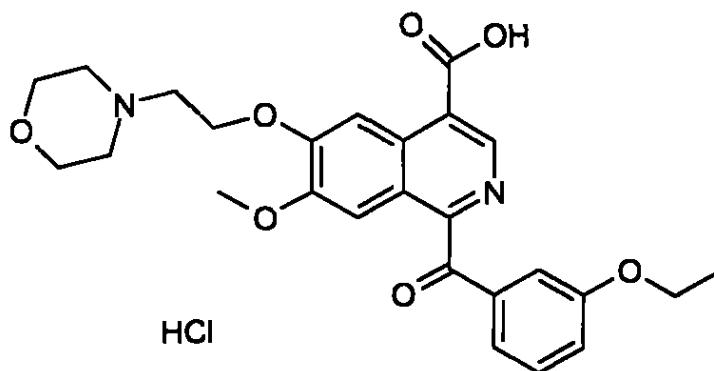
se calentó a 120°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio 1-(3-etoxi-benzoil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído como producto mayoritario (31 mg, 46% de rendimiento).

A una solución agitada de 1-(3-etoxi-benzoil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (31 mg, 0.079 mmol) en solución de t-butanol (1 ml) y agua (1 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (44 mg, 0.32 mmol), 2-metil-2-butenol (0.053 ml, 0.48 mmol) y clorito de sodio (43 mg, 0.48 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de dos fases resultante se extrajo con diclorometano y agua y se acidificó a pH=3 mediante la adición de ácido acético. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite semi-sólido marrón. El producto crudo se recrystalizó en acetato de etilo para dar ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (8 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. HR-MS m/e calculada

para $C_{23}H_{23}N_1O_6$ ($M-H^+$) 410.1598, encontrada 410.1601; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 79

Clorhidrato del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico



Se mezclaron 4-benziloxi-3-metoxibenzilaldehído (9.71 g, 40 mmol), dimetilacetal de aminoacetaldehído (2.97 ml, 40 mmol) y trimetilortoformato (8 ml) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar (4-benziloxi-3-metoxibenziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación posterior.

Se disolvió cloruro 3-etoxibenzilo (13.6 g, 80 mmol) en éter dietílico (100 ml) y se añadió magnesio metálico (2.04 g, 84 mmol) sin agitación. Se añadieron algunos cristales de yodo al magnesio. Cuando la reacción empezó, se inició la agitación y se aplicó enfriamiento externo lo necesario para mantener un ligero reflujo. Una vez la reacción inicial fue completa, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora para completar la reacción. La mezcla gris/verde resultante se

enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota (4-benziloxi-3-metoxi-benziliden)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (13.2 g, 40 mmol) en éter dietílico (60 ml) (se formó un precipitado con cada gota). Cuando la adición se completó, la
5 suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió con cuidado gota a gota solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se
10 añadió agua (80 ml) y la mezcla se filtró. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-
15 amina en forma de un sólido marrón claro que se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de [1-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-etoxi-fenil)-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (22.2 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y agua (60 ml)
20 se añadió carbonato de potasio (9.93 g, 72 mmol) y cloroformato de etilo (4.2 ml, 44 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (100 ml), y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de
25 etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice

Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12 g, 56% de rendimiento en tres etapas) en forma de un aceite incoloro.

5 A una solución agitada de éster de etilo del ácido [1-(4-benziloxi-3-etoxi-fenil)-2-fenil-etil]-(2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (12.0 g, 28 mmol) en solución de acetato de etilo (120 ml) y etanol (60 ml) se añadió paladio sobre carbón 10% (2.4 g). La mezcla se hidrogenó a 1 atm durante 15
10 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite y se evaporó para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-
15 carbámico en forma de un aceite incoloro. (10 g, 80% de rendimiento).

 A una solución agitada de éster de etilo del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(4-hidroxi-3-etoxi-fenil)-2-(3-metoxi-fenil)-etil-carbámico (10 g, 22 mmol) en acetona (300 ml) se
20 añadió solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6N (40 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua. El solvente se evaporó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con
25 solución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-

carboxílico. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (6 g, 0.59 mmol) en piridina (112 ml) se añadió anhídrido acético (56 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 6-acetoxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

Se añadió oxicloruro de fósforo (1.83 ml, 19.2 mmol) gota a gota a N,N-dimetilformamida anhidra (3.46 ml, 43.5 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota éster de etilo del ácido 6-acetoxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1H-isoquinolin-2-carboxílico (3.7 mg, 8.70 mmol) en diclorometano (8 ml). Cuando la adición se completó, la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 4 horas a 80°C. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de acetato de potasio (5.26 g, 52.2 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se calentó entonces a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió, se vertió sobre agua y se diluyó con diclorometano (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 80 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-

230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 6-acetoxi-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro (1.0 g, 25% de rendimiento).

5 A una solución de éster de etilo del ácido 6-acetoxi-1-(3-etoxi-benzil)-4-formil-7-metoxi-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1.0 g, 2.20 mmol) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (741 mg, 11.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se
10 filtraron y se concentraron al vacío para dar 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (660 mg, 88% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbaldehído (660 mg, 1.95 mmol) en cloroformo (30 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (1.99 mg, 19.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con cloroformo. El filtrado se
25 concentró al vacío para dar 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (600 mg, 89% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 6-hidroxi-7-metoxi-1-(3-etoxi-benzil)-isoquinolin-4-carbaldehído (90 mg, 0.25 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato de potasio (352 mg, 2.50 mmol) y 1,2-dibromoetano (0.129 ml, 1.25 mmol) a 5 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 50% acetato de etilo/hexano) para dar el producto 1-(3-etoxi-benzil)-6-(2-bromo-etoxi)-7-metoxi-10 isoquinolin-4-carbaldehído en forma de un aceite incoloro. El producto crudo se usó sin purificación posterior. A una solución agitada de 1-(3-etoxi-benzil)-6-(2-bromo-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído en ácido acético (2 ml) se añadió dióxido de selenio (278 mg, 2.50 mmol). La mezcla de 15 reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite 20 crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-bromo-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído como producto mayoritario (80 mg, 100% de 25 rendimiento).

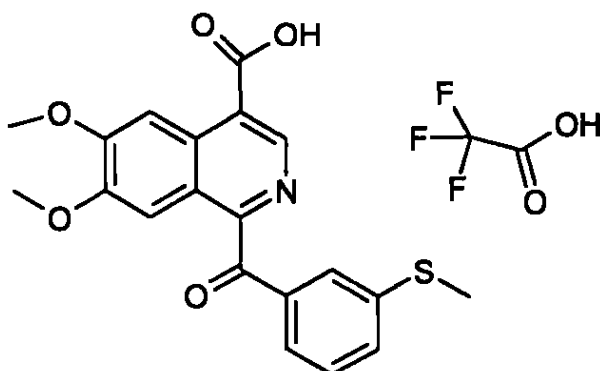
A una solución agitada de 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-bromo-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (85 mg, 0.19 mmol) en N,N dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato de

potasio (257 mg, 1.85 mmol) y morfolina (0.081 ml, 0.95 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (70 mg, 0.15 mmol) en solución de t-butanol (1 ml) y agua (1 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (83 mg, 0.60 mmol), 2-metil-2-butenol (0.102 ml, 0.90 mmol) y clorito de sodio (82 mg, 0.90 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de dos fases resultante se extrajo con diclorometano y agua y se acidificó a pH=3 mediante la adición de cloruro de hidrógeno acuoso 1N. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite semi-sólido marrón. El producto crudo se recristalizó en acetato de etilo para dar clorhidrato del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico (12 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. HR-MS m/e calculada para $C_{26}H_{29}N_2O_7$ (M-H⁺) 481.1969, encontrada 481.1974; ¹H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 80

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metilsulfanil-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido
trifluoroacético



A una solución agitada de 3,4-dimetoxifenil acetonitrilo (8.86 g, 50 mmol) en éter dietílico (150 ml) se añadió metóxido sódico (2.97 g, 55 mmol) y formato de etilo (4.04 ml, 50 mmol) en solución de éter dietílico (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Precipitó un sólido. La mezcla se filtró y el sólido se recogió y se lavó con éter dietílico. El sólido se disolvió en agua (50 ml). Entonces se añadió un 10% de ácido acético gota a gota a la solución. Se formó un precipitado blanco y la mezcla se filtró de nuevo. El sólido blanco se lavó con agua y se recogió para dar 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo (8.0 g, 78% de rendimiento).

A una solución agitada de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo (26 g, 127 mmol) en tolueno ((275 ml) se añadió carbamato de etilo (11.3 g, 127 mmol) y solución de ácido sulfúrico concentrado (2.0 ml). La mezcla de reacción se

calentó a 110°C con un aparato Dean-Stark. La mezcla se enfrió y precipitó un sólido. La mezcla se filtró y el sólido fue recogido. El sólido amarillo se lavó con éter dietílico para dar éster de etilo del ácido [2-ciano-2-(3,4-dimetoxi-
5 fenil)-vinil]-carbámico (20 g, 57% de rendimiento).

A una solución agitada de éster de etilo del ácido [2-ciano-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-vinil]-carbámico (8 g, 29.0 mmol) en éter difenílico (70 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (0.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a
10 230°C durante 4 horas, se enfrió y se diluyó con éter dietílico (400 ml). Precipitó un sólido marrón, se filtró, se recogió y se lavó con éter dietílico para dar 6,7-dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonitrilo (3.5 g, 52 % de rendimiento).

15 A una mezcla de 6,7-dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonitrilo (3.5 g, 15.2 mmol) y oxibromuro de fósforo (30 g, 105 mmol) se añadió anisol (3.2 ml, 30.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 1 hora. El oxibromuro de fósforo en exceso se eliminó al vacío.
20 La mezcla fue entonces neutralizada a pH=7 mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron con sulfato
25 de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se recrystalizó con cloroformo y éter dietílico para dar el producto 1-bromo-6,7-dimetoxi-

isoquinolin-4-carbonitrilo (1 g, 22.7% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

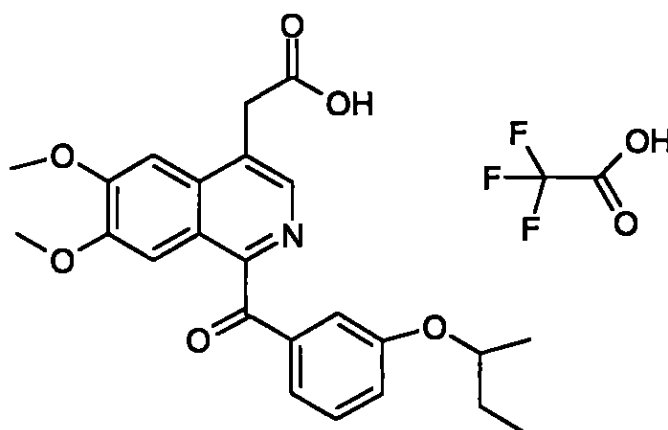
A una solución agitada de 1-bromo-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo (100 mg, 0.34 mmol), 3-
5 metilsulfanil-benzaldehído (104 g, 0.68 mmol) y yoduro de 1,3-dimetil-1H-imidazol (153 mg, 0.68 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico (27.3 mg, 0.68 mmol). La mezcla se volvió negra inmediatamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1
10 hora. Se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice
15 Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano) dio 6,7-dimetoxi-1-(3-metilsulfanil-benzoil)-isoquinolin-4-carbonitrilo (70 mg, 57% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de 6,7-dimetoxi-1-(3-
20 metilsulfanil-benzoil)-isoquinolin-4-carbonitrilo (70 mg, 0.19 mmol) en etanol (2 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (1.2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 hora y se concentró al vacío. La mezcla se acidificó a pH=3 mediante la adición de solución
25 acuosa de cloruro de hidrógeno 6N. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se

filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC dio ácido trifluoroacético del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metilsulfanil-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (8 mg, 10% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. HR-MS m/e calculada para $C_{20}H_{17}N_1O_5S_1$ ($M-H^+$) 384.0900, encontrada 384.0904; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 81

Ácido [1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético; ácido trifluoroacético 1:1



Se añadió cloruro de acetilo (8.9 ml) a metanol (300 ml) gota a gota en 10 minutos con agitación. Se añadió ácido 3-hidroxifenilacético (25 g, 164 mmol) a la mezcla de una vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se evaporó y el residuo se concentró al vacío para dar éster de metilo del ácido 3-hidroxifenil acético (27.3 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite rojo.

A éster de metilo del ácido 3-hidroxifenil acético (27.3 g, 165 mmol) en acetona (200 ml) se añadió 2-iodobutano (55

ml, 478 mmol) y carbonato de potasio (83 g, 601 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 48 horas y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano y agua. La
5 fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con cloruro de sodio saturado (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar éster de metilo del ácido (3-sec-butoxi-fenil)-acético. A una solución
10 de éster de metilo del ácido (3-sec-butoxi-fenil)-acético en metanol (200 ml) se añadió solución de hidróxido de sodio 10N (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. El solvente se evaporó y la mezcla se acidificó a pH=3 mediante la adición de solución de cloruro de hidrógeno 6N.
15 La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido (3-sec-butoxi-fenil) acético (25 g, 73% de
20 rendimiento) en forma de un aceite marrón claro.

Se añadió etanol (13 ml, 225) a una suspensión de sodio (3.6 g, 157 mmol) en tolueno (125 ml) con agitación a 85°C. La mezcla de reacción se convirtió en una mezcla blanca ligeramente turbia. Se añadió 3,4-dimetoxifenilacetoneitrilo
25 (26.6 g, 150 mmol) a la mezcla de reacción de una vez y la mezcla se agitó a 85°C durante 30 minutos. Se añadió dietilcarbonato (20 ml, 16.5 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a 110°C durante 5 horas. El solvente se evaporó y se

añadió hielo (250 g). La mezcla se neutralizó a pH=7 mediante la adición de ácido acético (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-acético (18.1 g, 49% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-acético (18.1 g, 72.6 mmol) en etanol (100 ml) se añadió paladio sobre carbón activado 10% (3.6 g) y solución de cloruro de hidrógeno concentrado (6.6 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y dicha capa se lavó con etanol (500 ml). El filtrado se recogió y se concentró al vacío para dar clorhidrato del éster de etilo del ácido 3-amino-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico (15 g, 82% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

A una solución agitada de clorhidrato del éster de etilo del ácido 3-amino-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico (6.5 g, 25.8 mmol) y ácido (3-sec-butoxi-fenil)-acético (5.9 g, 28.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (130 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (11.8 g, 31.1 mmol) y diisopropiletilamina (14.8 ml, 85.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados
5 fueron lavados con solución de cloruro de hidrógeno 1N (50 ml), agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de
10 etilo/hexano, 100% acetato de etilo) dio éster de etilo del ácido 3-[2-(3-sec-butoxi-fenil)-acetilamino]-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico (11.2 g, 98% de rendimiento) en forma de un aceite rojo.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido de 3-
15 [2-(3-sec-butoxi-fenil)-acetilamino]-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico (11.2 g, 25.3 mmol) en diclorometano (140 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (7.85 g, 37.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con solución
20 acuosa saturada de bicarbonato de sodio fría (50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar
25 éster de etilo del ácido 1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (11.0g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. El producto

352

crudo se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de etilo del ácido 1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (11.1 g, 25.9 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió azufre (2.5 g, 78.1 mmol). El solvente se evaporó para formar una pasta de azufre. La mezcla sólida se calentó entonces a 155°C durante 1 hora y se disolvió en diclorometano. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio éster de etilo del ácido 1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (2.67 g, 24% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (309 mg, 7.73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se añadió una solución de éster de etilo del ácido 1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (2.3 g, 5.44 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y el exceso de hidruro de litio y aluminio fue neutralizado con adición de agua (1 ml), 15% solución acuosa de hidróxido de sodio (1 ml) y agua (3 ml) a 0°C. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar [1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-metanol (2.1, 99% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

356

353

A una solución agitada de [1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-metanol (2.7 g, 7.08 mmol) en diclorometano (14 ml) se añadió trietilamina (3.0 ml, 21.2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1.24 ml, 15.6 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y se añadió cloruro de litio (1.4 g, 33 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se diluyó con diclorometano (150 ml). La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 1-(3-sec-butoxi-benzil)-4-chlorometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina (2.1 g, 74% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de 1-(3-sec-butoxi-benzil)-4-chlorometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina (950 mg, 2.38 mmol) en metil sulfóxido (10 ml) se añadió cianuro de sodio (582, 11.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio [1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetonitrilo (850 mg, 91% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de [1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetonitrilo (250 mg, 0.64 mmol) en etanol (4 ml) se añadió solución de hidróxido de sodio 10N (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 1 hora.

5 El solvente se evaporó y el residuo se acidificó a pH=3 mediante la adición de solución de cloruro de hidrógeno 6N. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con

10 sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido [1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético (200 mg, 77% de rendimiento). El producto crudo se usó sin purificación posterior.

15 A una solución agitada de ácido [1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético (200 mg, 0.49 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió diazometano 0.2N en solución de éter dietílico (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se

20 evaporó para dar éster de metilo del ácido [1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético (200 mg, 96% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

A una solución agitada de éster de metilo del ácido [1-

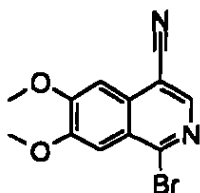
25 (3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético (200 mg, 0.47 mmol) en acetato de etilo (4 ml) se añadió dióxido de selenio (65 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1 hora. El solvente se evaporó y

dio un producto crudo. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 40% acetato de etilo/hexano) dio éster de metilo del ácido [1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético en forma de un aceite marrón claro
5 (170 mg, 83% de rendimiento).

A una solución agitada de éster de metilo del ácido [1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético (170 mg, 0.39 mmol) en metanol (3.5 ml) se añadió solución de hidróxido de sodio 1.0 N (2.0 ml, 1.56 mmol). La mezcla de
10 reacción se calentó a 90°C durante 1 hora, se concentró al vacío y se diluyó con agua (3 ml). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (1 x 10) y a continuación se acidificó a pH=4 mediante la adición de solución de cloruro de hidrógeno 1N. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x
15 15 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC dio sal del ácido trifluoroacético del ácido [1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-
20 dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético (59mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. HR-MS m/e calculada para $C_{24}H_{15}N_1O_6$ (M-H⁺) 424.1755, encontrada 424.1758; ¹H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 82

25 **1-Bromo-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo**



5

A la mezcla de homoveratronitrilo (17.7 g, 0.1 mol) y metóxido sódico (7.7 g, 0.11 mol) en éter (300 ml) se añadió la solución de formato de etilo (8.2 ml) en éter (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 3 días. El sólido precipitado se filtró, se lavó con éter. El sólido se disolvió en agua (100 ml). Tras añadir ácido acético 10% hasta pH = 3, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo en forma de un sólido blanco (19 g, 93%). LC-MS m/e calculada para $C_{11}H_{11}NO_3$ (MH^+) 206, encontrada 206.

A la mezcla de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo (20.5 g, 0.1 mol), uretano (8.9 g, 0.1 mol) en tolueno (400 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (0.5 ml, 10 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se concentró mediante destilación lenta a un volumen de alrededor de 50 ml. La mezcla enfriada se filtró y el precipitado se lavó con benceno y se secó. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% cloruro de metileno) dio éster de etilo del ácido [2-ciano-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-vinil]-carbámico en forma de un sólido: LC-MS m/e calculada para $C_{14}H_{15}N_2O_4$ (MH^+) 277, encontrada 277. 1H NMR (300 MHz) compatible.

357

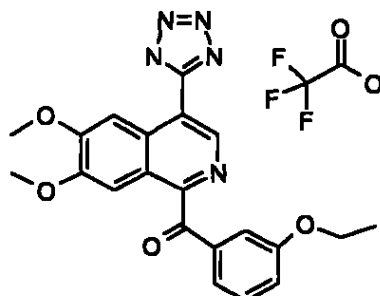
Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0.4 ml) a la mezcla de éster de etilo del ácido [2-ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)-vinil]-carbámico (33.5 g, 121 mmol) y éter difenílico (230 ml). La mezcla se calentó a 230°C durante 6 horas. Tras enfriarla, se añadió éter para precipitar el sólido. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para dar 6,7-dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonitrilo (20.7 g, 74.1%) en forma de un sólido marrón que se usó sin purificación posterior. LC-MS m/e calculada para $C_{12}H_{10}N_2O_3$ (MH^+) 231, encontrada 231.

La mezcla de 6,7-dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-4-carbonitrilo (8 g, 35 mmol) y oxibromuro de fósforo (70 g, 244 mmol) en anisol (30 ml) se calentó a 80°C durante 12 horas. El solvente y el exceso de $POBr_3$ fueron eliminados en el rotavapor. El sólido resultante se lavó con hexano y se secó. El sólido fue lentamente añadido a hielo y el producto se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido marrón. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, cloruro de metileno) dio 1-bromo-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo (7.5 g, 75%) en forma de un sólido marrón. LC-MS m/e calculada para $C_{12}H_9BrN_2O_2$ (MH^+) 293, encontrada 293.

361

Ejemplo 83

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona; compuesto, sal de ácido trifluoroacético



Se añadió hidruro sódico (0.21 g, 5.1 mmol) a una mezcla agitada de 1-bromo-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo (1.0 g, 3.4 mmol), 3-etoxi-benzaldehído (0.72 ml, 5.1 mmol), yoduro de 1,3-dimetilimidazolio (0.32 g, 1.36 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla de reacción se volvió de color oscuro. Después de 30 minutos, se añadió agua a la mezcla anterior y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, cloruro de metileno) dio 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo (1.22 g, 98%) en forma de un sólido blanco. LC-MS m/e calculada para $C_{21}H_{18}N_2O_4$ (MH^+) 363, encontrada 363.

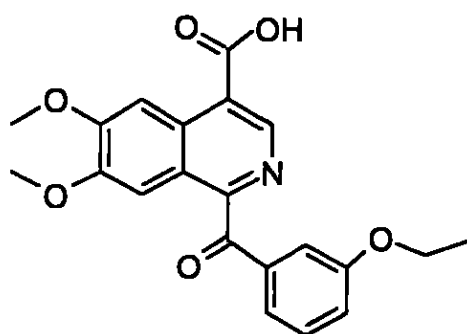
La mezcla de 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo (50 mg, 140 mmol), azida sódica (20 mg, 310 mmol) y cloruro de amonio (16.2 mg, 310 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 120°C durante 24 h. Tras eliminar el

solvente, el producto crudo se purificó directamente por HPLC (C18 reversa, 10%-90% acetonitrilo en agua en 10 min) dio nuestro producto deseado [6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona con trifluoro-
5 acético (31 mg, 55%) en forma de un sólido amarillo claro. LC/MS m/e calculada para $C_{21}H_{19}N_5O_4$ (MH^+) 406, encontrada 406.

Ejemplo 84

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico

10



15

A la suspensión de 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo (del Ejemplo 82) (2.0 g, 5.52
20 mmol) en metanol (120 ml) se añadió el 25 % de solución acuosa de hidróxido de sodio (30 ml, 190 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas más. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se ajustó a pH=2 con solución de HCl 2N. El producto se extrajo con cloroformo (2
25 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (3 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar sólido. La recristalización con etanol y éter dió ácido 1-(3-etoxi-

benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico (1.25 g, 60%) en forma de un sólido ligeramente amarillo. LC/MS m/e calculada para $C_{21}H_{19}NO_6$ (MH^+) 382, encontrada 382.

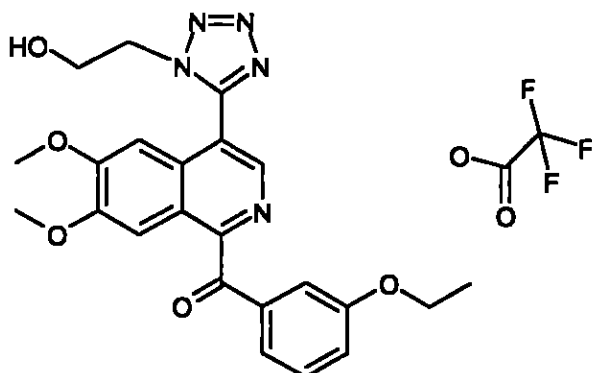
Ejemplo 85 A y B

5

Compuesto A

(3-Etoxi-fenil)-(4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-metanona, sal del ácido trifluoroacético

10

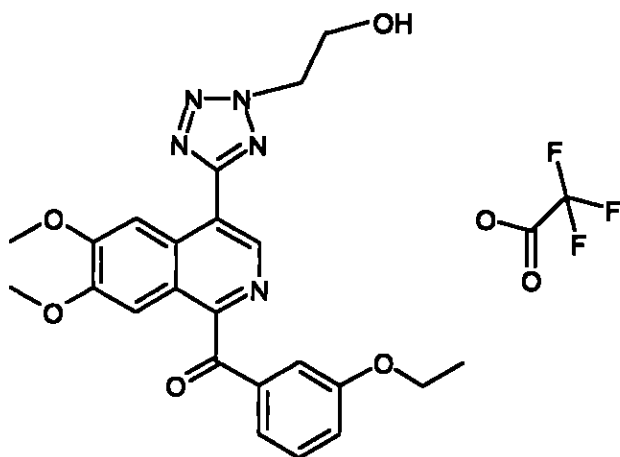


15

Compuesto B

(3-Etoxi-fenil)-(4-[2-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-metanona, sal del ácido trifluoroacético

20

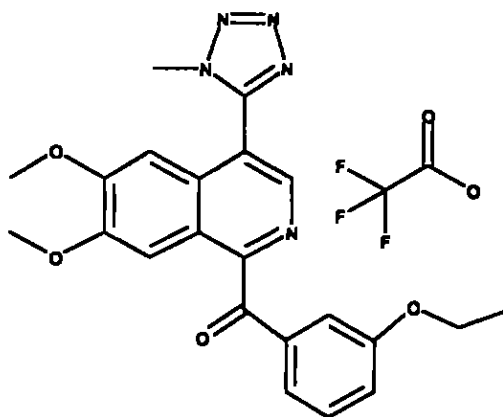


25

A la suspensión de [6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-
 isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona (100 mg, 0.25
 mmol) y trietilamina (0.14 ml, 1 mmol) se añadió 2-iodoetanol
 (39 µl, 0.5 mmol) en acetonitrilo (4 ml). La mezcla se agitó
 5 a 80 °C durante 3 horas. Tras eliminar el solvente, el
 producto crudo se purificó directamente por HPLC (C18
 reversa, acetonitrilo en agua en 10 min) dio dos isómeros:
 isómero 1, (3-etoxi-fenil)-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-
 tetrazol-5-il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il}-metanona con
 10 ácido trifluoroacético (16 mg) en forma de un sólido marrón
 claro. LC/MS m/e calculada para $C_{23}H_{23}N_5O_5$ (MH^+) 450,
 encontrada 450. 1H NMR (300 MHz) compatible; isómero 2, (3-
 etoxi-fenil)-{4-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-6,7-
 dimetoxi-isoquinolin-1-il}-metanona con ácido trifluoro-
 15 acético (9 mg) en forma de un sólido marrón claro; LC/MS m/e
 calculada para $C_{23}H_{23}N_5O_5$ (MH^+) 450, encontrada 450. 1H NMR
 (300 MHz) compatible.

Ejemplo 86

[6,7-Dimetoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-
 20 1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona, sal del ácido
 trifluoroacético



Similar al Ejemplo 85 excepto que a [6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona (100 mg, 0.25 mmol) se añadió trietilamina (0.14 ml, 1 mmol) y fueron utilizados yodometano (31 µl, 0.5 mmol) y acetoniitrilo (4 ml) para dar dos isómeros: isómero 1, [6,7-dimetoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona con ácido trifluoroacético (14 mg) en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para C₂₂H₂₁N₅O₄ (MH⁺) 420, encontrada 420. ¹H NMR (300 MHz) compatible; isómero 2, [6,7-dimetoxi-4-(2-metil-1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona con ácido trifluoroacético (15 mg) en forma de un sólido; LC/MS m/e calculada para C₂₂H₂₁N₅O₄ (MH⁺) 420, encontrada 420. ¹H NMR (300 MHz) compatible.

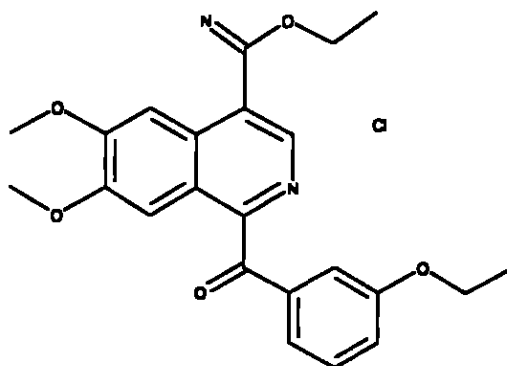
Ejemplo 87

15

Compuesto A

Clorhidrato del éster de etilo del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboximídico

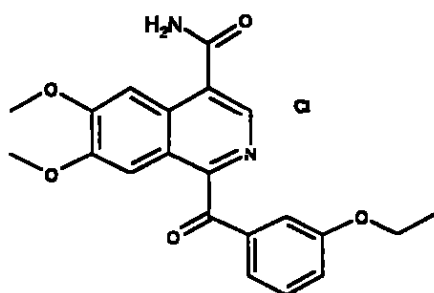
20



25

Compuesto B

Clorhidrato de la amida del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,



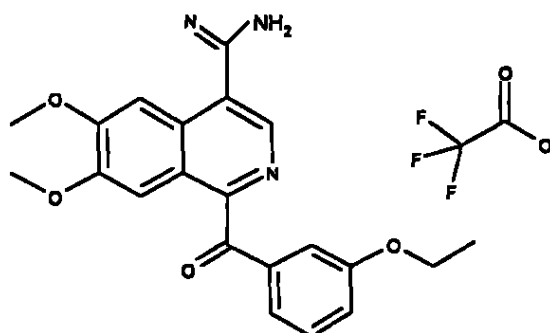
5

El gas cloruro de hidrógeno seco se pasó por la suspensión de 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo (200 mg, 0.55 mmol) en etanol (5 ml) a 0°C hasta que solución fue saturada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras eliminar el solvente y el cloruro de hidrógeno, se añadió éter para solidificar el producto. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 15 70-230 mesh, 0%-5% metanol en cloruro de metileno en 30 min) dio dos productos: primer producto, éster de etilo del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboximídico con clorhidrato en forma de un sólido. LC-MS m/e calculada para $C_{23}H_{24}N_2O_5$ (MH^+) 409, encontrada 409. 1H NMR (300 MHz) compatible; segundo producto, amida del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico con clorhidrato en forma de un sólido. LC-MS m/e calculada para $C_{21}H_{20}N_2O_5$ (MH^+) 381, encontrada 381. 1H NMR (300 MHz) compatible.

25

Ejemplo 88

1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxamidina, sal del ácido trifluoroacético

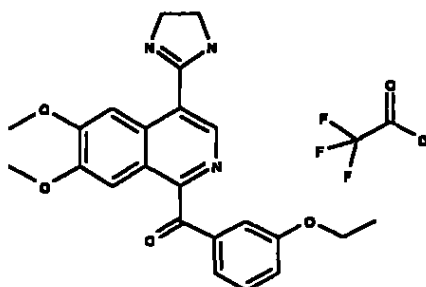


Se pasó gas seco de amoníaco a la solución de éster de
 10 etilo del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-
 4-carboximidico con clorhidrato (Ejemplo 87A) (224 mg, 0.55
 mmol) en etanol (10 ml) a 0°C hasta la solución fue saturada.
 La mezcla se agitó a 65°C durante 12 horas. Tras eliminar el
 solvente y el amoníaco, el producto crudo se purificó
 15 directamente por HPLC (C18 reversa, 5 %-90 % acetonitrilo en
 agua en 10 min) dio 1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
 isoquinolin-4-carboxamidina con ácido trifluoroacético (67.3
 mg, 32%) en forma de un sólido marrón. LC/MS m/e calculada
 para $C_{21}H_{21}N_3O_4$ (MH^+) 380, encontrada 380. 1H NMR (300 MHz)
 20 compatible.

Ejemplo 89

[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-6,7-dimetoxi-
 isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona, sal del ácido
 trifluoroacético

25

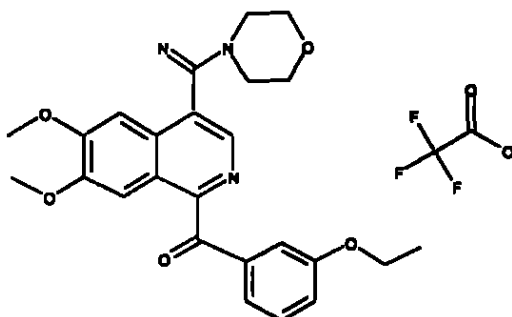


5
10 A la solución de éster de etilo del ácido 1-(3-etoxi-benzoyl)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboximídico con clorhidrato (Ejemplo 87A) (25 mg, 0.06 mmol) en etanol (10 ml) se añadió etilenediamina (0.4 ml). La mezcla se agitó a 65°C durante 12 horas. La LC-MS mostro que se formó N-(2-amino-etil)-1-(3-etoxi-benzoyl)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxa-
15 midina. Tras eliminar el solvente, el residuo se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió solución HCl 2N (2 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas. Tras eliminar el solvente, el producto crudo se purificó directamente por HPLC (C18 reversa, 5 %-90 % acetonitrilo en agua en 10 min) dio [4-
20 (4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]- (3-etoxifenil)-metanona con ácido trifluoroacético (7 mg) en forma de un sólido marrón. LC/MS m/e calculada para $C_{23}H_{23}N_3O_4$ (MH^+) 406, encontrada 406.

Ejemplo 90

25 (3-Etoxi-fenil)-[4-(imino-morfolin-4-il-metil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético

5



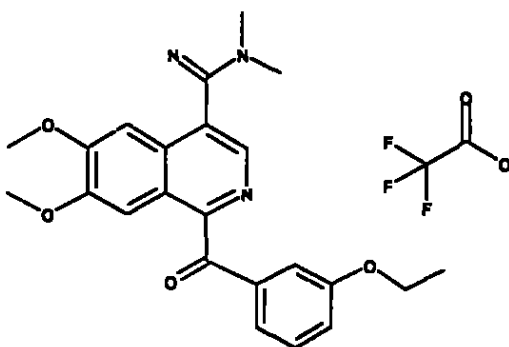
A la solución de éster de etilo del ácido 1-(3-etoxi-
 10 benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboximídico con clorhi-
 drato (Ejemplo 87A) (100 mg, 0.25 mmol) en etanol anhidro (4
 ml) se añadió morfolina (0.5 ml). La mezcla se agitó a
 temperatura ambiente durante 48 horas. Tras eliminar el
 solvente, el producto crudo se purificó directamente por HPLC
 15 (C18 reversa, 5 %-90 % acetonitrilo en agua en 10 min) dio 1-
 (3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxamidina
 con ácido trifluoroacético (4.8 mg) en forma de un sólido
 marrón. LC/MS m/e calculada para $C_{21}H_{21}N_3O_4$ (MH^+) 450,
 encontrada 450.

20

Ejemplo 91

1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-
 isoquinolin-4-carboxamidina, sal del ácido trifluoroacético

25

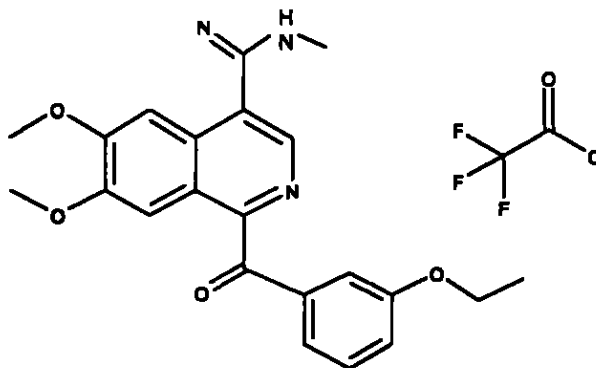


Similar al Ejemplo 90 excepto que se usó dimetil amina 2.0M en metanol (8 ml) en vez de morfolina. LC/MS m/e calculada para $C_{23}H_{25}N_3O_4$ (MH^+) 408, encontrada 408.

Ejemplo 92

5 1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-
isoquinolin-4-carboxamidina, sal del ácido trifluoroacético

10



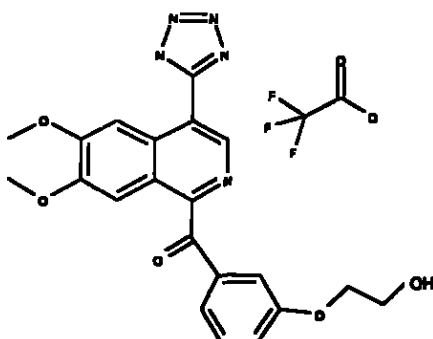
15

Similar al Ejemplo 90 excepto que se usó metil amina en metanol 2.0M (8 ml) en vez de morfolina. LC/MS m/e calculada para $C_{22}H_{23}N_3O_4$ (MH^+) 394, encontrada 394.

Ejemplo 93

20 [6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-metanona, sal del ácido
trifluoroacético

25



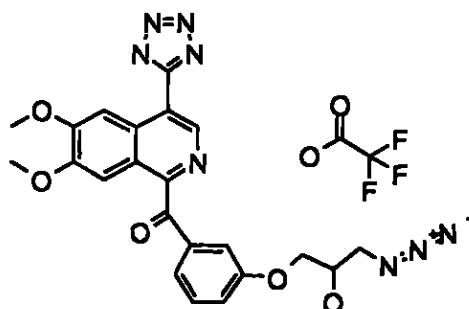
Se añadió hidróxido sódico (11 mg, 0.26 mmol) a una mezcla agitada de 1-bromo-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo (ver Ejemplo 1) (50 mg, 0.17 mmol), 3-(2-hidroxietoxi)-benzaldehído (43 mg, 0.26 mmol), yoduro de 1,3-dimetilimidazolio (16 mg, 0.26 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se volvió de color oscuro. Después de 1 hora, se añadió agua (4 ml) a la mezcla anterior, y se extrajo con cloroformo (6 ml). El extracto se lavó con agua (4 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido que se usó sin purificación posterior.

Se agitó el sólido de la mezcla anterior (0.17 mmol), azida sódica (34 mg, 0.51 mmol) y cloruro de amonio (27 mg, 0.51 mmol) en DMF (2 ml) a 100°C durante 24 horas. Tras eliminar el solvente, el producto crudo se purificó directamente por HPLC (C18 reversa, 10%-90% acetonitrilo en agua en 10 min) dio nuestro producto deseado en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para C₂₁H₁₉N₅O₅ (MH⁺) 422, encontrada 422.

Ejemplo 94

rac-[3-(3-Azido-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético

25

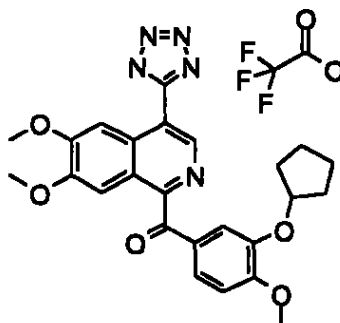


372

Similar al Ejemplo 93 excepto que se usó 3-(oxiranilmetoxi)-benzaldehido (0.26 mmol) en vez de 3-(2-hidroxietoxi)-benzaldehido (0.26 mmol) para dar el producto en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{22}H_{20}N_8O_5$ (MH⁺) 477 encontrada 477.

Ejemplo 95

(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético



10

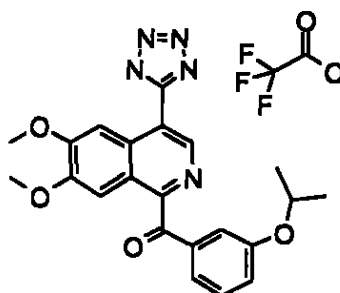
15

Similar al Ejemplo 93 excepto que se usó 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehido (0.26 mmol) en vez de 3-(2-hidroxietoxi)-benzaldehido (0.26 mmol) para dar el producto en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{25}H_{25}N_5O_5$ (MH⁺) 476 encontrada 476.

Ejemplo 96

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-isopropoxi-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético

25

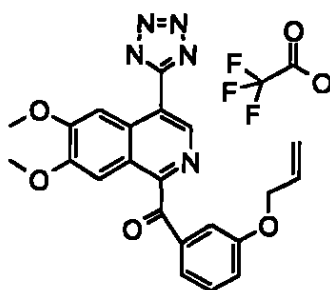


5

Similar al Ejemplo 93 excepto que se usó 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (0.26 mmol) en vez de 3-(2-hidroxietoxi)-benzaldehído (0.26 mmol) para dar el
10 producto en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{22}H_{21}N_5O_4$ (MH^+) 420 encontrada 420.

Ejemplo 97

(3-Aliloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-
15 isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético



20

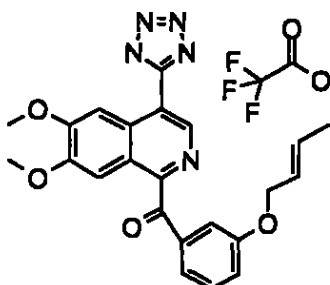
Similar al Ejemplo 93 excepto que se usó 3-aliloxi-benzaldehído (0.26 mmol) en vez de 3-(2-hidroxietoxi)-benzaldehído (0.26 mmol) para dar el producto en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{22}H_{19}N_5O_4$ (MH^+) 418
25 encontrada 418.

371

Ejemplo 98

(3-But-2-eniloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético

5



10

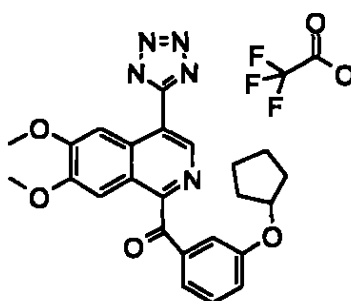
Similar al Ejemplo 93 excepto que se usó 3-But-2-eniloxi-benzaldehído (0.26 mmol) en vez de 3-(2-hidroxietoxi)-benzalaldehído (0.26 mmol) para dar el producto en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{23}H_{21}N_5O_4$ (MH⁺) 432 encontrada 432.

15

Ejemplo 99

(3-Ciclopentiloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético

20



25

Similar al Ejemplo 93 excepto que se usó 3-ciclopentiloxi-benzaldehído (0.26 mmol) en vez de 3-(2-

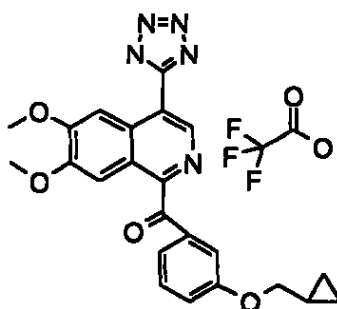
375

hidroxietoxi)-benzaldehido (0.26 mmol) para dar el producto en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{24}H_{23}N_5O_4$ (MH⁺) 446 encontrada 446.

Ejemplo 100

5 (3-Ciclopropilmetoxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético

10



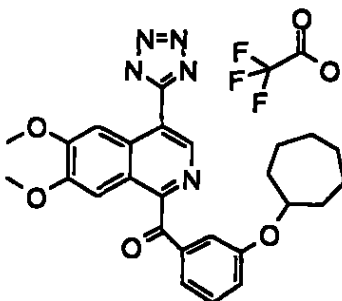
15 Similar al Ejemplo 93 excepto que se usó 3-ciclopropilmetoxi-benzaldehido (0.26 mmol) en vez de 3-(2-hidroxietoxi)-benzaldehido (0.26 mmol) para dar el producto en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{23}H_{21}N_5O_4$ (MH⁺) 432 encontrada 432.

20

Ejemplo 101

(3-Cicloheptiloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona, sal del ácido trifluoroacético

25

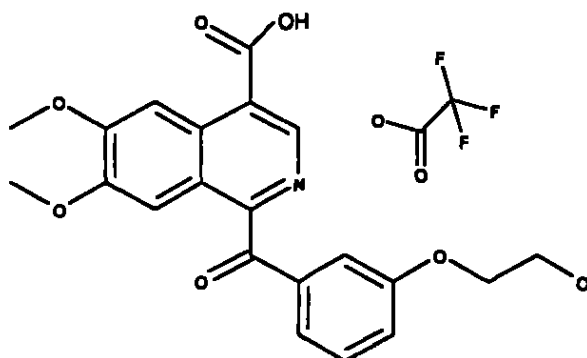


373

Similar al Ejemplo 93 excepto que se usó 3-cicloheptiloxi-benzaldehído (0.26 mmol) en vez de 3-(2-hidroxietoxi)-benzaldehído (0.26 mmol) para dar el producto en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{26}H_{27}N_5O_4$ (MH⁺) 474 encontrada 474.

Ejemplo 102

Ácido 1-(3-hidroxietoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético



Se añadió hidruro sódico (11 mg, 0.26 mmol) a una mezcla agitada de 1-bromo-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo (ver Ejemplo 82) (50 mg, 0.17 mmol), 3-(2-hidroxietoxi)-benzaldehído (43 mg, 0.26 mmol), yoduro de 1,3-dimetilimidazolio (16 mg, 0.26 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se volvió de color oscuro. Después de 1 hora, (4 ml) se añadió agua a la mezcla anterior y se extrajo con cloroformo (6 ml). El extracto se lavó con agua (4 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 0-40% EtOAc en cloruro de metileno en 30 min) dio 1-(3-hidroxietoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-

377

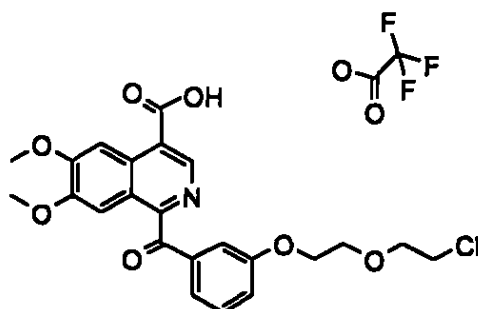
isoquinolin-4-carbonitrilo (31 mg, 41%) en forma de un sólido blanco. LC-MS m/e calculada para $C_{21}H_{18}N_2O_5$ (MH^+) 379, encontrada 379.

A la suspensión de 1-(3-hidroxietoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbonitrilo (31 mg, 0.082 mmol) en metanol (2 ml) se añadió 25 % de solución acuosa de hidróxido de sodio (0.27 ml, 1.68 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se ajustó a pH = 2 con solución de HCl 2N. El producto se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavados con agua (3 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó directamente por HPLC (C18 reversa, 10%-90% acetonitrilo en agua en 10 min) dio nuestro producto deseado ácido 1-(3-hidroxietoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético (9 mg) en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{21}H_{19}NO_7$ (MH^+) 398, encontrada 398.

Ejemplo 103

Ácido 1-{3-[2-(2-cloro-etoxi)-etoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

25

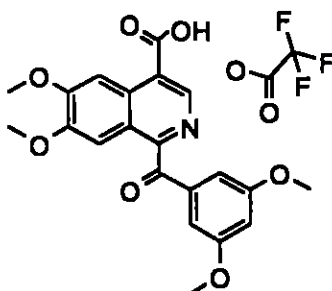


Similar al Ejemplo 102 excepto que se usó 3-[2-(2-cloro-
etoxi)-etoxi]-benzaldehído (0.26 mmol) en vez de 3-(2-
hidroxietoxi)-benzaldehído (0.26 mmol) para dar el producto
en forma de un sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{23}H_{22}ClNO_7$
5 (MH⁺) 460 encontrada 460.

Ejemplo 104

Ácido 1-(3,5-dimetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-
4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

10



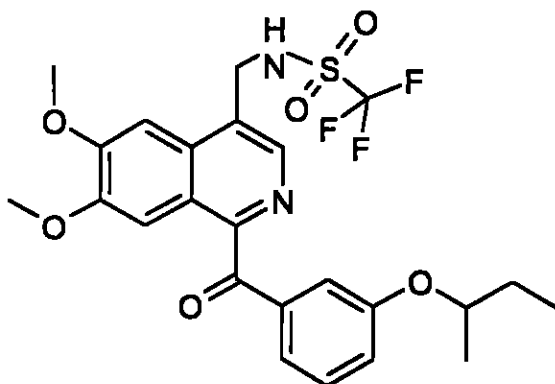
Similar al Ejemplo 102 excepto que se usó 3,5-dimetoxi-
15 benzaldehído (0.26 mmol) en vez de 3-(2-hidroxietoxi)-
benzaldehído (0.26 mmol) para dar el producto en forma de un
sólido. LC/MS m/e calculada para $C_{21}H_{19}NO_7$ (MH⁺) 398 encontrada
398.

Ejemplo 105

20

N-[1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida

25



Se añadió una solución de 1-(3-sec-butoxi-benzil)-4-clorometil-6,7-dimetoxi-isoquinolina (1.0 g, 2.5 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) a una solución de azida sódica (813 mg, 12.5 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) precalentada a 5 65°C. La solución se agitó a 65°C durante 1 1/2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se disolvió en acetato de etilo (100 ml). Esta solución de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó 10 con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-azidometil-1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolina (550 mg, 54%) en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin posterior purificación: APCI-MS m/e calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_3$ ($M+H^+$) 407.5, encontrada 406.9; 1H 15 NMR (300 MHz) compatible.

Una solución de 4-azidometil-1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolina (550 mg, 1.35 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (443 mg, 2.03 mmol) y ácido acético glacial (200 μ l) en tetrahidrofurano destilado (15 ml) se hidrogenó 20 con 50 mg de paladio sobre carbon 10% a 40 psi durante 3 horas. La solución se filtró a través de una capa de celite y se evaporó. El residuo se redisolvió en acetato de etilo (40 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 10 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato 25 de sodio (10 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar éster de tert-butilo del ácido [1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-

carbámico (650 mg) en forma de un sólido marrón claro que se usó sin purificación posterior: APCI-MS m/e calculada para $C_{28}H_{36}N_2O_5$ ($M+H^+$) 481.6, encontrada 481.1; 1H NMR (300 MHz) compatible.

5 Una solución de éster de tert-butilo del ácido [1-(3-sec-butoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-carbámico (645 mg, 1.35 mmol) y dióxido de selenio (299 mg, 2.7 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse la solución ligeramente
10 marrón se filtró a través de una capa de gel de sílice. La capa se lavó bien con acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar un sólido marrón claro (670 mg). Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano, 25% acetato de
15 etilo/hexano, 30% acetato de etilo/hexano, y 35% acetato de etilo/hexano) dio éster de tert-butilo del ácido [1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-carbámico (211 mg, 32%) en forma de un sólido amarillo claro: ES-MS m/e calculada para $C_{28}H_{36}N_2O_5$ ($M+H^+$) 495.6, encontrada 495.3; 1H
20 NMR (300 MHz) compatible.

Se disolvió éster de tert-butilo del ácido [1-(3-sec-buroxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-carbámico (50.3 mg, 101 μ mol) en cloruro de metileno (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la solución se agitó a
25 temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó al vacío y se evaporó por segunda vez a partir de acetonitrilo para dar un aceite amarillo. Este aceite se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se enfrió en un baño de

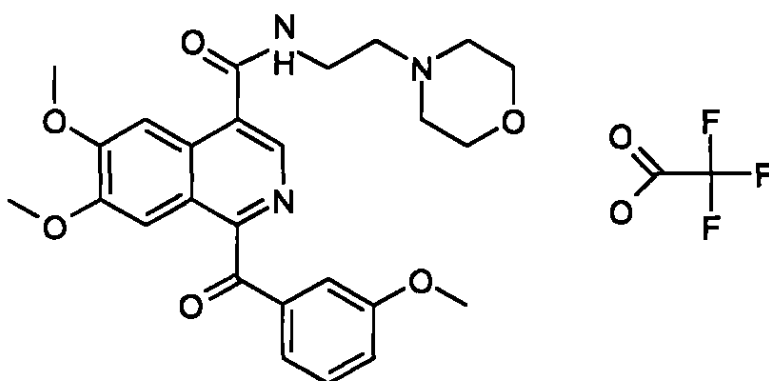
hielo bajo argón. A esta solución se añadió trietil amina (21 μ l, 152 μ mol) y trifluorocloruro de metanosulfonilo (13 μ l, 122 μ mol). Después de 1 hora a la temperatura del baño de hielo, se añadieron porciones adicionales de trietil amina
5 (41 μ l, 300 μ mol) y trifluorocloruro de metanosulfonilo (26 μ l, 145 μ mol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 7 ml), solución acuosa saturada de
10 cloruro de amonio (3 x 7 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (7 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 46.8 mg de un sólido marrón. Una cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, 70-230 mesh, 20% acetato de etilo/hexano, 30% acetato de
15 etilo/hexano, y 40% acetato de etilo/hexano) dio N-[1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida (14.7 mg, 28%) en forma de un sólido amarillo claro: APCI-MS m/e calculada para $C_{24}H_{25}F_3N_2O_6S$ ($M-H^+$) 525.5, encontrada 525.2; 1H NMR (300 MHz) compatible.

20

Ejemplo 106

**(2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico;
trifluoroacetato**

25



5

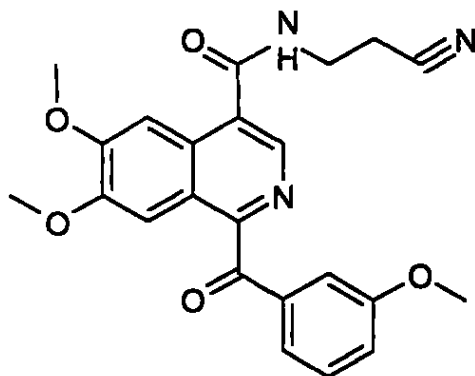
Una solución de ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
10 isoquinolin-4-carboxílico (26.0 mg, 70.7 μmol) en N,N-
dimetilformamida seca (2 ml) se enfrió en un baño de hielo
bajo argón. Se añadieron trietilamina (12 μl , 84.9 μmol) e
isobutilcloroformato (11 μl , 84.9 μl) con agitación. La
solución se agitó durante 30 minutos y entonces se añadió 4-
15 (2-aminoetil)morfolina (46 μl , 353 μmol). La solución se dejó
calentar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora
y a continuación se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La
solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con
solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 5 ml),
20 agua (5 ml), y solución acuosa saturada de cloruro de sodio
(5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se
concentró al vacío para dar 75 mg de un sólido blanquecino.
Este material crudo se purificó mediante un HPLC preparativo
sobre una columna YMS Basic 10 μ (2 x 25 cm) y se eluyó con
25 un gradiente lineal de 0 - 50% B (tampón A: 0.1% TFA/ H_2O ,
tampón B: 0.1% TFA/ CH_3CN) en 30 min. El pico principal se
cortó mediante un análisis HPLC analítico de fracciones
recogidas, se unieron y liofilizaron para dar 18.2 mg (36 %)

de un polvo amorfo blanquecino en forma de trifluoroacetato 1:2. APCI-MS m/e calculada para $C_{26}H_{29}N_3O_6$ ($M+H^+$) 480.5, encontrada 480.1; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 107

5 (2-Ciano-etil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico

10



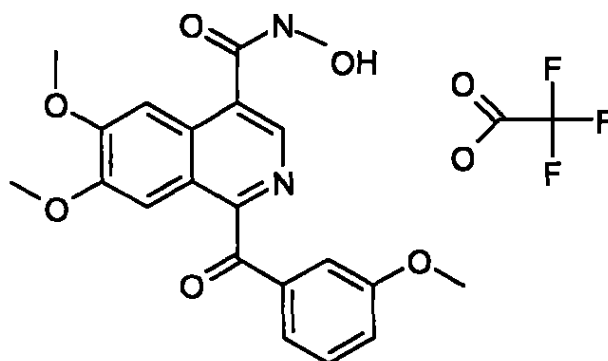
15 Una solución de ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (170 mg, 0.46 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) se enfrió en un baño de hielo bajo argón. Se añadieron trietilamina (97 μ l, 0.69 mmol) e isobutilcloroformato (72 μ l, 0.56 μ l) con agitación. La
20 solución se agitó durante 30 minutos y entonces se añadieron fumarato de 3-aminopropionitrilo (118 mg, 0.92 mmol) y trietilamina (250 μ l, 1.79 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de
25 bicarbonato de sodio 2% (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases combinadas de acetato de etilo se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 107 mg (55%) de un sólido

blanquecino y se usó sin purificación posterior: APCI-MS m/e calculada para $C_{23}H_{21}N_3O_5$ ($M-H^+$) 420.4, encontrada 420.0; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 108

5 **Hidroxiamida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico; trifluoroacetato**

10



15

Una solución de ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (26.0 mg, 70.7 μ mol) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se enfrió en un baño de hielo bajo argón. Se añadieron trietilamina (12 μ l, 84.9 μ mol) e isobutilcloroformato (11 μ l, 84.9 μ mol) con agitación. La solución se agitó durante 30 minutos y entonces se añadió 4-(2-aminoetil)morfolina (46 μ l, 353 μ mol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y entonces se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 5 ml), agua (5 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 75 mg de un sólido blanquecino.

20

25

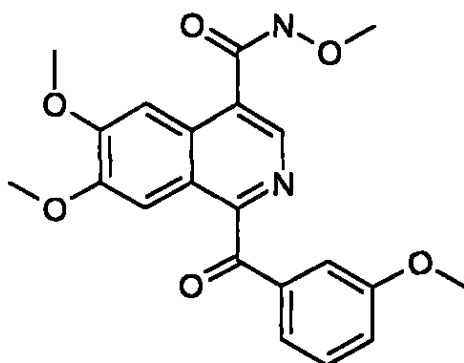
Este material crudo se purificó mediante un HPLC preparativo sobre una columna YMS Basic 10 μ (2 x 25 cm) y se eluyó con un gradiente lineal de 0 - 50% B (tampón A: 0.1% TFA/H₂O, tampón B: 0.1% TFA/CH₃CN) en 30 min. El pico principal se cortó mediante análisis por HPLC analítico de fracciones recogidas, se unieron y liofilizaron para dar 20 mg de un polvo amorfo blanquecino en forma de trifluoroacetato 1:1. APCI-MS m/e calculada para C₂₀H₁₈N₂O₆ (M+H⁺) 383.4, encontrada 383.1; ¹H NMR (300 MHz) compatible.

10

Ejemplo 109

Metoxi-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico

15



20

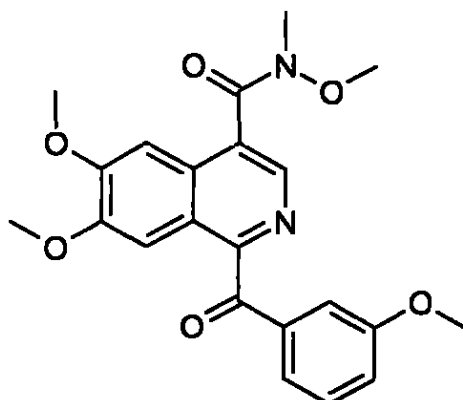
Una solución de ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (34.1 mg, 0.092 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml) se enfrió en un baño de hielo bajo argón. Se añadieron trietilamina (84 μ l, 0.603 mmol) e isobutilcloroformato (18 μ l, 0.139 mmol) con agitación. La solución se agitó durante 30 minutos y entonces se añadió clorhidrato de metoxilamina (39 mg, 0.464 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante

2 horas y entonces se evaporó a sequedad al vacío. Este material crudo se purificó mediante un HPLC preparativo sobre una columna YMS Basic 10 μ (2 x 25 cm) y se eluyó con un gradiente lineal de 10 - 60% B (tampón A: 0.1% TFA/H₂O, 5 tampón B: 0.1% TFA/CH₃CN) en 30 minutos. El pico principal se cortó mediante análisis por HPLC analítico de fracciones recogidas, se unieron y liofilizaron para dar 15 mg (40 %) de un polvo amorfo amarillo claro como trifluoroacetato 1:1. APCI-MS m/e calculada para C₂₁H₂₀N₂O₆ (M+H⁺) 397.4, encontrada 10 397.3; ¹H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 110

Metoxi-metil-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico

15



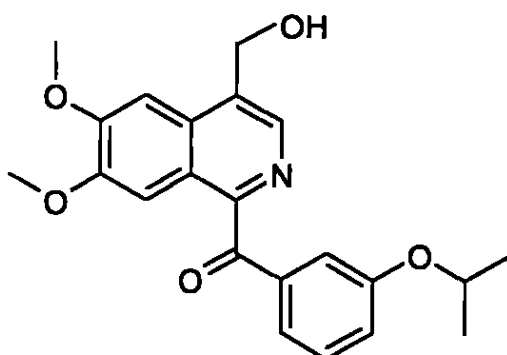
20

Una solución de ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (36.8 mg, 0.100 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml) se enfrió en un baño de hielo 25 bajo argón. Se añadieron trietilamina (160 μ l, 1.15 mmol) e isobutilcloroformato (19.5 μ l, 0.150 mmol) con agitación. La solución se agitó durante 30 minutos y entonces se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (98 mg, 1.00 mmol).

La solución se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas y entonces se evaporó a sequedad al vacío. Este material crudo se purificó mediante un HPLC preparativo sobre una columna YMS Basic 10 μ (2 x 25 cm) y se eluyó con un gradiente lineal de 10 - 60% B (tampón A: 0.1% TFA/H₂O, tampón B: 0.1% TFA/CH₃CN) en 30 minutos. El pico principal se cortó mediante análisis por HPLC analítico de fracciones recogidas, se unieron y liofilizaron para dar 21.7 mg (48 %) de un polvo amorfo amarillo claro como trifluoroacetato 1:1. APCI-MS m/e calculada para C₂₂H₂₂N₂O₆ (M-H⁺) 411.4, encontrada 411.4; ¹H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 111

(4-Hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona



Una solución de 1-(3-isopropoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (200 mg, 0.547 mmol) y dióxido de selenio (121 mg, 1.09 mmol) en acetato de etilo se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla se enfrió y se filtró a través de celite. El celite se lavó bien con acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar

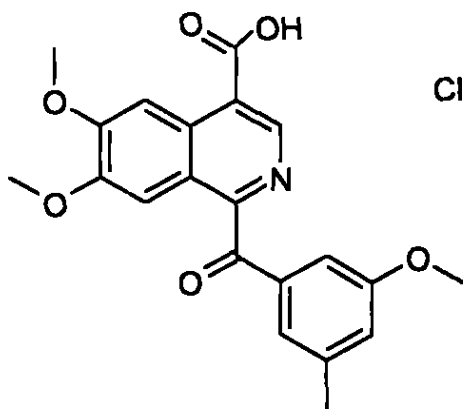
1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carbaldehído (160 mg, 77%) en forma de un sólido amarillo claro que se usó sin purificación posterior: APCI-MS ($M+H^+$) m/e 380; 1H NMR (300 MHz) compatible.

5 Una solución de borohidruro de sodio (32 mg, 0.84 mmol) en etanol (1.5 ml) se calentó ligeramente y se filtró. Esta solución se diluyó con cloruro de metileno (3.5 ml), se colocó bajo argón y se enfrió a $-78^{\circ}C$. Se añadió gota a gota una solución de (1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
10 isoquinolin-4-carbaldehído (160 mg, 0.42 mmol) en una solución de etanol en cloruro de metileno al 30% (5 ml) a la anterior solución de borohidruro de sodio en unos 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a $-78^{\circ}C$ durante 1.25 horas momento en el que se añadió gota a gota acetaldehído recién
15 destilado (236 μ l, 4.2 mmol). Se continuó la agitación a $-78^{\circ}C$ durante 1 hora adicional y entonces se dejó que la temperatura subiese lentamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml), se diluyó con
20 cloruro de metileno (30 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml), y solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al
25 vacío para dar 190 mg de un sólido amarillo claro. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, 25% acetato de etilo/hexano, 35% acetato de etilo/hexano, 45% acetato de etilo/hexano, 55% acetato de etilo/hexano, 65% acetato de

etilo/hexano, 75% acetato de etilo/hexano) dio (4-hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona (163 mg, 99%) en forma de un sólido blanco: ES-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{22}H_{23}NO_5$ 382.4, encontrada 382; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 112

Clorhidrato del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico



15

Una solución de 3,5-dimetilanisol (1.11 g, 8.15 mmol), N-bromosuccinimida (1.52 g, 8.55 mmol), y 2,2'-bisisobutironitrilo (27 mg, 0.16 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró al vacío para dar 1-bromometil-3-metoxi-5-metil-benzeno en forma de un aceite ligeramente amarillo (1.66 g). Este material se usó sin posterior purificación: 1H NMR (300 MHz) compatible.

Una solución de 1-bromometil-3-metoxi-5-metil-benzeno (1.66 g, 7.7 mmol) y cianuro de sodio (1.89 g, 38.5 mmol) en etanol (15 ml) y agua (5 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al

vacío, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1.16 g de un aceite amarillo claro. El 1-cianometil-3-metoxi-5-metil-benzeno (1.16 g, 7.1 mmol) crudo e hidróxido sódico (1.44 g, 35.9 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío, se diluyó con agua, y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 6N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 0.86 g (62% para 2 etapas) de ácido (3-metoxi-5-metil-fenil)-acético en forma de un sólido blanquecino. Este material se usó sin posterior purificación: ^1H NMR (300 MHz) compatible.

Una solución de ácido (3-metoxi-5-metil-fenil)-acético (512.8 mg, 2.84 mmol), éster de etilo del ácido 3-amino-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico (825 mg, 2.84 mmol), y trietilamina (912 μl , 6.54 mmol) en cloruro de metileno seco (25 ml) se enfrió en un baño de hielo bajo argón. Se añadió en una porción clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (573 mg, 2.98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (100 ml) y se extrajo con bisulfato de potasio acuoso 2.5% (3 x 20 ml), bicarbonato de sodio acuoso 5% (3 x 20 ml), y cloruro de sodio saturado acuoso (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de

magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(3-metoxi-5-metil-fenil)-acetilamino]-propiónico en forma de una espuma marrón claro (0.79 g, 67%). Este material se usó sin posterior purificación: ^1H NMR (300 MHz) compatible.

Una solución de éster de etilo del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[2-(3-metoxi-5-metil-fenil)-acetilamino]-propiónico (0.79 g, 1.9 mmol) y pentacloruro de fósforo (0.59 g, 2.85 mmol) en cloruro de metileno seco (25 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio fría (75 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora. Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzil)-3,4-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un aceite verde claro (0.73 g, 97%). Este material se usó sin posterior purificación: ^1H NMR (300 MHz) compatible.

Una solución de éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzil)-3,4-dihidro-isoquinolin-4-carboxílico (0.73 g, 1.8 mmol) y paladio sobre carbon 10% (230 mg) en xileno (15 ml) se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite, y se concentró al vacío para dar éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzil)-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un aceite marrón claro (0.63 g, 89%). Este

material se usó sin posterior purificación: ^1H NMR (300 MHz) compatible.

Una solución de éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzil)-isoquinolin-4-carboxílico (0.63 g, 1.59 mmol) y dióxido de selenio (0.35 g, 3.28 mmol) en acetato de etilo se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se filtró a través de celite. El celite se lavó bien con acetato de etilo y cloruro de metileno (5 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar 0.55 g de un sólido marrón. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, cloroformo, 0.5% metanol/cloroformo) dio éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (0.55 g, 77%): ^1H NMR (300 MHz) compatible.

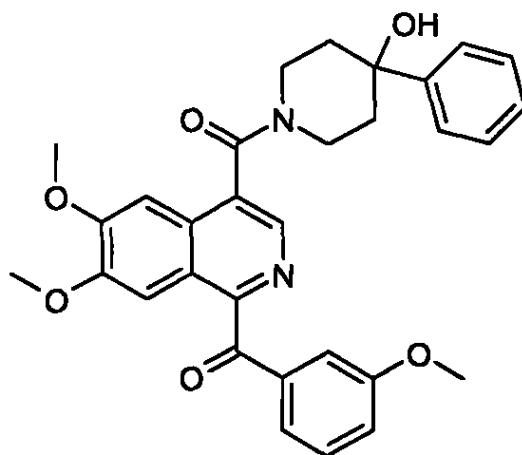
Una solución de éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (65.5 mg, 0.159 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 10M (64 μl , 0.639 mmol) en etanol (4 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó a pH 4-5 con ácido acético glacial y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 72 mg de un sólido amarillo. Este material crudo se purificó mediante HPLC preparativo sobre una columna Delta Pak C18-100Å (3 x 30 cm) y se eluyó con un gradiente lineal de 40 - 95% B (tampón A: 0.1% TFA/H₂O, tampón B: 0.1% TFA/CH₃CN) en 30 minutos. El pico

principal se cortó mediante análisis por HPLC analítico de fracciones recogidas, se reunió, evaporó, redisolvió en acetonitrilo/agua que contenía 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado y se liofilizó para dar 53.3 mg (80 %) de un polvo amorfo amarillo claro en forma de un clorhidrato 1:1. ES-MS m/e calculada para $C_{21}H_{19}NO_6$ ($M-H^+$) 382.4, encontrada 382.1; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 113

10 [4-(4-Hidroxi-4-fenil-piperidin-1-carbonil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona

15



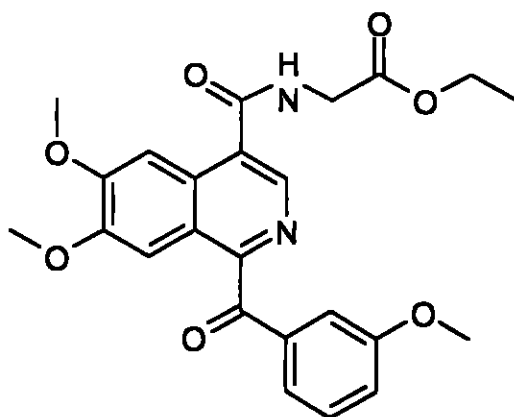
20 Una solución de ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (30.0 mg, 81.65 μ mol) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se enfrió en un baño de hielo bajo argón. Se añadieron con agitación trietilamina (14.4 μ l, 102 μ mol) e isobutilcloroformato (13.4 μ l, 102 μ mol). La
25 solución se agitó durante 30 minutos y entonces se añadió 4-hidroxi-4-fenilpiperidina (28.9 mg, 1.633 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y entonces se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La

solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con solución saturada de bicarbonato de sodio (2x5 ml), agua (5 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 50 mg de sólido. Este material crudo se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con 50 % acetato de etilo en hexanos (que contenía 1 % ácido acético) y entonces incrementando gradualmente a 80 % acetato de etilo en hexanos. Tras un análisis por tlc, las fracciones fueron reunidas y se evaporó para dar 24 mg (55.8 %) de un polvo blanquecino en forma de un acetato. APCI-MS m/e calculada para $C_{31}H_{30}N_2O_6$ (M+H) 527.6, encontrada 527; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 114

15 **Éster de etilo del ácido {[6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbonil]-amino}-acético**

20



25 Una solución de ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico (30.0 mg, 81.65 μ mol) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se enfrió en un baño de hielo bajo argón. Se añadieron con agitación trietilamina (14.4 μ l,

102 μmol) e isobutilcloroformato (13.4 μl , 102 μmol). La solución se agitó durante 30 minutos y entonces se añadieron solución de clorhidrato de éster de etilo de glicina (227 mg, 1,633 mmol) en 4 ml de dimetilformamida y trietilamina (0.229 ml, 1.633 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y entonces se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con solución saturada de bicarbonato de sodio (2x5 ml), agua (5 ml), y solución saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 46 mg de sólido. Este material crudo se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con 50 % acetato de etilo en hexanos (que contenía 1% ácido acético) y entonces incrementando gradualmente a 80% acetato de etilo en hexanos. Tras análisis por tlc, las fracciones fueron reunidas y se evaporó para dar 36 mg (79.4 %) de polvo blanco en forma de acetato. APCI-MS m/e calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$ (M+H) 453.5, encontrada 453; H NMR (300 MHz) compatible

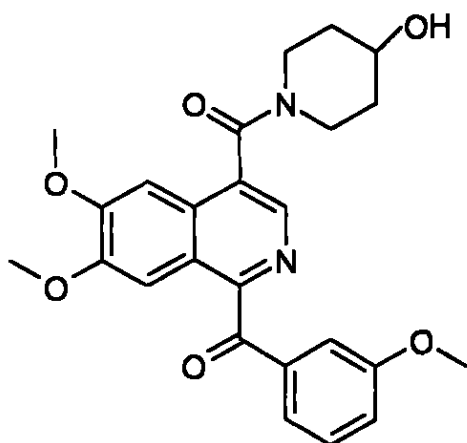
20

Ejemplo 115

[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-carbonil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona

25

5



Una solución de ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
 10 isoquinolin-4-carboxílico (30.0 mg, 61.75 μ mol) en N,N-
 dimetilformamida seca (2 ml) se enfrió en un baño de hielo
 bajo argón. Se añadieron con agitación trietilamina (14.4 μ l,
 102 μ mol) e isobutilcloroformato (13.4 μ l, 102 μ mol). La
 solución se agitó durante 30 minutos y entonces se añadió 4-
 15 hidroxipiperidina (165 mg, 1.633 mmol). La solución se dejó
 calentar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora
 y entonces se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La
 solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con
 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 5 ml),
 20 agua (5 ml), y solución acuosa saturada de cloruro de sodio
 (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se
 concentró al vacío para dar 35 mg de un sólido blanquecino.
 Este material crudo se purificó mediante cromatografía flash
 eluyendo con 50 % acetato de etilo en hexanos (que contenía
 25 1% ácido acético) y después incrementando gradualmente a 80 %
 acetato de etilo en hexanos. Después del análisis por tlc,
 las fracciones fueron reunidas y se evaporó para rendir 25 mg
 (68 %) de producto en forma de una sal de ácido acético:

APCI-MS m/e calculada para $C_{25}H_{26}N_2O_6$ (M+H) 451.5, encontrada 451, 1H NMR (300MHz) compatible.

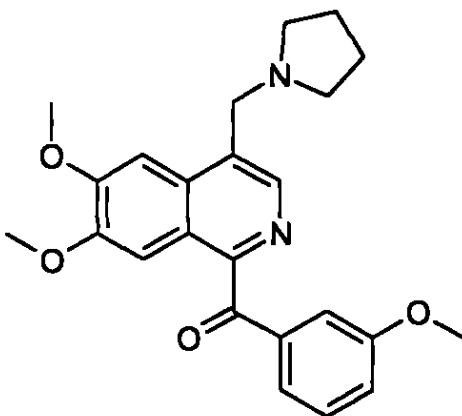
Ejemplo 116

(6,7-Dimetoxi-4-pirrolidin-1-ilmetil-isoquinolin-1-il)-

5

(3-metoxi-fenil)-metanona

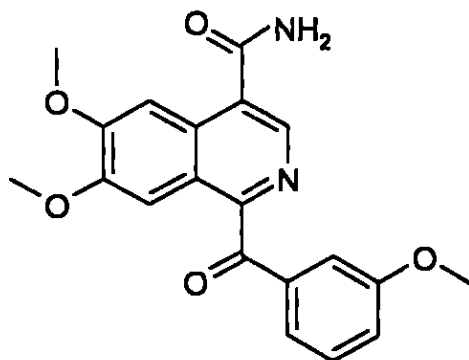
10



Una solución de alcohol 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-
15 benzoil)-isoquinolin-4-metílico (30.0 mg, 84.98 μ mol) en
tetrahidrofurano seco se enfrió en un baño de hielo bajo
argón. Se añadieron con agitación trietilamina (17.9 μ l, 127
 μ mol) y cloruro de metanosulfonilo (8.8 μ l, 127 μ mol). La
reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió pirrolidina (200
20 μ l, 2.4 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente
toda la noche. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica,
30% acetato de etilo/hexano) dio (6,7-dimetoxi-4-pirrolidin-
1-ilmetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona (27 mg)
en forma de un sólido blanquecino: APCI-MS (M+H⁺) m/e
25 calculada para $C_{24}H_{26}N_2O_4$ 407.5, encontrada 407; 1H NMR (300
MHz) compatible.

Ejemplo 117

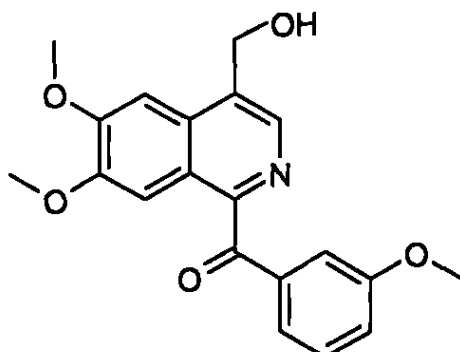
Amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico



Una solución de ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico (30 mg, 81.7 μ mol), cloruro de
amonio (43.5 mg, 0.817 mmol) y trietilamina (0.115 ml, 0.817
mmol) en 2 ml de dimetilformamida se agitó con
hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetrametil-
uronio (61.9 mg, 0.163 mmol) a temperatura ambiente durante
20 horas. Se vertió sobre 20 ml de agua y 20 ml de acetato de
etilo, se extrajo la fase de acetato de etilo con bicarbonato
de sodio saturado, se secó la solución de acetato de etilo
sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar 5.4
mg de un producto puro sólido blanquecino: APCI-MS m/e
calculada para $C_{20}H_{18}N_2O_6$ (M+H.) 367.4, encontrada 367; H NMR
(300 MHz) compatible.

Ejemplo 118

(4-Hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-
metoxi-fenil)-metanona



5

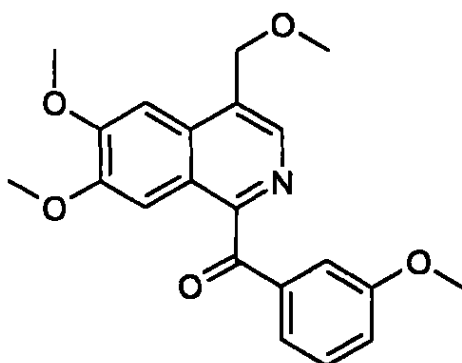
Una solución de éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-carboxílico (50 mg, 0.13 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente se trató con hidruro de litio y aluminio (1M en THF, 0.26 ml, 0.26 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en sulfato de sodio 10% enfriado con hielo y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se
15 secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el alcohol crudo. Este material se disolvió en piridina (1 ml) y se trató con anhídrido acético (0.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La evaporación de esta mezcla de reacción dio
20 acetato de 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzil)-isoquinolin-4-hidroximetilo crudo, APCI-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{22}H_{23}NO_5$ 381.4, encontrada 382; 1H NMR (300 MHz) compatible.

El anterior acetato se calentó a reflujo con dióxido de selenio (24.5 mg, 0.221 mmol) en acetato de etilo (2 ml)
25 durante 75 minutos. La mezcla se enfrió y se filtró a través de celite. El celite se lavó bien con acetato de etilo y cloruro de metileno (5 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar la cetona cruda. Este material

crudo se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (0.5 ml) y se trató con hidróxido de litio·hidrato (8 mg, 0.143 mmol) durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases
5 orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, 30% acetato de etilo/hexano) dio (4-hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona (39 mg) en forma
10 de un sólido blanquecino: ES-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{20}H_{19}NO_5$ 354.4, encontrada 354; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 119

(6,7-Dimetoxi-4-metoximetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona



Una solución de éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-metoxi-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico (100 mg, 0.253 mmol) en THF (10 ml) se trató con hidruro de litio y aluminio
25 (1M en THF, 3.03 ml, 3.03 mmol) en un baño de hielo bajo argón durante 60 minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución de sulfato de sodio 15%, se agitó durante 15 minutos y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las

fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, acetato de etilo/hexano) dio el bis-alcohol (48 mg) en forma
5 de un sólido blanquecino: ^1H NMR (300 MHz) compatible.

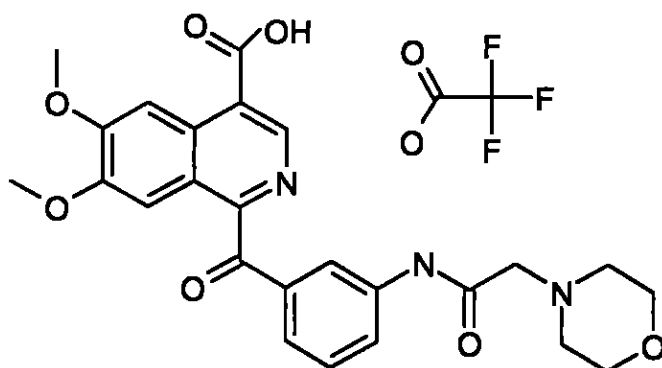
El anterior alcohol se disolvió en tolueno seco con imidazol (17.2 mg, 0.253 mmol) y se evaporó tres veces a sequedad. El residuo se disolvió en DMF anhidra (3 ml) y se trató con cloruro de t-butil-dimetilsililo (22.8 mg, 0.157
10 mmol) bajo argón durante 5 horas y a temperatura ambiente. Se añadió dimetilaminopiridina (5 mg) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación toda la noche. La mezcla de reacción cruda se trató con acetato de etilo (10 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml), se separó y se lavó con cloruro de
15 sodio saturado. La fase orgánica se evaporó y se trató con HCl 1N en metanol y se evaporó para dar el material mono-alcohol mono-sililado crudo.

El anterior alcohol (45 mg) se disolvió en DMF y se trató con hidruro de sodio (16 mg, 0.2 mmol) y yoduro de
20 metilo (15 μl) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para rendir el producto metilado crudo. Este material se disolvió en THF
25 (1.5 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 0.5 ml, 0.5 mmol) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron

con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Este alcohol crudo se calentó a reflujo con dióxido de selenio (25 mg, 0.21 mmol) en acetato de etilo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se filtró a través de celite. El celite se lavó bien con acetato de etilo y cloruro de metileno (5 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar la cetona cruda. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, acetato de etilo/hexano) dio la (6,7-dimetoxi-4-metoximetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona (4 mg) en forma de un sólido blanquecino: APCI-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{21}H_{21}NO_5$ 368.4, encontrada 368; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 120

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético



Una solución de clorhidrato de 3,4-dimetoxi-fenilamina (2.375 g, 8.197 mmol), ácido m-nitrofenilacético (1.485 g, 8.197 mmol), diisopropiletilamina (4.998 ml, 28.6 mmol) en DMF anhidra (60 ml) se trató con hexafluorofosfato de

400

O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetrametiluronio (3.429 g, 9.016 mmol) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (120 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, 0.1N HCL, y 5 cloruro de sodio saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 3.4 g de un sólido aceitoso amarillo-marrón: APCI-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{21}H_{24}N_2O_7$ 417.4, encontrada 417.3; 1H NMR (300 MHz) compatible.

10 El anterior material se disolvió en cloruro de metileno (60 ml) y se agitó con pentacloruro de fósforo (2.56 g, 12.29 mmol) a temperatura ambiente toda la noche. Se vertió en la mezcla de reacción lentamente una solución de bicarbonato de sodio saturado. Después de agitar, las fases fueron separadas 15 y la fase acuosa se extrajo una vez con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 2.67 g de material crudo. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, 20% acetato de etilo/hexano) dio 1.25 g de un sólido 20 blanquecino: APCI-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{21}H_{22}N_2O_6$ 399.4, encontrada 399.3; 1H NMR (300 MHz) compatible. Este material y polvo de azufre (0.17 g, 5.339 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno y se evaporaron. El residuo se calentó a 160-165°C durante 1 hora. La mezcla de 25 reacción se enfrió, se disolvió en acetato de etilo que contenía algo de cloruro de metileno y se filtró a través de celite. El efluente se evaporó al producto crudo. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, acetato de

404

etilo/hexano) dio 0.96 g de éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-nitro-benzil)-isoquinolin-4-carboxílico, un sólido amarillo: APCI-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{21}H_{20}N_2O_6$ 397.4, encontrada 397.2; 1H NMR (300 MHz) compatible.

5 El anterior compuesto nitro (50 mg, 0.126 mmol) se trató con cloruro de estaño (73 mg, 0.325 mmol) en THF (7 ml) y HCl 6N (3 ml) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio saturado enfriado en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases
10 orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron a un sólido crudo. El material se trató inmediatamente con bromuro de bromoacetilo (13.1 μ l, 0.151 mmol) y piridina (41.26 μ l, 0.63 mmol) en THF seco (5 ml) a 0°C bajo argón durante 1 hora. La mezcla de reacción se
15 trató con morfolina (110 μ l, 1.26 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron
20 a sequedad.

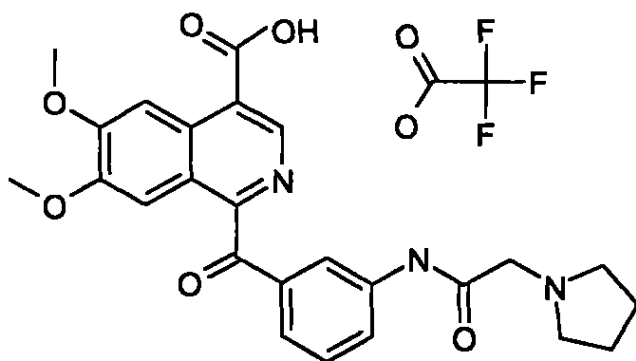
El anterior material crudo se calentó a reflujo con dióxido de selenio (30 mg, 0.27 mmol) en acetato de etilo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se filtró a través de celite. El celite se lavó bien con acetato de etilo y los
25 filtrados combinados se concentraron al vacío para dar 77 mg de cetona cruda. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, acetato de etilo) dio el material puro (25 mg) en forma de un sólido blanquecino: 1H NMR (300 MHz) compatible.

¶

El anterior éster de cetona se disolvió en THF/etanol (1:1, 4.5 ml) y se trató con hidróxido de sodio 4N (47.25 µl, 0.189 mmol) a temperatura ambiente durante 6.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajustó a 6.6 y se evaporó a un volumen pequeño. La purificación con HPLC preparativo dió 25.5 mg de ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-morfolín-4-il-acetilamino)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico compuesto con ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanquecino: ES-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{25}H_{25}N_3O_7$ 481.5, encontrada 481.4; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 121

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético



El anterior éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-nitro-benzil)-isoquinolin-4-carboxílico (50 mg, 0.126 mmol) se trató con cloruro de estaño (73 mg, 0.325 mmol) en THF (7 ml) y HCl 6N (3 ml) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio saturado

enfriado en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron a un sólido crudo. El material se trató inmediatamente con bromuro de bromoacetilo
5 (15 μ l, 0.163 mmol) y piridina (51 μ l, 0.63 mmol) en THF seco (5 ml) a 0°C bajo argón durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con pirrolidina (105 μ l, 1.26 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato
10 de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

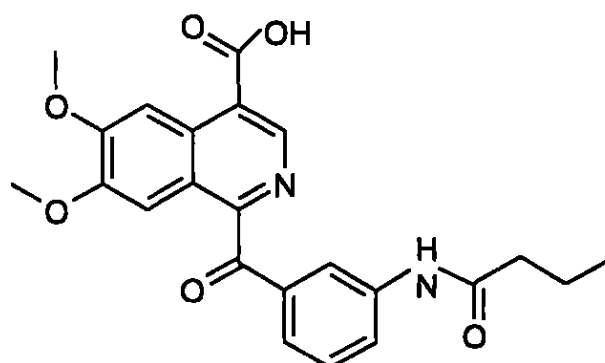
El anterior material crudo se calentó a reflujo con dióxido de selenio (30 mg, 0.27 mmol) en acetato de etilo (5
15 ml) durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se filtró a través de celite. El celite se lavó bien con acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar 35 mg de cetona cruda.

El anterior éster de cetona se disolvió en THF (3ml) y
20 etanol (1 ml) y se trató con hidróxido de sodio 4N (71.25 μ l, 0.285 mmol) a temperatura ambiente durante 6.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajustó a 6.5 y se evaporó a un volumen pequeño. La purificación con HPLC
25 preparativo rindió 3.6 mg de ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético en forma de un

sólido blanquecino: ES-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{25}H_{25}N_3O_6$ 464.5, encontrada 464.2; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 122

Ácido 1-(3-Butirilamino-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico



El anterior éster de etilo del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-nitro-benzil)-isoquinolin-4-carboxílico (50 mg, 0.126 mmol) se trató con cloruro de estaño (73 mg, 0.325 mmol) en THF (7 ml) y HCl 6N (3 ml) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio saturado enfriado en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron a un sólido crudo. El material se trató inmediatamente con anhídrido butírico (412 μ l, 2.52 mmol) y piridina (305 μ l, 3.783 mmol) en THF seco (5 ml) a temperatura ambiente bajo argón toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con bicarbonato de sodio saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad.

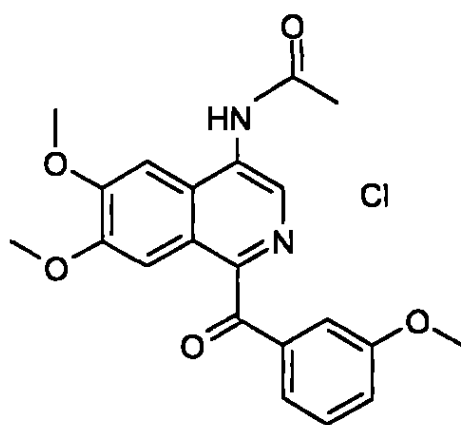
El anterior material crudo se calentó a reflujo con dióxido de selenio (60 mg, 0.54 mmol) en acetato de etilo (5 ml) durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se filtró a través de celite. El celite se lavó bien con acetato de etilo y los 5 filtrados combinados se concentraron al vacío para dar cetona cruda. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, 50% acetato de etilo/hexano) dio el material puro (18 mg) en forma de un sólido blanquecino: ^1H NMR (300 MHz) compatible.

El anterior éster de cetona se disolvió en etanol (6 ml) 10 y THF (2 ml) y se trató con hidróxido de sodio 4N (35.5 μl , 0.14 mmol) a temperatura ambiente durante 4 horas y 4°C todo el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajustó a 2.5, se extrajo con acetato de etilo. Las fases 15 orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 15.8 mg de ácido 1-(3-butirilamino-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico en forma de un sólido blanquecino: APCI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/e calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ 423.4, encontrada 423.3; ^1H NMR (300 20 MHz) compatible.

Ejemplo 123

Clorhidrato de N-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-
isoquinolin-4-il]-acetamida

5



Se trató 6,7-dimetoxi-isocarbostirilo (410 mg, 2 mmol)
10 en ácido acético (10 ml) con una solución de ácido nítrico
70% en ácido acético (3 ml) en un baño de hielo. La reacción
se agitó y se calentó a temperatura ambiente unos 45 minutos.
La reacción naranja-amarillo se agitó a temperatura ambiente
toda la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con
15 cloruro de metileno (4 x 50 ml). Las fases orgánicas
combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y
se evaporaron a un sólido crudo. Una cromatografía Biotage
(FLASH 40M, Silica, acetato de etilo/hexano/ácido acético)
dio el material puro (62 mg) en forma de un sólido amarillo:
20 ES-MS (M+H⁺) m/e calculada para C₁₁H₁₀N₂O₅, 251.2, encontrada
251.0; ¹H NMR (300 MHz) compatible.

El anterior compuesto nitro se calentó a reflujo con
oxicloruro de fósforo (6 ml) durante 11 horas. La mezcla de
reacción se evaporó, se disolvió en acetato de etilo (25 ml)
25 y se extrajo con bicarbonato de sodio saturado. La fase
acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo y las fases
orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se

filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 62 mg de un sólido amarillo.

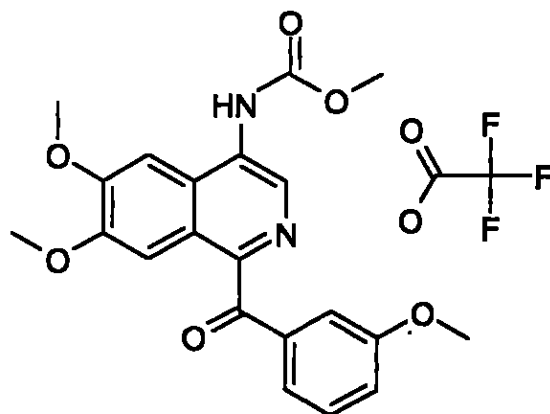
El anterior cloro-nitro compuesto, m-anisaldehído (30.45 μ l, 0.25 mmol), y yoduro de dimetil-imidazolio (23.3 mg, 0.25 mmol) se disolvieron en DMF seca (3 ml) y se trató con hidruro de sodio (60% en aceite, 10 mg, 0.25 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos y 80-85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, acetato de etilo/hexano/ácido acético) dio el producto (49 mg) en forma de un sólido amarillo: ES-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{19}H_{16}N_2O_6$ 369, encontrada 369; 1H NMR (300 MHz) compatible.

El anterior nitro compuesto (30 mg, 0.081 mmol) se trató con cloruro de estaño (73 mg, 0.325 mmol) en THF (7 ml) y HCl 6N (3 ml) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio saturado enfriado en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron a un sólido crudo. La purificación con HPLC preparativo rindió 8 mg de amina en forma de un sólido. Este material se trató con piridina/anhídrido acético (1:1, 4 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó para

dar 7 mg de un producto crudo. La purificación con HPLC preparativo dio 3.6 mg de N-[6,7-dimetoxi-1-(3-metoxibenzoil)-isoquinolin-4-il]-acetamida HCl en forma de un sólido blanquecino: APCI-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{21}H_{20}N_2O_5$ 381.4, encontrada 381.3; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 124

Éster de metilo del ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxibenzoil)-isoquinolin-4-il]-carbámico; compuesto con ácido trifluoroacético

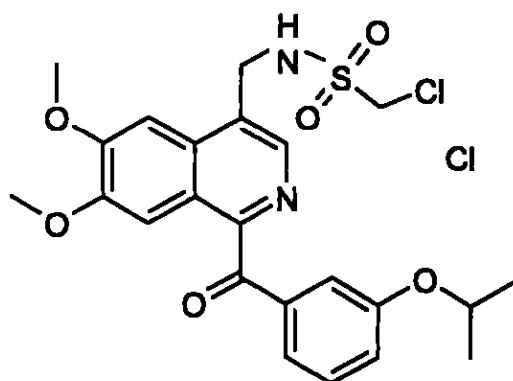


La anterior [4-nitro-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona (150 mg, 0.407 mmol) se trató con cloruro de estaño (459 mg, 2.03 mmol) en THF (30 ml) y HCl 6N (19 ml) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio saturado enfriado en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron a un sólido crudo. 75 mg (0.203 mmol) de este sólido crudo se disolvieron en THF seco (5 ml) y se trató con piridina (24.6 μ l, 0.364 mmol) y metilcloroformato

(18.7 μ l, 0.243 mmol) bajo argón a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a producto crudo. La purificación con HPLC preparativo rindió 23 mg de éster de metilo del ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-carbámico; sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanquecino: APCI-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{21}H_{20}N_2O_6$ 397.4, encontrada 397.4; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 125

Clorhidrato de C-cloro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida



La anterior 1-(3-isopropoxi)-benzil-4-clorometil-6,7-dimetoxiisoquinolina (1.014g, 2.62 mmol) se disolvió en DMSO (5 ml) y se añadió a una solución de azida sódica (851 mg, 13.1 mmol) suspendida en 10 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla se disolvió en acetato de etilo (200ml) y agua (200ml). La fase orgánica se separó, se lavó

con cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, acetato de etilo/hexano) dio la azida (512 mg) en forma de un sólido blanquecino: ^1H NMR (300 MHz) compatible.

La anterior azida (112 mg, 0.285 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se trató con dicarbonato de di-tert-butilo (68 mg, 0.314 mmol) y paladio sobre carbón activado 10% (25 mg). La mezcla se hidrogenó a 40 psi durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite, se evaporó y el residuo se lavó con hexano para dar éster de tert-butilo del ácido [1-(3-isopropoxi-benzil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-carbámico (62 mg): APCI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/e calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ 467.6, encontrada 467.

El anterior sólido (1.75 g, 3.76 mmol) se calentó a reflujo con dióxido de selenio (150 mg, 1.356 mmol) en acetato de etilo (20 ml) durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se filtró a través de una capa de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados fueron evaporados para obtener 337 mg de éster de tert-butilo del ácido [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-carbámico.

El anterior compuesto (313 mg, 0.652 mmol) se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno y se trató con ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. Los solventes fueron evaporados y el residuo se disolvió en 20 ml de cloruro de metileno. Entonces se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso durante 10

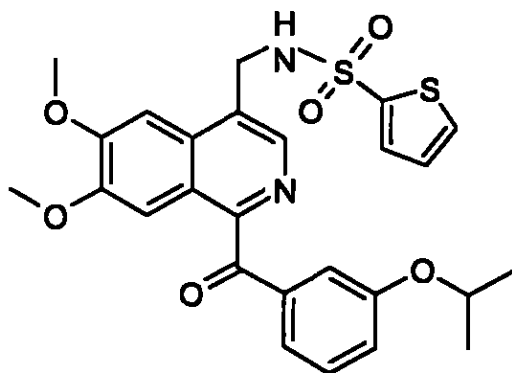
411

minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se trituro con éter seco. El sólido se secó para dar un producto crudo (276 mg) en forma de un clorhidrato.

La anterior amina (50 mg, 0.113 mmol) se disolvió en DMF (2.5 ml) y se trató con trietil amina (159 µl, 1.13 mmol) y cloruro de clorometilsulfonilo (20 µl, 0.226 mmol) en un baño de hielo bajo argón durante 1 hora. Se añadió un equivalente adicional de cloruro de clorometilsulfonilo (10 µl, 0.113 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó para dar un residuo crudo. La purificación con HPLC preparativo rindió 11 mg de clorhidrato de C-cloro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida en forma de un sólido blanquecino: ES-MS (M+H⁺) m/e calculada para C₂₃H₂₅ClN₂O₆S 493.9, encontrada 493.9; ¹H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 126

[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico



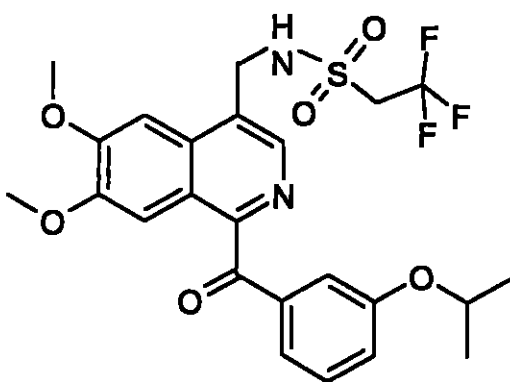
El anterior clorhidrato de [4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona (50 mg, 0.055

415

mmol) en DMF (5 ml) se trató con trietilamina (46.5 μ l, 0.33 mmol) y cloruro de 2-tiofensulfonilo (15 mg, 0.0825 mmol) bajo argón a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con cloruro de sodio saturado, se secaron con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. Una cromatografía Biotage FLASH 40M, Silica, acetato de etilo/hexano) dio [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico (52 mg) en forma de un sólido blanquecino: APCI-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{26}H_{26}N_2O_6S_2$ 527.6, encontrada 526.9; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 127

[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico



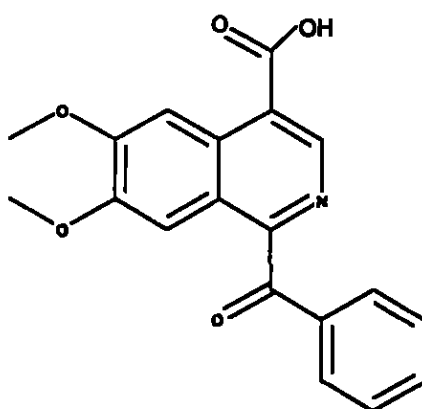
El anterior clorhidrato de [4-aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona (55 mg, 0.121 mmol) y trietilamina (59.5 μ l, 0.423 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió a $-78^\circ C$. Se añadió gota a gota cloruro de trifluoroetanosulfonilo (16 μ l, 0.145 mmol) y la

mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de
reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado, se
calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de
etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron
5 con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a
sequedad. Una cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica,
acetato de etilo/hexano) dio [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-
trifluoro-etanosulfónico (50 mg) en forma de un sólido
10 blanquecino: APCI-MS ($M+H^+$) m/e calculada para $C_{24}H_{25}F_3N_2O_6S$
527.6, encontrada 526.9; 1H NMR (300 MHz) compatible.

Ejemplo 128

6,7-Dimetoxi-1-benzoilisoquinolin-4-carboxílico acid

15



20

Se mezcló clorhidrato del éster de etilo del ácido α -
aminometil-3,4-dimetoxibenzenacético (intermedio en la
preparación de Ejemplo 30) (510 mg, 1.76 mmol) con ácido 3-
25 fenilacético (240 mg, 1.76 mmol), EDCI (374 mg, 1.94 mmol), y
HOBT (238 mg, 1.76 mmol) en 25 ml de cloruro de metileno que
contenia trietilamina (0.50 ml, 3.62 mmol). La mezcla se
agitó toda la noche y entonces se extrajo con cloruro de

metileno y ácido clorhídrico 1N. La fase orgánica se lavó primero con ácido clorhídrico 1N, a continuación con salmuera y finalmente con solución saturada de bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de solventes, se obtuvo un aceite (560 mg, 86%).

El anterior aceite (560 mg, 1.51 mmol) se disolvió en 10 ml de cloruro de metileno. A continuación se añadió pentacloruro de fósforo (625 mg, 3.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vertió entonces sobre hielo y la solución resultante se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera seguido por solución saturada de bicarbonato de sodio. Tras la evaporación de solventes, se obtuvo un aceite (498 mg). La ES-MS mostró un peso molecular (M+H) 354 que es consistente con la estructura de dihidroisoquinolina deseada.

El anterior derivado de dihidroisoquinolina (498 mg, 1.41 mmol) se mezcló con azufre (67.7 mg, 1.5 eq) y la mezcla se calentó a 165 °C durante 25 minutos hasta que no se observó ningún gas posterior. Entonces se añadió etanol (15 ml) a la mezcla caliente con agitación. El sólido se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó a través de una cromatografía flash en columna utilizando acetato de etilo y hexano (1/2 ratio) para dar un producto sólido éster de etilo del ácido 1-benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (78 mg).

El anterior éster de etilo del ácido 1-benzil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (77.1 mg, 0.22 mmol) se disolvió en 5 ml de ácido acético. A continuación se añadió

dióxido de selenio (36.6 mg, 1.50 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora hasta que no quedó más material de partida. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró. El residuo se disolvió en 5 ml de acetato de etilo y la solución se pasó a través de una capa de gel de sílice. La solución se concentró para dar éster de etilo del ácido 1-benzoil-6,7-dimetoxiisoquinolin-4-carboxílico (70 mg, 87%) puro.

El anterior éster (36 mg) se disolvió en 4 ml de metanol. Entonces se añadió 0.2 ml de solución de hidróxido de sodio 1N. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 4 ml de agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1N. El precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido. ES-MS (M+H) 338.

Ejemplo 129

Ensayo in vitro de GFAT

Preparación del enzima:

Células COS transfectadas con GFAT-alfa o GFAT-beta, crecidas a un 90% de confluencia fueron raspadas en un tampón que contenía PBS 100mM, KCl 50mM, EDTA 10mM e inhibidores de proteasa leupeptina, aprotinina, PMSF y pepstatina. La concentración final es 4×10^{-7} células/ml. Estas fueron sonicadas con una sonda de micropunta a un ajuste de 4 durante 15 segundos sobre hielo en un volumen de 3 - 4 ml.

Incubación tampón:

El tampón fue preparado para contener: glutamina (8mM, 0.01ml), fructosa 6-fosfato (100mM, 0.01ml), PBS 10X (0.01ml), EDTA (50mM, 0.01ml), $\pm$ inhibidor (0.01ml), enzima (0.005ml), y agua (dilute a 0.10ml).

5 Procedimiento:

Los inhibidores fueron reconstituidos en 100% DMSO y se diluyeron en una placa de microtítulo. Los inhibidores fueron entonces añadidos a la placa de ensayo junto con DMSO como control. Se hizo una mezcla de reacción, incluyendo
10 suficiente para las muestras de la curva estándar y se mantuvo en hielo. La reacción se inició añadiendo 90 μ l de la mezcla a la placa de 96 pozos. La placa se cubrió con un sellante de placa adhesivo y se puso la placa en un baño de agua 37°C durante 60 minutos. Debía tenerse cuidado para
15 asegurarse de que no se formasen burbujas debajo de la placa. Tras la incubación, se añadieron 10 μ l de los estándares de glucosamina 6-fosfato reconstituidos en DMSO a los pozos de la curva estándar. Un rango de concentración de 2.5 a 30 nmoles estaba en la parte lineal de la curva y cubría la
20 cantidad de glucosamina 6-fosfato producida. La mezcla de incubación fría que contenía el enzima se añadió al control y a los pozos de la curva estándar. La glucosamina 6-fosfato fue entonces acetilada mediante la adición de 10 μ l de anhídrido acético 1.5% en acetona seguido por 50 μ l
25 tetraborato de potasio (200 mmol). La placa se selló con una nueva cubierta y se agitó durante 2 minutos en un microagitador. La placa se colocó en un baño de agua a 80°C durante 25 minutos. La placa se puso entonces en hielo

durante 5 minutos. Se añadió 130 μ l de reactivo de Ehrlich a los pozos y la placa se puso en un baño de agua a 37°C durante 20 minutos. La placa se leyó a 585 nm. Un programa softmax interpoló los ODs de la curva estándar para dar los 5 nmoles producidos.

Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de la GFAT con IC_{50} por debajo de 100 μ M.

Ejemplo	IC_{50} [μ M]
14	1.1
41	7
48	5.7

10 Ejemplo A

Las tabletas recubiertas de película que contienen los siguientes ingredientes pueden ser manufacturadas de forma convencional:

Ingredientes

Por tableta

Núcleo:

Compuesto de fórmula (I)	10.0 mg	200.0 mg
Celulosa microcristalina	23.5 mg	43.5 mg
Lactosa hidratada	60.0 mg	70.0 mg
Povidona K30	12.5 mg	15.0 mg
Glicolato de almidón de sodio	12.5 mg	17.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg	4.5 mg
(Peso núcleo)	120.0 mg	350.0 mg

Recubrimiento de película:

Hidroxipropilmetilcelulosa	3.5 mg	7.0 mg
Polietilenglicol 6000	0.8 mg	1.6 mg
Talco	1.3 mg	2.6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0.8 mg	1.6 mg
Dióxido de titanio	0.8 mg	1.6 mg

El ingrediente activo es tamizado y mezclado con celulosa microcristalina y la mezcla es granulada con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio y comprimido para dar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos son lacados con una solución acuosa/suspensión de recubrimiento mencionado anteriormente.

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden ser manufacturadas de forma convencional.

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25.0 mg
Lactosa	150.0 mg
Almidón de maíz	20.0 mg
Talco	5.0 mg

Los compuestos son tamizados y mezclados y rellenados en cápsulas de talla 2.

Ejemplo C

Las soluciones de inyección pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I)	3.0 mg
Polietilenglicol 400	150.0 mg
Ácido acético	c.s. para pH 5.0
Agua para soluciones de inyección	hasta 1.0 ml

El ingrediente activo es disuelto en un mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5.0 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1.0 ml mediante la adición de la cantidad restante de agua. La solución se filtra, se rellena en viales utilizando cortables apropiados y esterilizados.

Ejemplo D

Las cápsulas de gelatina suave que contienen los siguientes ingredientes pueden ser manufacturadas de forma convencional:

Contenidos de la cápsula

Compuesto de fórmula (I)	5.0 mg
Cera amarilla	8.0 mg
Aceite de habas de soja hidrogenado	8.0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34.0 mg
Aceite de habas de soja	110.0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165.0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75.0 mg
Glicerol 85 %	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg
	(materia seca)
Dióxido de titanio	0.4 mg
Óxido de hierro amarillo	1.1 mg

El ingrediente activo se disuelve en una fusión caliente de los otros ingredientes y la mezcla se rellena en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo a los procedimientos habituales.

Ejemplo E

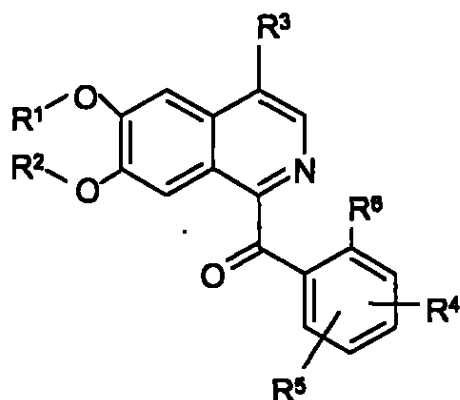
Los sobrecitos que contienen los siguientes ingredientes pueden ser manufacturados de forma convencional:

Compuesto de fórmula (I)	50.0 mg
Lactosa, polvo fino	1015.0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400.0 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	14.0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10.0 mg
Estearato de magnesio	10.0 mg
Aditivos aromatizantes	1.0 mg

El ingrediente activo se mezcla con la lactosa, la
5 celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa de sodio y
se granula con un mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El
granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos
aromatizantes y se rellenan los sobrecitos.

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

donde

R^1 es -alquilo inferior, $-CH_2$ -arilo, -cicloalquilo, $-(CH_2)_3$,
 $-OC(=O)CH_3$, -alcohol inferior,
 -alquilo inferior- R^{10} , $-CH_2COOH$, o $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$;

15 R^2 es -alquilo inferior, $-CH_2$ -arilo, -alcohol inferior,
 $-CH_2C(=O)NH_2$, o -alquilo inferior- R^{10} ,
 donde al menos uno de R^1 o R^2 es $-CH_3$;

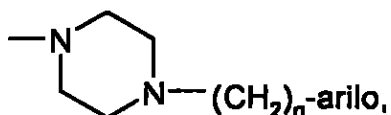
R^3 es $-COOH$, -alquilo inferior- $COOH$, -alcohol inferior,
 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$,
 20 $-CH_2NHSO_2R^{11}$, $-C(=O)R^{12}$,
 $-CNHCH_2CH_2-R^{12}$, $-C(=NH)-R^{12}$,
 $-(CH_2)_nNHC(=O)R^{13}$, $-(CH_2)_mC(=O)N(R^{15})(R^{16})$,
 $-C(=NH)-R^{17}$, o $-(CH_2)_n-R^{18}$;

R^4 es $-H$, -alcóxido inferior, $-O-C(R^7R^8)C(=O)R^{19}$,
 25 -halógeno, $-SCH_3$, $-C=CHC(=O)-R^{10}$,
 $-CH_2CH_2C(=O)-R^{10}$,
 $-O$ -alcohol inferior, $-OCH_2CH(OH)CH_2N=N^+N^-$,
 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$, $-NHC(=O)CH_2-R^{10}$,

- NHC(=O)CH₂-alquilo inferior, -O(CH₂)_n-cicloalquilo,
-O-alqueno inferior, o un anillo heterocíclico insaturado
de 5 miembros que contiene un heteroátomo que es S o O;
R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente -H, -halógeno o
5 -alcóxido inferior;
R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente -H o -CH₃,
R¹⁰ es un heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros que
contiene 1 ó 2 heteroátomos, donde cada heteroátomo se
selecciona entre N y O y el grupo se une al resto de la
10 molécula a un N del anillo;
R¹¹ es -CF₃, -alquilo inferior,
-CH₂Cl, -CH₂CF₃, o -R¹²;
R¹² es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado
sustituido o no sustituido que contiene un heteroátomo
15 que se selecciona entre N, O y S donde el anillo
sustituido es el anillo heterocíclico sustituido con -OH
o -fenilo;
R¹³ es -alquilo inferior, -alcóxido inferior, o -(CH₂)_nR¹⁴;
R¹⁴ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o
20 insaturado que contiene uno o dos heteroátomos que son
seleccionados entre N y O;
R¹⁵ es -H o -CH₃;
R¹⁶ es -H, -alquilo inferior, -C≡N, -OH, -alcóxido inferior,
o -CH₂COOCH₂CH₃;
25 R¹⁷ es -alcóxido inferior -NH₂ o -N-alquilo inferior;
R¹⁸ es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5
miembros sustituido o no sustituido que contiene de 1 a 4
heteroátomos donde los heteroátomos se seleccionan entre

N, O y S, donde el anillo sustituido es el anillo heterocíclico que está sustituido en uno o dos carbonos del anillo con =O, o sustituido en un N del anillo con -alcohol inferior o -alquilo inferior;

- 5 R^{19} es -OH, -NHCH(CH₃)₂,
-N(CH₃)CH₂-arilo, -N(CH₃)-alquilo inferior,



- 10 o un heterociclilo de 5 ó 6 miembros saturado sustituido o no sustituido que contiene 1 ó 2 heteroátomos donde cada heteroátomo es independientemente seleccionado entre N, O y S, donde dicho heterociclilo sustituido es el heterociclilo sustituido con alquilo inferior;

- 15 m es 0, 1 ó 2;

n es 0 ó 1;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente -alquilo inferior o
20 -alquilo inferior- R^{10} , donde al menos uno de R^1 o R^2 es -CH₃;

R^3 es -COOH, -alquilo inferior-COOH, -(CH₂)_nNHC(=O) R^{13} ,
-CH₂NHSO₂ R^{11} o -(CH₂)_n- R^{18} ;

R^4 es -alcóxido inferior o -O-C(R^7 R^8)C(=O) R^{19} ;

- 25 R^5 y R^6 son cada uno independientemente -H o -halógeno;

R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{19} y n son como se ha definido en la reivindicación 1, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde R^1 es -alquilo inferior o -alquilo inferior- R^{10} y R^{10} es un heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos, donde cada
5 heteroátomo se selecciona entre N y O y el grupo se une al resto de la molécula a un N del anillo.

4. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde R^1 es metilo o $-(CH_2)_2$ -morfolinilo.

5. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las
10 reivindicaciones 1-4 donde R^2 es -alquilo inferior.

6. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde R^2 es metilo.

7. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde R^3 es $-COOH$, -alquilo inferior-
15 $COOH$, $-CH_2NHSO_2R^{11}$, $-(CH_2)_nNHC(=O)R^{13}$ o $-(CH_2)_n-R^{18}$, donde R^{11} es CF_3 , R^{13} es -alquilo inferior o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene uno o dos heteroátomos que son seleccionados entre N y O, R^{18} es un
20 anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos donde los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S, y n es 0 ó 1.

8. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R^3 es $-COOH$, $-CH_2-COOH$, ácido 4-metilpentanoico, $-(CH_2)-NHC(=O)CH_3$, $-CH_2-NHC(=O)$ -piridinilo,
25 $-CH_2NHSO_2CF_3$ o tetrazolilo.

9. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R^3 es $(-CH_2)_n-R^{18}$ y R^{18} es un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros sustituido o no

sustituido que contiene de 2 a 4 heteroátomos que son cada uno N, donde el anillo sustituido es el anillo heterocíclico que está sustituido en un N del anillo con -alquilo inferior o -alcohol inferior y n es 0.

5 10. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 9 donde R^{18} es tetrazol o tetrazol sustituido.

11. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 donde R^4 es -O-alquilo inferior, -O-C(R^7R^8)C(=O) R^{19} , -halógeno, -SCH₃, -C=CHC(=O)- R^{10} , -CH₂CH₂C(=O)- R^{10} ,
10 R^{10} , -O-alcohol inferior, -OCH₂CH(OH)CH₂N=N⁺N⁻, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂Cl, -NHC(=O)CH₂- R^{10} , -NHC(=O)CH₂-alquilo inferior, -O(CH₂)_n-cicloalquilo, -O-alqueno inferior, o un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo que es S u O.

15 12. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde R^4 es -alcóxido inferior o -O-C(R^7R^8)C(=O) R^{19} , R^7 y R^8 son CH₃ y R^{19} es -NHCH(CH₃)₂.

13. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde R^5 es hidrógeno o halógeno.

20 14. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde R^5 es hidrógeno o fluor.

15. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R^6 es hidrógeno o halógeno.

25 16. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde R^6 es hidrógeno o fluor.

17. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 donde R^4 , R^5 y R^6 son cada uno -H, y R^1 y R^2 son cada uno -CH₃.

18. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R^4 , R^5 y R^6 son cada uno -H, y R^3 es -COOH.

19. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las 5 reivindicaciones 1 a 18, seleccionado de entre el grupo constituido por:

2-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acetamida,

3-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-propionamida,

(4-Aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona,

2-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida,

15 (4-Aminometil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona,

Ácido 1-(2,6-difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

20 N-[1-(2,6-Difluoro-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propenil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

25 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[(1-fenil-etilcarbamoil)-metoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

427

Ácido 1-(3-furan-2-il-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-tiofen-3-il-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

5 (2-Fluoro-5-isopropoxi-fenil)-[4-(2-hidroxi-etil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-metanona,

Ácido 7-benziloxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

10 Ácido 7-(2-hidroxi-etoxi)-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 7-carbamoilmetoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Ácido 6-benziloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6-ciclopentiloxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

20 Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6-(3-hidroxi-propoxi)-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6-carboximetoxi-1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

25 Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-etoxi-etoxi)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

3

437

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metilsulfanil-benzoil)-
isoquinolin-4-carboxílico,

5 Éster de etilo del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-4-carboximídico,

Amida del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-
isoquinolin-4-carboxílico,

1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-
10 carboxamidina,

(3-Etoxi-fenil)-[4-(imino-morfolin-4-il-metil)-6,7-
dimetoxi-isoquinolin-1-il]-metanona,

1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-
isoquinolin-4-carboxamidina,

15 1-(3-Etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-
isoquinolin-4-carboxamidina,

rac-[3-(3-Azido-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-[6,7-dimetoxi-
4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-
20 tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

(3-Aliloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-
isoquinolin-1-il]-metanona,

(3-But-2-eniloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-
il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

25 (3-Ciclopentiloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-
il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

(3-Ciclopropilmetoxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-
tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

(3-Cicloheptiloxi-fenil)-[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-metanona,

Ácido 1-(3-hidroxietoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

5 Ácido 1-{3-[2-(2-cloro-etoxi)-etoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3,5-dimetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

10 (2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

(2-Ciano-etil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Hidroxiamida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Metoxi-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Metoxi-metil-amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

20 (4-Hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-isopropoxi-fenil)-metanona,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-5-metil-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

[4-(4-Hidroxi-4-fenil-piperidin-1-carbonil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona,

25 Éster de etilo del ácido {[6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carbonil]-amino}-acético

[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-carbonil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona,

Amida del ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

(4-Hidroximetil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona,

5 (6,7-Dimetoxi-4-metoximetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

10 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-Butirilamino-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(2,6-difluoro-3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Ácido 1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

20 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-acetamida,

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

25 Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il)-(3-etoxi-fenil)-metanona,

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico,

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-nicotinamida,

5 Ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético,

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

10 Clorhidrato del ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

C,C,C-Trifluoro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Ácido 6,7-dimetoxi-1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6,7-dimetoxi-1-{3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzoil}-isoquinolin-4-carboxílico,

20 Ácido 1-{3-[(benzil-metil-carbamoil)-metoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-{3-[2-(4-benzil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzoil}-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-carboximetoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

25 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acetamida,

[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico,

432

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-2-piridin-3-il-acetamida,

[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 3H-imidazol-4-carboxílico,

5 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-isonicotinamida,;

[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico,

10 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico,

Ácido [1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético,

15 Ácido 1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

N-[1-(2-Fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

20 Ácido 1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido [1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético,

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-propiónico,

25 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-[3-(isopropilcarbamoil-metoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

7

436

Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-[3-[(etil-metil-carbamoil)-metoxi]-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

5 Ácido 6,7-dimetoxi-1-[3-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzoil]-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-isobutoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

10 Ácido 1-[3-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

2-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-[1,2,4]oxadiazolidin-3,5-diona,

15 3-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-tiazolidin-2,4-diona,

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico,

20 Ácido 1-(2,6-difluoro-3-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

[6,7-dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-isoquinolin-1-il]-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-metanona,

Ácido 7-Butoxi-6-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

25 Ácido 6-Butoxi-7-metoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

Clorhidrato del ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 6-(3-acetoxi-propoxi)-1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

5 Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido [1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético,

10 Ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

(3-Etoxi-fenil)-(4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-metanona,

(3-Etoxi-fenil)-(4-[2-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-il]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il)-metanona,

15 [6,7-Dimetoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona,

[4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona,

20 [6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-metanona,

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-isopropoxi-fenil)-metanona,

N-[1-(3-sec-Butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,

25 (6,7-Dimetoxi-4-pirrolidin-1-ilmetil-isoquinolin-1-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona,

N-[6,7-Dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acetamida,

435

Éster de metilo del ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-carbámico;

C-Cloro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

5 [1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico y

[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-amida del ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

10 20. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, seleccionado de entre el grupo constituido por:

Ácido 1-(2,6-difluoro-3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

15 Ácido 1-(3-sec-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

20 N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-acetamida,

Ácido 1-[3-(1-isopropilcarbamoil-1-metil-etoxi)-benzoil]-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

C,C,C-Trifluoro-N-[1-(2-fluoro-5-metoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida,

25 Ácido 6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-carboxílico,

[6,7-Dimetoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-isoquinolin-1-il]-(3-etoxi-fenil)-metanona,

439

Ácido 2-[1-(2-fluoro-5-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-4-metil-pentanoico,

N-[1-(3-Isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-nicotinamida,

5 Ácido [6,7-dimetoxi-1-(3-metoxi-benzoil)-isoquinolin-4-il]-acético y

Ácido 1-(3-butoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-carboxílico,

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

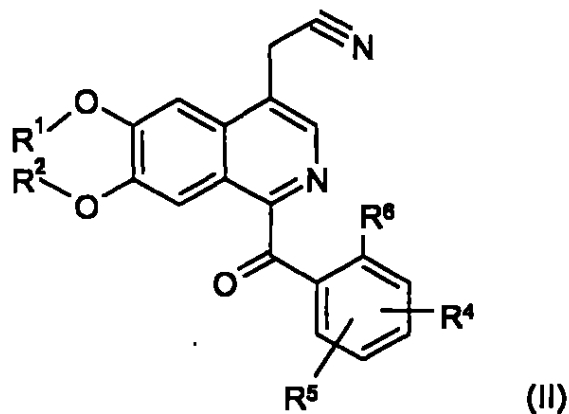
10 21. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde el compuesto es ácido 1-(3-etoxi-benzoil)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoquinolin-4-carboxílico y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

15 22. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde el compuesto es C,C,C-trifluoro-N-[1-(3-isopropoxi-benzoil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil]-metanosulfonamida y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

20 23. Un procedimiento para la manufactura de compuestos de fórmula (I) tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-22, cuyo proceso comprende

a) convertir el grupo $-C\equiv N$ en un compuesto de fórmula (II)

5

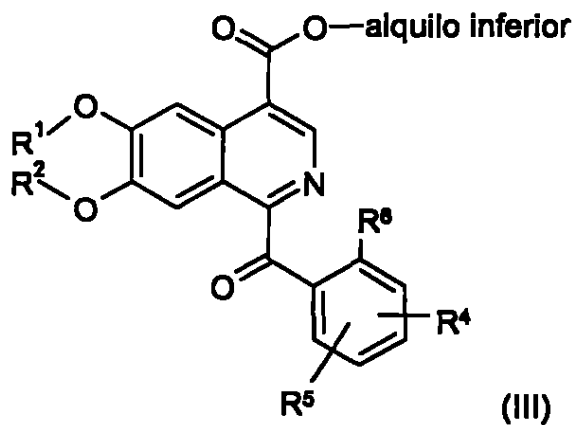


10

en un grupo COOH; o

b) convertir el grupo COO-alquilo inferior en un compuesto de fórmula (III)

15



20

en un grupo COOH,

donde R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

25

24. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, cuando se preparan por un proceo de acuerdo a la reivindicación 23.

25. Composiciones farmacéticas que comprenden un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

26. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las 5 reivindicaciones 1 a 22 para uso como sustancias terapéuticas activas.

27. Compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades 10 que están asociadas con la GFAT.

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-11-01-572-A
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por T. Wallace
3. actuando como de Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU.

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el día 15 de marzo de 2004
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado
de los Estados Unidos
8. No. 04012617-3
9. Sello/timbre
Sello del Departamento de Estado
Estados Unidos de América
10. Firma: ilegible
Patrick O. Hatchett

7125
TRADUCCION OFICIAL
RES. 5177/00 MIN. JUSTICIA
0401
ANITA ESCOBAR DETAMATO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

176147
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 NOV -3 A 10:51
UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA B.C.

440

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

03 de marzo de 2004

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2003.**

**Sello del Departamento de
Comercio de la Oficina de Patentes
de la Oficina de Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS**

(firma: ilegible)

T. WALLACE

Funcionario que Certifica

444

441

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS EE.UU.
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

CARATULA DE RECORDACION
PATENTES UNICAMENTE

Expediente Caso No. 21099 EU

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

- | | |
|--|--|
| 1. Nombre de la parte(s) que transfiere: | 2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: |
| 1. David Robert Bolin | Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC. |
| 2. Shaoqing Chen | Dirección Interna: _____ |
| 3. Steven Gregory Mischke | _____ |
| 4. Yimin Qian | |

¿Se adjunta un nombre(s) adicional de la parte que cede? ____ Sí ☒ No

- | | |
|--|--|
| 3. Naturaleza del traspaso: | Dirección: 340 Kingsland Street |
| ☒ Cesión ____ Fusión | Ciudad: Nutley Estado: NJ Código Postal: 07110 |
| ____ Acuerdo de Seguridad | Se adjunta nombre(s) & dirección adicionales: |
| ____ Cambio de Nombre | Sí ____ No ☒ |
| ____ Otro | |

4. Número(s) de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No. (s)

B. Patente No. (s)

SOLICITUD PROVISIONAL EE.UU. 60/471.690

PRESENTADA: 19 DE MAYO DE 2003

¿Se adjuntan números adicionales? ____ Sí ☒ No

- | | |
|---|--|
| 5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: | 6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> |
|---|--|

445

442

Nombre: GEORGE W. JOHNSTON	7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00
Dirección Interna:	☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito
HOFFMANN-LA ROCHE INC.	☒ Se autorizan algunas deficiencias para ser cargadas a la cuenta de depósito
PATENT LAW DEPARTMENT	
Dirección: 340 Kingsland Street	
Ciudad: Nutley Estado: NJ Código Postal:	8. Número de la cuenta de depósito:
07110	08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.
Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.

EIELEN M. EBEL	(firma: ilegible)	10 de septiembre de 2003
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha

CONTACTO: Bettayann Hedemus
TELEFONO: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2363

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: 4

PATENTE
REEL: 013961 FRAME: 0966

446

443

INVENCION CONJUNTA

Expediente Caso No. 21099 US

TRASPASO

POR CUANTO, NOSOTROS, David Robert Bolin, Shaoqing Chen, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian (Cedentes), hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles que se describen y reivindican en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Expediente Caso No. 21099 EU, llamada

INHIBIDORES DE GFAT

POR CUANTO, HOFFMANN-LA-ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, desea adquirir el interés completo en y de dicha invención, dicha solicitud y Patente para ser obtenida por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, por y en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas pagadas a nosotros en la mano, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y por el presente vendemos, cedemos y transferimos a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario), y a los representantes legales, sucesores de dicho Cesionario, todo derecho, título e interés, para todo el mundo, en y de dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad según la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como Expediente Caso No. 21099 EU y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que pudiesen o resulten de ello incluyendo el derecho a reivindicar respecto a cualquier solicitud de patente y patentes de los

447

444

Estados Unidos y extranjeras, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo el estatuto de los Estados Unidos y convención o tratado internacional; y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, nacionales y extranjeras, conforme a los términos de este Acuerdo.

SEGÚN DICHA CONSIDERACIÓN, por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito o haremos ninguna acción que entre en conflicto con el presente, y que en cualquier momento que se nos solicite, sin ninguna consideración adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, ejecutaremos dichas cesiones adicionales y otros escritos y haremos dichas acciones adicionales según dicho Cesionario considere necesario o deseable para perfeccionar el disfrute del Cesionario de este otorgamiento, y prestaremos toda la asistencia necesaria para hacer la solicitud y obtener Patente provisional, original, continuación, continuación en parte, divisional, reexpedición, re-examen o extendida de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicha invención, y para ejecutar los derechos en acción que se acumulen como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitándose a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda a dichas solicitudes o patentes, y ejecutaremos declaraciones preliminares y otros affidávits, entendiéndose que el acuerdo y convenio anterior será obligatorio y entrará en vigencia para beneficio de los cesionarios y representantes legales de todas las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos colocado nuestras firmas y nuestros sellos este día 19 de mayo de 2003.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

(firma: ilegible)

448

445

David Robert Bolin

(firma: ilegible)

Shaoqing Chen

(firma: ilegible)

Steven Gregory Mischke

(firma: ilegible)

Yimin Qian

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El 19 de mayo de 2003, comparecieron personalmente ante mí David Robert Bolin, Shaoqing Chen, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian quien sé que son las personas descritas en el Traspaso anterior, quienes reconocieron que ellas ejecutaron el Traspaso anterior de su propia voluntad para los fines ahí expresados.

BettyAnn Hedeus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma: ilegible)

PATENTE

REEL: 013961 FRAME: 0968

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 1 de noviembre de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 DE 1989 MINISTERIO DE JUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

449

446/51

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by T. Wallace

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the fifteenth of March, 2004

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 04012617-3

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

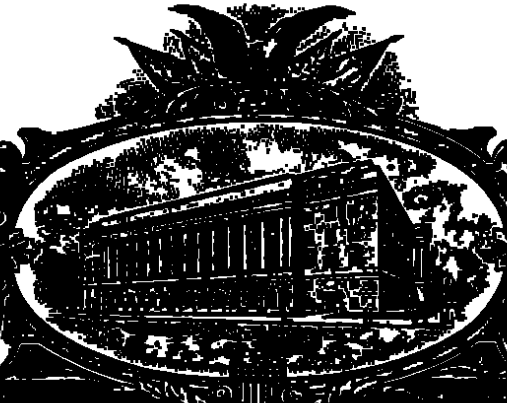


Patrick O. Hatchett

450

447

A 1140225



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

March 03, 2004

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
September 10, 2003.**



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

T. Wallace
T. WALLACE
Certifying Officer

COLUMBIA

457

448

05/19/03 WED 10:03 AM 073 236 2863

PATENT LAW

... USPTO RECORDATIO 0003

Form PTO-100a
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECOMBINATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 21099 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

- 1) David Robert Salin
- 2) Shaoqing Chen
- 3) Steven Gregory Mischke
- 4) Yimin Qian

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: ROFFMAN-LE ROUX INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? Yes X No

3. Nature of conveyance:

X Assignment

 Mergers

 Security Agreement

 Change of Name

 Other

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: MUTLEY State: NJ Zip: 07110

Execution Date: May 19, 2003

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes No X

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No. (s)

B. Patent No. (s)

U.S. PROVISIONAL APPL. SERIAL NO. 60/471,690

FILED: May 19, 2003

Additional numbers attached? Yes X No

700043567

PATENT
REEL: 013961 FRAME: 0965

452

449

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSON

Internal Address:

HOFFMAN-LA ROCHE INC.PATENT LAW DEPARTMENTStreet address: 340 KINGSLAND STREETCity: NOTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00☒ Authorized to be charged to deposit account☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2535

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

EILEEN M. KDEL

Name of Person Signing

Eileen M. Kdel

Signature

September 10, 2003

Date

CONTACT: Bettyann Hedemus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2363

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

54787

PATENT
REEL: 013981 FRAME: 0986

453

450

JOINT INVENTION

Case Docket No. 21099 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, David Robert Bolin, Shaoqing Chen, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian (Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 21099 US, entitled

**GLUTAMINE FRUCTOSE- γ -PHOSPHATE AMIDOTRANSFERASE (GFAT)
INHIBITORS**

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 21099 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

PATENT
REEL: 013981 FRAME: 0967

454

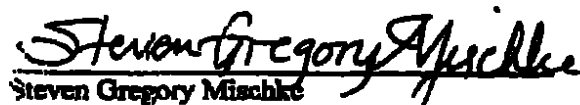
451

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 19th day of May, 2003.

Nutley, New Jersey, U.S.A.


David Robert Bolin


Shaoqing Chen


Steven Gregory Mischke


Yimin Qian

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On May 19, 2003, before me personally appeared David Robert Bolin, Shaoqing Chen, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

130160


BETTY ANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/22/2007

CA 12472
JUN 11

455

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-11-02-572
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

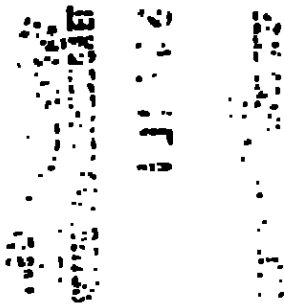
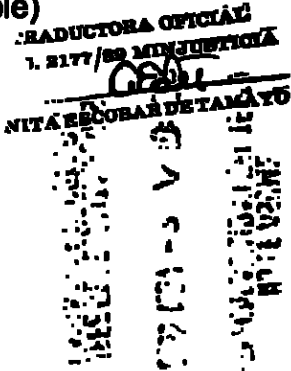
APOSTILLA

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

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por Bettyann Hedemus
- 3. actuando como Notario Público de New Jersey
- 4. lleva el sello/estampilla de Bettyann Hedemus, Notario

Certificado

- 5. en Trenton, New Jersey
 - 6. el día 23 de marzo de 2004
 - 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 - 8. No. A193437
 - 9. Sello/Estampilla
 - 10. Firma: (ilegible)
- Sello dorado.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

176149
Anita Escobar
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 NOV -3 A ID: 52
mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

453

COLOMBIA

Expediente Caso No. 21099 US

T R A S P A S O

HOFFMANN-LA-ROCHE INC. (Cedente), una sociedad del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente cede a

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland**

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial 60/471.690, presentada el 19 de mayo de 2003, llamada

INHIBIDORES DE GFAT

por David Robert Bolin, Shaoqing Chen, Steven Gregory Mischke y Yimin Qian

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, cualquier solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud, No. Serial 60/471.690, como prioridad; y respecto de la invención y de todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, una cesión de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutada el 19 de

457

mayo de 2003 por David Robert Bolin, Shaoqing Chen, Steven Gregory Mischke y Yimin Qian.

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

El Cedente por el presente cede al Cesionario el derecho para presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y reivindicar la fecha de prioridad bajo un tratado o convención internacional de cualquier solicitud(es) de patente de los EE.UU. anterior cedida por el Cedente en esta Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquier cesión y escrito adicional así como desempeñar una acción adicional necesaria para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos de la presente Cesión.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Fecha: 10 de junio de 2003

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Por: (firma: ilegible)

George W. Johnston

Vicepresidente

455

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 10 de junio de 2003, compareció personalmente ante mí George W. Johnston quien sé que es la persona descrita en el Traspaso anterior, quien reconoció que él/ella ejecuto el Traspaso anterior en nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que él/ella está facultada para ejecutar el Traspaso anterior y para traspasar los derechos otorgados bajo el presente.

Bettyann Hedeus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma: ilegible)
Sello seco notarial.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 2 de noviembre de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
177/89-MIN JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
LA ESCOBAR DE TAMAYO

459

81

456

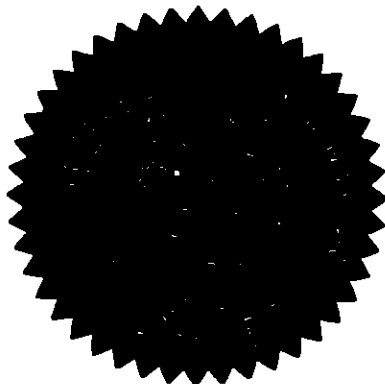
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BETTYANN HEDEMUS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BETTYANN HEDEMUS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 23RD DAY OF MARCH 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A193437
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

460

ASSIGNMENT

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/471,690, filed on May 19, 2003, entitled

GLUTAMINE FRUCTOSE- γ -PHOSPHATE AMIDOTRANSFERASE (GFAT) INHIBITORS

by David Robert Bolin, Shaoqing Chen, Steven Gregory Mischke and Yimin Qian

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/471,690, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on May 19, 2003 by David Robert Bolin, Shaoqing Chen, Steven Gregory Mischke and Yimin Qian.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

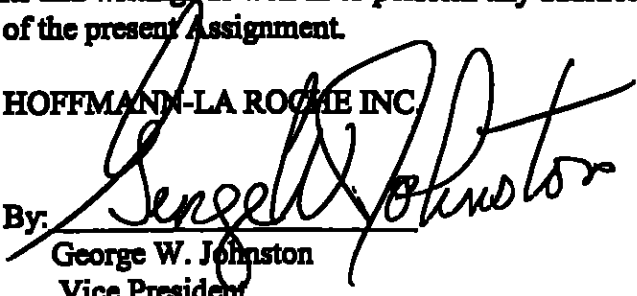
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: June 10, 2003

HOFFMANN-LA ROCHE INC

By:


George W. Johnston
Vice President

458

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On June 10, 2003, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

55386

462

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05116287 00000000 Folios: 462
Fecha (AMD): 2005-11-16 10:07:10
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 68
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha Nov 16 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

460

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 4

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	05 116287
	Solicitud internacional	EP2004/005025
	Fecha inicio fase nacional	19/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	27
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 14 FEB. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpal