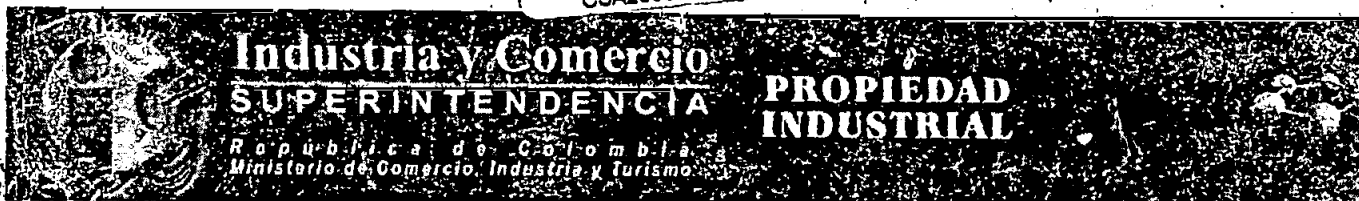




QF



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

R

SOLICITUD DE

PCT

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

08-6487

21. EXPEDIENTE No.

INVENTARIO

54. TITULO: DERIVADOS DE CICLOHEXAMINISOQUINOLONA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE RHO-QUINASA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 217/24

ABK 31/472

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

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

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C., 24 ENE. 2008
2020108

55



No. 08-006487- -00000-0000

Fecha: 2008-01-24 13:00:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 193

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

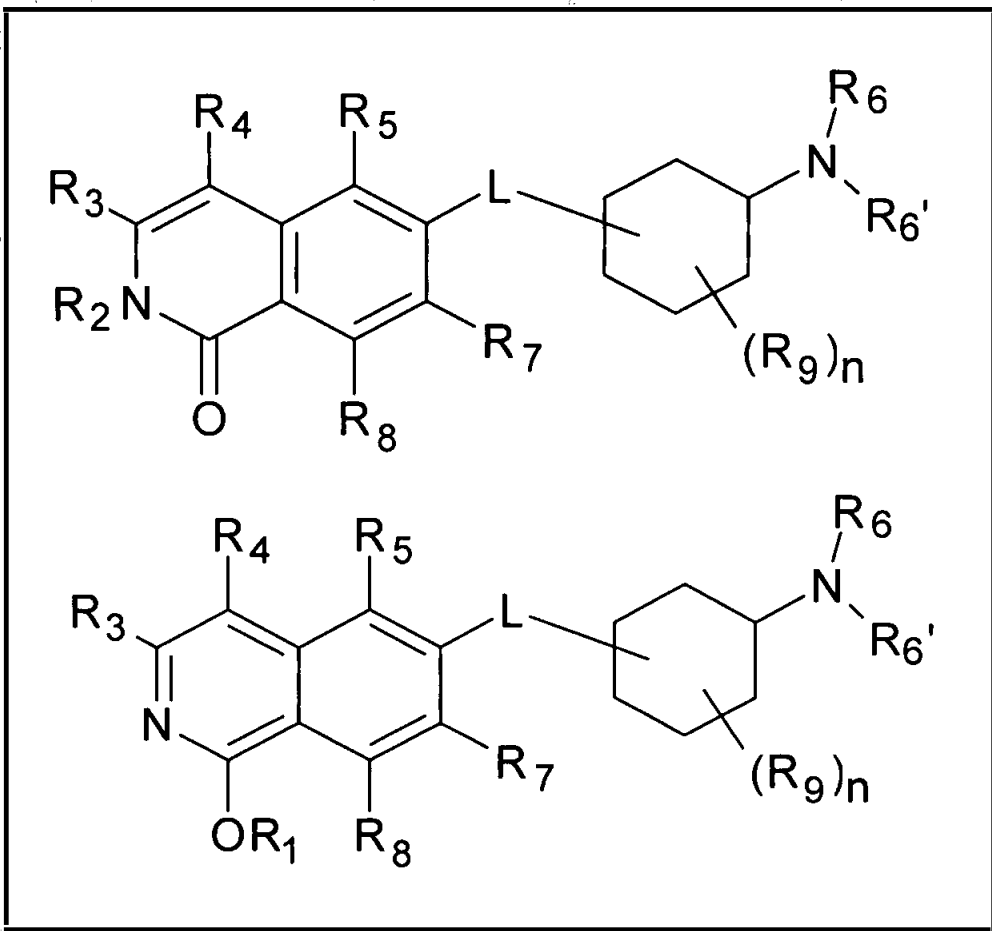
SOLICITUD DE:			
① ☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
② SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS		C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ Otro: ☐ Número: _____ Cual: _____
	Dirección: 174, avenue de France 75013 Paris Francia		
	Domicilio: 75013 Paris Francia		
	Lugar de Constitución: Francia		
Teléfono: _____ Fax: _____		E-mail: _____	
③ REPRESENTANTE O APODERADO (74)			
Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA		IDENTIFICACIÓN	
Dirección: Carrera 11A No. 94-76, Of. 308		C.C. ☒ NIT: ☐	
Teléfono: 616 1948 Fax: 616 3976		C.E. ☐ Otro: ☐	
E-mail: <u>GUSTAVO HOLLMANN@etb.com</u>		Número <u>2.930.616</u> TPA <u>2698</u>	
④ INVENTOR (ES) (72)			
VER ANEXO # 1.			
⑤ PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/007140</u>		Fecha <u>20/07/2006</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 2007/012422 A1</u>		Fecha <u>01/02/2007</u>	
⑥ Título (54)			
DERIVADOS DE CICLOHEXILAMINISOQUINOLONA EN CALIDAD DE DE INHIBIDORES DE RHO-QUINASA			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07D 217/24</u>			
⑧ Prioridad		(33) País de Origen (32) Fecha (31) Número de Solicitud	
SI ☒ NO ☐		<u>EP</u> <u>26/07/2005</u> <u>05016153.8</u>	
⑨ Comprobante de pago No. <u>08 - 6.168</u> Fecha <u>23 de enero de 2008</u>			

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Tarjeta Propietario, Extracto para la Publicación, Formato PCT/IB/306

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATINO LEYVA
 FIRMA: *[Signature]*
 C.C. No. 2.930.616 de Bogotá - T.P.A. 2698 CSJ

24 FEB 2009

INVENTORES**Oliver PLETTENBURG**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am main 65926
Alemania

Armin HOFMEISTER

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am main 65926
Alemania

Dieter KADEREIT

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am main 65926
Alemania

Joachim BRENDEL

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am main 65926
Alemania

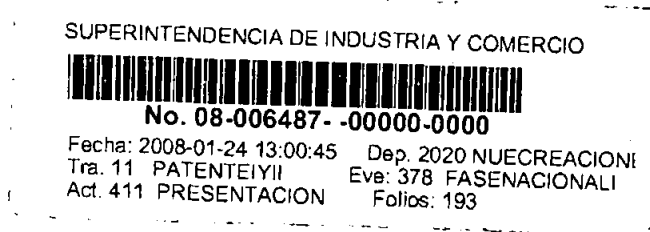
Matthias LOEHN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am main 65926
Alemania

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 6,168
FECHA : ENERO 23 DE 2008



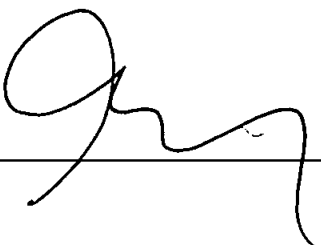
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MANUEL MIRANDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4583470	23/01/2008	1,002,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned SANOFI AVENTIS..., acting on behalf of and representing of ..., domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby appoint(s) LUIS PATIÑO LEYVA and/or GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

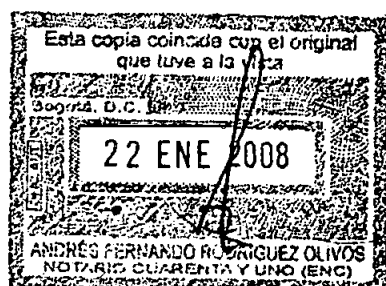
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names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

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

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

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

MERLIER Josiane, Director Patent Administration



G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

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

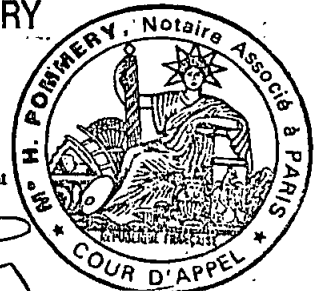
1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas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

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

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

Firmado en Paris el de de

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

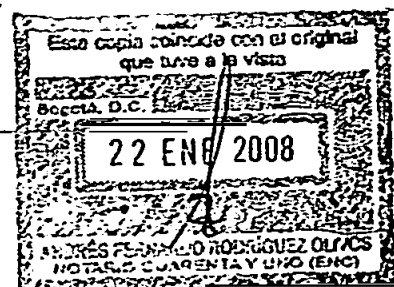
2. a été signé par Maitre PONTREY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS
6. le 20/12/06
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

8. sous n° 174190
9. Sceau : Mme TEPLIER 10. Signature : [Signature]

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



CERTIFICATION

CERTIFICACIÓN

COMPANIES

SOCIEDADES

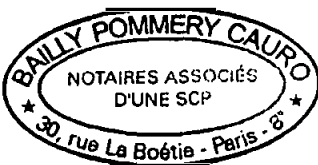
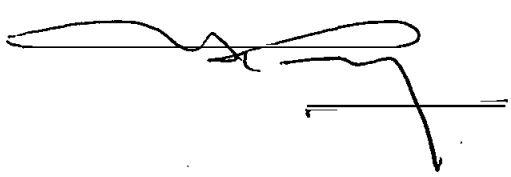
The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Hervé POMMERY (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent Administration; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its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

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

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

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

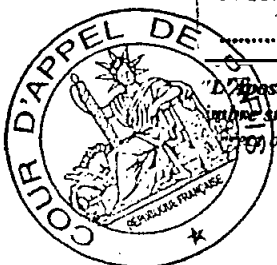
6. le 22/02/2007

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

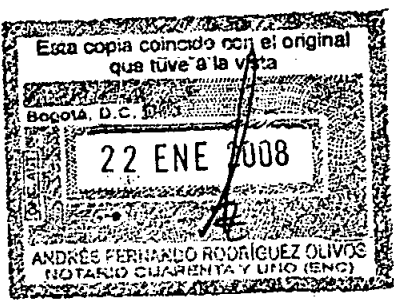
8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



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



EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
Français - Espagnol

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

Contenido del documento:

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

Firma ilegible, Josiane Merlier.

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

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

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

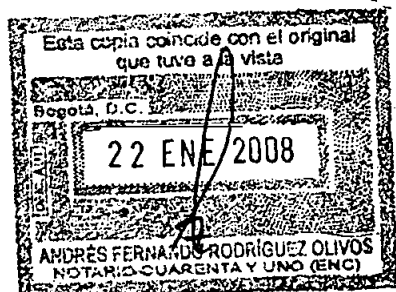
CERTIFICADO:

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

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

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

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
Lic. 1706 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

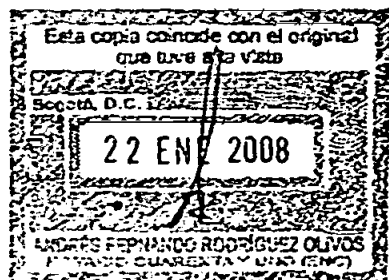
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35

Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

622036

Edgar Páez
CUYA FIRMA PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPESA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 February 2007 (01.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/012422 A1(51) International Patent Classification:
C07D 217/24 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)

LOEHN, Matthias [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/007140

(22) International Filing Date: 20 July 2006 (20.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05016153.8 26 July 2005 (26.07.2005) EP(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
[DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PLETTENBURG, Oliver [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). HOFMEISTER, Armin [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). KADEREIT, Dieter [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). BRENDDEL, Joachim [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

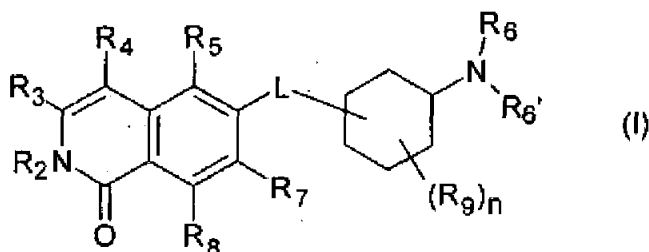
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

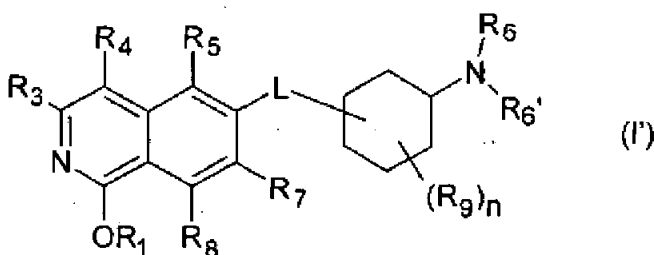
— with international search report

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

(54) Title: CYCLOHEXYLAMIN ISOQUINOLONE DERIVATIVES AS RHO-KINASE INHIBITORS



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



CYCLOHEXYLAMIN ISOQUINOLONE DERIVATIVES AS RHO-KINASE INHIBITORS

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

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

It is known that Rho-kinase is involved in vasoconstriction, including the development of myogenic tone and smooth muscle hypercontractility (Gokina et al. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-8), bronchial smooth muscle contraction (Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200), asthma (Setoguchi et al. Br J Pharmacol. 2001, 132, 111-8; Nakahara, et al. Eur J 2000, 389, 103) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-7), hypertension, pulmonary hypertension (Fukumoto et al. Heart, 91, 391-2, 2005, Mukai et al. Nature 1997, 389, 990-4) and ocular hypertension and regulation of intraocular pressure (Honjo et al. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), endothelial dysfunction (Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249), angina (Masumoto et al. Circ 2002, 105, 1545-47, Shimokawa et al. JCP, 2002, 40, 751-761), nephropathy, including hypertension-induced, non-hypertension-induced, and diabetic nephropathies, renal failure and peripheral occlusive arterial disease (PAOD) (Wakino et al. Drug News Perspect. 2005, 18, 639-43), myocardial infarction (Demiryurek et al. Eur J Pharmacol. 2005, 527, 129-40, Hattori et al. Circulation, 2004, 109, 2234-9), cardiac hypertrophy and failure (Yamakawa, et al. Hypertension 2000, 35, 313-318, Liao et al. Am J Physiol

- Cell Physiol. 2006, 290, C661-8, Kishi et al. Circ 2005, 111, 2741-2747), coronary heart disease, atherosclerosis, restenosis (Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254, Retzer, et al. FEBS Lett 2000, 466, 70, Negoro, et al. Biochem Biophys Res Commun 1999, 262, 211), diabetes, diabetic complications, glucose utilization and
- 5 metabolic syndrome (Sandu, et al. Diabetes 2000, 49, 2178, Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-29), sexual dysfunction, e.g., penile erectile dysfunction (Chitale et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), retinopathy, inflammation, immune diseases, AIDS, osteoporosis, endocrine dysfunctions, e.g. hyperaldosteronism, central nervous system disorders such as neuronal degeneration and spinal cord injury (Hara, et al.
- 10 JNeurosurg 2000, 93, 94), cerebral ischemia (Uehata, et al. Nature 1997, 389, 990; Satoh et al. Life Sci. 2001, 69, 1441-53; Hitomi, et al. Life Sci 2000, 67, 1929; Yamamoto, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2000, 35, 203-11), cerebral vasospasm (Sato, et al. Circ Res 2000, 87, 195; Kim, et al. Neurosurgery 2000, 46, 440), pain, e.g. neuropathic pain (Tatsumi, et al. Neuroscience 2005, 131, 491, Inoue, et al. Nature
- 15 medicine 2004, 10, 712), infection of digestive tracts with bacteria (WO 98/06433), cancer development and progression, neoplasia where inhibition of Rho kinase has been shown to inhibit tumor cell growth and metastasis (Itoh, et al. Nature Medicine 1999, 5, 221; Somlyo, et al. Res Commun 2000, 269, 652), angiogenesis (Uchida, et al. Biochem Biophys Res 2000, 269, 633-40; Gingras, et al. Biochem J 2000, 348, 273),
- 20 vascular smooth muscle cell proliferation and motility (Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327), endothelial cell proliferation, endothelial cell retraction and motility (Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), stress fiber formation (Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806),
- 25 thrombotic disorders (Kikkawa, et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672, Klages, et al. J Cell Biol 1999, 144, 745; Retzer, et al. Cell Signal 2000, 12, 645) and leukocyte aggregation (Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403:203-8; Sanchez-Madrid, et al. J Immunol. 2003, 171:1023-34, Sanchez-Madrid, et al. J Immunol. 2002, 168:400-10), and bone resorption (Chellaiah, et al. J Biol Chem.
- 30 2003, 278:29086-97). Na/H exchange transport system activation (Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403:203-8), Alzheimer's disease (Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217), adducin activation (Fukata et al. J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-

5548), and in SREB (Sterol response binding element) signalling and its effects on lipid metabolism (Lin et al. *Circ. Res.*, 92, 1296-304, 2003).

Therefore, a compound having inhibitory effect on Rho-kinase and/or on Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase is useful for the treatment and/or prevention of cardiovascular and non-cardiovascular diseases involving Rho-kinase as the primary or secondary disease cause, like hypertension, pulmonary hypertension, ocular hypertension, retinopathy, and glaucoma, peripheral circulatory disorder, peripheral occlusive arterial disease (PAOD), coronary heart disease, angina pectoris, heart hypertrophy, heart failure, ischemic diseases, ischemic organ failure (end organ damage), fibroid lung, fibroid liver, liver failure, nephropathy, including hypertension-induced, non-hypertension-induced, and diabetic nephropathies, renal failure, fibroid kidney, renal glomerulosclerosis, organ hypertrophy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome, thrombotic disorders, stroke, cerebral vasospasm, cerebral ischemia, pain, e.g. neuropathic pain, neuronal degeneration, spinal cord injury, Alzheimer's disease, premature birth, erectile dysfunction, endocrine dysfunctions, arteriosclerosis, prostatic hypertrophy, diabetes and complications of diabetes, metabolic syndrome, blood vessel restenosis, atherosclerosis, inflammation, autoimmune diseases, AIDS, osteopathy such as osteoporosis, infection of digestive tracts with bacteria, sepsis, cancer development and progression, e.g. cancers of the breast, colon, prostate, ovaries, brain and lung and their metastases.

WO 01/64238 describes isoquinoline-5-sulfonamide derivatives optionally substituted by a $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$, a $-(CH_2)_{0-6}-S-(CH_2)_{0-6}-$ or a $-(CH_2)_{0-6}$ -linked heterocyclic group useful as neuroprotective agents.

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

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

JP 10087629 A describes isoquinoline derivatives useful for the treatment of diseases caused by *Helicobacter pylori* such as for example gastritis cancer or ulcer; the isoquinoline derivatives may be substituted by OH in the 1-position and are preferably 5-substituted by $X-[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_0-1-Y$ wherein X may be oxygen and Y may be
 5 an aryl or a heterocyclic group.

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

10 US 5,480,883 generically discloses as EGF and/or PDGF receptor inhibitors useful for inhibiting cell proliferation compounds of the formula "Ar I – X – Ar II" wherein X may be $(CHR_1)_m-Z-(CHR_1)_n$, e.g. Z-CH₂, wherein Z may be O, R₁ is hydrogen or alkyl, Ar I may be among others an optionally substituted isoquinolone and Ar II may be among others optionally substituted cyclohexyl.

15

WO 2005/030791 (Merck & Co.) generically describes as potassium channel inhibitors for the treatment of cardiac arrhythmias, stroke, congestive heart failure etc.

isoquinolone derivatives which are optionally substituted in 6-position by a group $(C^R R^f)_p OR^{43}$ wherein p may be zero, and R⁴³ is e.g. a (C₃-C₁₀)cycloalkyl residue

20 optionally substituted by NR⁵¹R⁵², wherein R⁵¹ and R⁵² may be hydrogen, (C₁-C₆)alkyl etc.; or R⁴³ is a group R⁸¹ defined as a 4-6 membered unsaturated or saturated monocyclic heterocyclic ring with 1, 2, 3 or 4 heteroatoms; and are substituted by a directly bound optionally substituted aryl or heteroaryl ring in the 4-position.

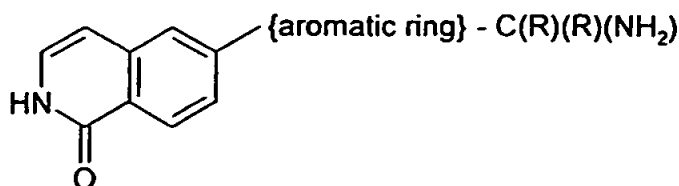
25 WO 2005/030130 (Merck & Co.) generically describes as potassium channel inhibitors for the treatment of cardiac arrhythmias, stroke, congestive heart failure etc.

isoquinoline derivatives which may be substituted by hydroxyl in the 1-position and are optionally substituted in 6-position by a group $(C^R R^f)_p OR^{43}$ wherein p may be zero, and R⁴³ is e.g. a (C₃-C₁₀)cycloalkyl residue optionally substituted by NR⁵¹R⁵²,

30 wherein R⁵¹ and R⁵² may be hydrogen, (C₁-C₆)alkyl etc.; or R⁴³ is a group R⁸¹

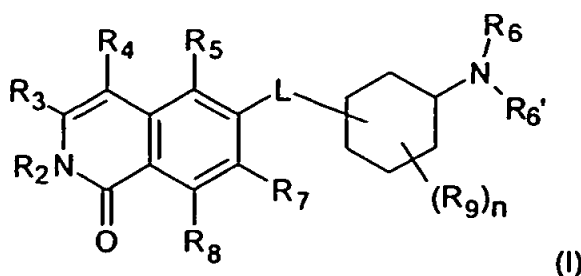
defined as a 4-6 membered unsaturated or saturated monocyclic heterocyclic ring with 1, 2, 3 or 4 heteroatoms; and are substituted by a directly bound optionally substituted aryl or heteroaryl ring in the 4-position.

5 WO 03/053330 (Ube) describes isoquinolone derivatives of the formula



as Rho-kinase inhibitors.

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



10

wherein

R_2 is H, (C_1-C_6) alkyl, $[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-R'$,

$[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-O-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-O-R'$, $[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-NH_2$,

15 $[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-NH(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-N[(C_1-C_6)\text{alkyl}]_2$,

$[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-CH[R']_2$,

$[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-C(O)-R'$, $[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-C(O)NH_2$,

$[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-C(O)NH-R'$, or $[(C_1-C_6)\text{alkylene}]_{0-1}-C(O)N[R']_2$;

20 R_3 is H, halogen, CN, (C_1-C_6) alkyl, $(C_1-C_6)\text{alkylene}-R'$, OH, $O-R''$, NH_2 , NHR'' ,

$NR''R''$ or $NH-C(O)-R''$,

R_4 is H, halogen, hydroxy, CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, $(C_1-C_6)\text{alkylene}-R'$;

R₅ is H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, R',
 (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl,
 (C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH₂, NH-R', NH-SO₂H, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl,
 NH-SO₂-R', NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)-R', C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, C(O)OH or
 5 C(O)O-(C₁-C₆)alkyl;

R₆ and R₆' are independently of each other H, R', (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-R',
 (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-R', (C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂,
 (C₁-C₆)alkylene-C(O)-R', (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂, (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R', or
 10 (C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂;

R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl,
 O-(C₁-C₆)alkyl, O-[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-R', (C₂-C₆)alkenyl, R',
 (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkylene-R', NH₂, NH-R', NH-SO₂H,
 NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-R', SO₂-NH₂, SO₂-NHR', NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-
 15 C(O)-R', C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, C(O)OH or C(O)O-(C₁-C₆)alkyl;

R₉ is halogen or (C₁-C₆)alkyl;

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

20

L is O or O-(C₁-C₆)alkylene;

wherein R' is (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl or (C₆-C₁₀)aryl; and

25 R'' is (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkyl,
 (C₁-C₆)alkylene-R', (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-R', or
 (C₁-C₆)alkylene-NR_xR_y; and

- wherein R_x and R_y are independently of each other (C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₄)alkylene-NH(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkylene-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₄)alkylene-N[(C₆-C₁₀)aryl]₂, or
- 5 (C₁-C₄)alkylene-N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]₂; and

wherein in residues R_4 , R_5 , R_7 and R_8 one alkyl or alkylene hydrogen atom can optionally be substituted by OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ or CON(CH₃)₂ or an alkyl or alkylene may be halogenated once

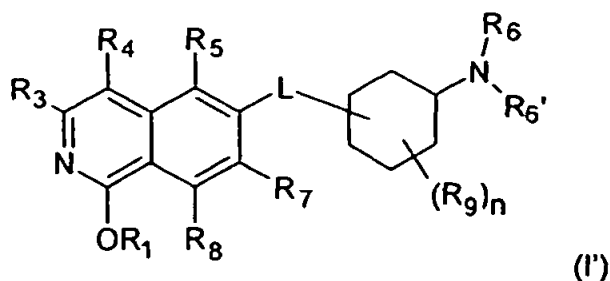
10 or more;

or their pharmaceutically acceptable salts and/or stereoisomeric forms and/or physiologically functional derivatives.

- 15 In another embodiment of a compound of formula (I) in residues R_4 , R_5 , R_7 and R_8 one alkyl or alkylene hydrogen atom can optionally be substituted by OH, F, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ or CON(CH₃)₂.

Stereoisomeric forms of the isoquinolone derivatives of the formula (I) include the

20 corresponding tautomeric 1-hydroxy-substituted isoquinoline derivatives of the formula (I')



- wherein R_1 is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl,
- 25 [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₃-C₈)cycloalkyl, [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₆-C₁₀)aryl,

C(O)-(C₁-C₆)alkyl, C(O)(C₂-C₆)alkenyl, C(O)-(C₂-C₆)alkynyl,

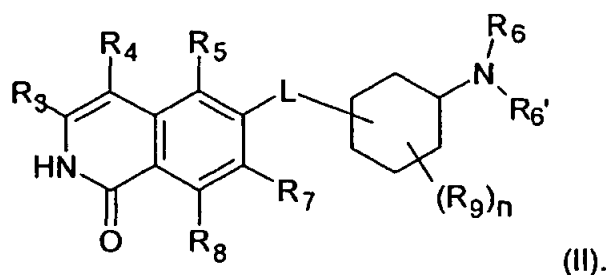
C(O)-[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₃-C₈)cycloalkyl,

C(O)-[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, or

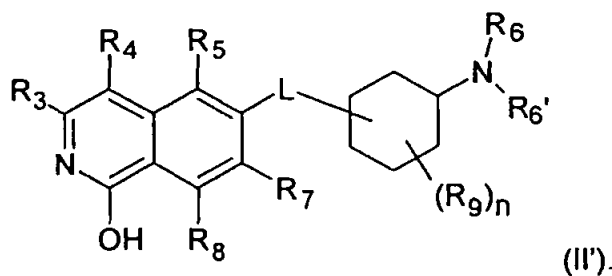
C(O)-[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₆-C₁₀)aryl, and

- 5 wherein R₃, R₄, R₅, R₆, R₆', R₇, R₈, R₉, n and L are as defined above.

In a preferred embodiment, R₂ in the compound of the formula (I) is H, the compound is thus characterized by a compound of the formula (II)



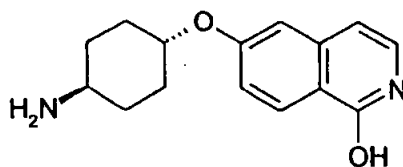
- 10 In a further preferred embodiment, R₁ in the compound of the formula (I') is H, the compound is thus characterized by a compound of the formula (II')



The compounds (II) and (II') are tautomeric forms of each other.

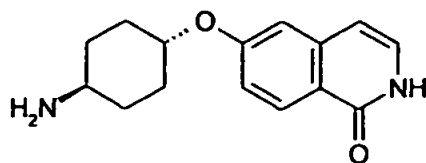
15

For example the compound having the formula



is a tautomeric form of the compound with the formula

9



The following preferred embodiments refer to the compounds of the formulae (I), (I'), (II) and (II'):

5

R₃ is preferably H, halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkylene-R', O-R'' or NHR''. More preferred, R₃ is H, (C₁-C₆)alkyl or NHR''. Most preferred, R₃ is H, (C₁-C₄)alkyl, NH-(C₅-C₆)heterocyclyl or NH-phenyl, especially preferred R₃ is H, (C₁-C₄)alkyl, NH-(C₅-C₆)heteroaryl containing one or more N atoms or NH-phenyl. Most especially preferred, R₃ is H.

10

Preferably, R₄ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₆)alkylene-R'. More preferably, R₄ is H, halogen, (C₁-C₆)alkyl, NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₆)alkylene-R'. In a further preferred embodiment, R₄ is H, halogen, (C₁-C₆)alkyl, NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₂)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl. Most preferred, R₄ is H, halogen, or (C₁-C₆)alkyl. Especially preferred, R₄ is H, halogen or (C₁-C₆)alkyl. More especially preferred, R₄ is H or (C₁-C₆)alkyl. Most especially preferred, R₄ is H.

15

Preferably, R₅ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, R', NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₆)alkylene-R'. More preferably, R₅ is H, halogen, (C₁-C₆)alkyl, R', NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₆)alkylene-R'. In a further preferred embodiment, R₅ is H, halogen, (C₆-C₁₀)aryl, NH-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₂)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkyl or (C₅-C₁₀)heteroaryl. Most preferred, R₅ is H, halogen, phenyl, (C₁-C₆)alkyl or (C₅-C₆)heteroaryl. Especially preferred, R₅ is H, halogen or (C₁-C₆)alkyl. More especially preferred, R₅ is H or halogen. Most especially preferred, R₅ is H.

20

25

Preferably, R₆ and R₆' are independently of each other H, (C₁-C₆)alkyl, R', (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₄)alkylene-C(O)-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₄)alkylene-C(O)-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl. In a further preferred embodiment, R₆ and R₆' are

5 independently of each other H, (C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl or (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl. In a more preferred embodiment, R₆ is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl or (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, and R₆' is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl,

10 (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl or (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl. In a further more preferred embodiment, R₆ is H, (C₁-C₆)alkyl and R₆' is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl or (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl. In a further even more preferred embodiment, R₆ is H, (C₁-C₆)alkyl and R₆' is H, (C₁-C₆)alkyl,

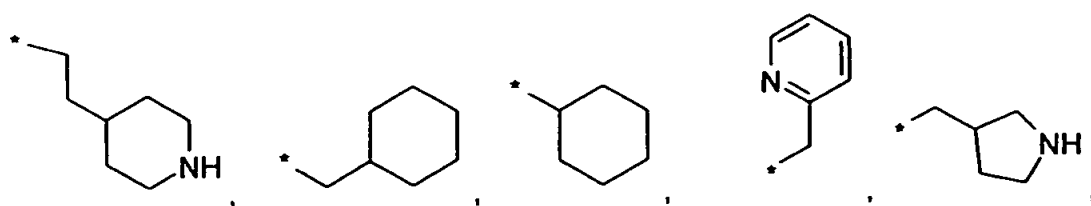
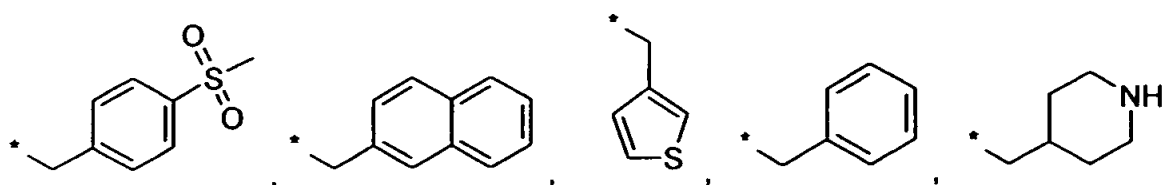
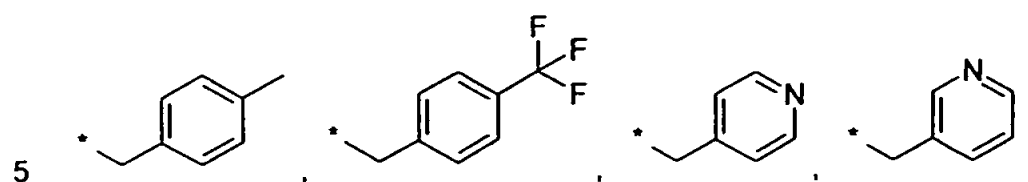
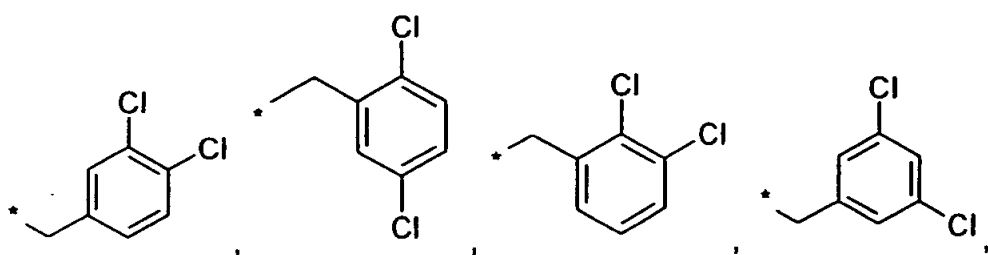
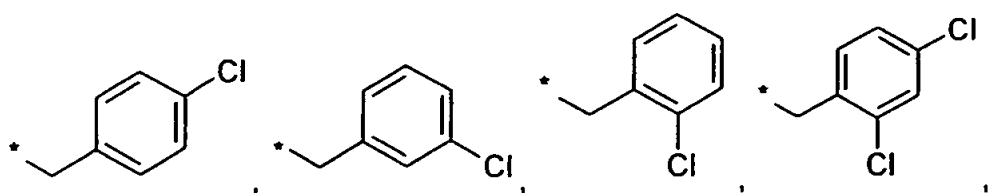
15 (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl in which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by (C₁-C₄)alkyl or halogen, or is (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl in which aryl is unsubstituted or substituted by halogen, (C₁-C₄)alkyl especially CH₃ or CF₃, O-(C₁-C₄)alkyl especially O-CH₃, or SO₂-(C₁-C₄)alkyl especially SO₂-CH₃ or SO₂-

20 CF₃. In a most preferred embodiment, R₆ is H, (C₁-C₆)alkyl and R₆' is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl. In a further most preferred embodiment, R₆ is H and R₆' is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl. Especially preferred, R₆ and R₆' are H.

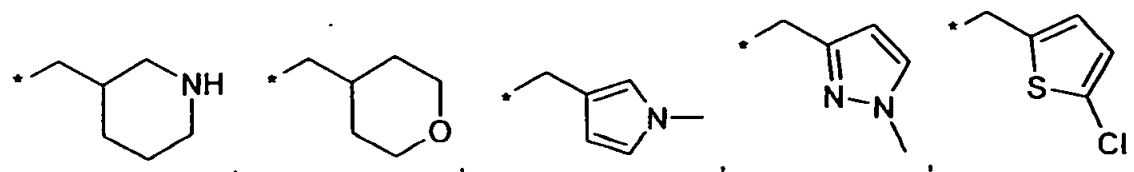
As examples for these embodiments, R₆ or R₆' are, independently from each other, hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 3-methyl-butyl, 2-methyl-propyl, butyl,

25 pentyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl or a substituent selected from the group consisting of

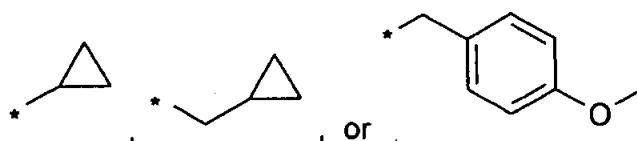
11



10



12



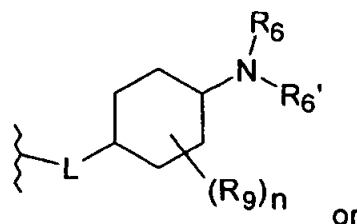
Preferably, R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, O-(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, R' or (C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl. More preferred, R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₄)alkenyl, phenyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₆)cycloalkyl or (C₅-C₆)heteroaryl. Even more preferred, R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₆)cycloalkyl. Most preferably, R₇ is H, halogen, (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₆)cycloalkyl and R₈ is H. Especially preferred, R₇ and R₈ are H.

R₉ is preferably halogen or (C₁-C₄)alkyl. More preferred, R₉ is Cl, F, methyl or ethyl.

Preferably, n is 0, 1, 2 or 3. More preferred, n is 0 or 1. Most preferred, n is 0.

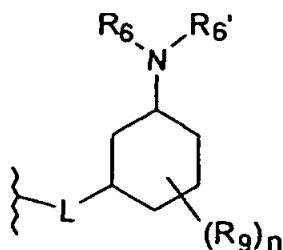
The linker group L may be bound to the cyclohexyl ring in any position via a cyclohexyl ring carbon atom and may thereby form the cis- or the trans-stereoisomer of a compound according to the invention.

In a preferred embodiment, L is attached to the 4-position of the cyclohexyl ring



L is attached to the 3-position of the cyclohexyl ring

13



in all their stereoisomeric forms.

In an especially preferred embodiment, L is attached to the 4-position of the cyclohexyl
5 ring.

Preferably, L is O-methylene, O-ethylene or O. More preferably, L is O-methylene, O-ethylene or most preferred O attached to the 4-position of the cyclohexyl ring.

10 Most preferably, L is O.

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

A preferred embodiment of the present invention is a compound of the formulae (I), (I'), (II) or (II') wherein

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

R₄ is H, halogen, hydroxy, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkylene-R';

R₅ is H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, R',

(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl,

- 5 (C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH₂, NH-R', NH-SO₂H, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-R', NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)-R', C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, C(O)OH or C(O)O-(C₁-C₆)alkyl;

R₆ and R₆' are independently of each other H, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkyl,

- 10 (C₁-C₆)alkylene-R', (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-R', (C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂, (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂, (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R', or (C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂;

R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl,

- 15 (C₂-C₆)alkenyl, R', (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkylene-R', NH₂, NH-R', NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-R', SO₂-NH₂, SO₂-NHR', NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)-R', C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, C(O)OH or C(O)O-(C₁-C₆)alkyl;

R₉ is halogen or (C₁-C₆)alkyl;

- 20 n is 0, 1, 2; and

L is O or O-(C₁-C₃)alkylene;

wherein R₁, R₂, R', R'', Rx and Ry are as defined above;

25

or their pharmaceutically acceptable salts and/or stereoisomeric forms and/or physiologically functional derivatives.

A further preferred embodiment of the present invention is a compound of the formulae

- 30 (I), (I'), (II) or (II') wherein

R₃ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₂)alkylene-R' or NHR'';

R₄ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₂)alkylene-R';

5 R₅ is H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, R',
(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl,
(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH₂, NH-R', NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, or
C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂;

10 R₆ and R₆' are independently of each other H, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkyl, or
(C₁-C₃)alkylene-R';

R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl,
(C₂-C₆)alkenyl, R', (C₂-C₃)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₃)alkylene-R', NH-R', NH-

15 SO₂-(C₁-C₆)alkyl, or SO₂-NH₂;

R₉ is halogen or (C₁-C₆)alkyl;

n is 0 or 1; and

20

L is O or O-methylene;

wherein R₁, R₂, R', R'', Rx and Ry are as defined above;

25 or their pharmaceutically acceptable salts and/or stereoisomeric forms and/or
physiologically functional derivatives.

A most preferred embodiment of the present invention is a compound of the formulae
(I), (I'), (II) or (II') wherein

30

R₃ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₂)alkylene-R' or NHR'';

R₄ is H, halogen, CN, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₂)alkylene-R';

- 5 R₅ is H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, R',
(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl,
(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH-R';

R₆ is H, (C₃-C₆)cycloalkyl or (C₁-C₄)alkyl;

10

R₆' is H, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkyl, or (C₁-C₃)alkylene-R';

R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl,
(C₂-C₆)alkenyl, R', (C₂-C₃)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₃)alkylene-R',

- 15 NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, or SO₂-NH₂;

R₉ is halogen or (C₁-C₄)alkyl;

n is 0 ; and

20

L is O;

wherein R₁, R₂, R', R'', Rx and Ry are as defined above;

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

25

physiologically functional derivatives.

In another most preferred embodiment of the present invention is a compound of the
formulae (I), (I'), (II) or (II') wherein

30

R₃ is H, halogen, (C₁-C₆)alkyl;

R₄ is H, halogen, (C₁-C₄)alkyl;

R₅ is H, halogen, (C₁-C₆)alkyl;

5 R₆ is H, (C₃-C₈)cycloalkyl, or (C₁-C₈)alkyl;

R₆' is H, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkyl, or (C₁-C₃)alkylene-R';

R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl or SO₂-NH₂;

10

R₉ is halogen or (C₁-C₄)alkyl;

n is 0 ; and

15 L is O;

wherein R₁, R₂, and R' are as defined above;

or their pharmaceutically acceptable salts and/or stereoisomeric forms and/or
20 physiologically functional derivatives.

As in any embodiment of the invention, in the preceding embodiments which contain preferred, more preferred, most preferred or exemplary definitions of compounds
25 according to the invention, one or more or all of the groups can have any of its preferred, more preferred, most preferred definitions specified above or any one or some of the specific denotations which are comprised by its definitions and are specified above.

30 Physiologically acceptable salts of compounds of the formulae (I) and (I') mean both their organic and inorganic salts as described in Remington's Pharmaceutical Sciences

(17th edition, page 1418 (1985)). Because of the physical and chemical stability and the solubility, preference is given for acidic groups inter alia to sodium, potassium, calcium and ammonium salts; preference is given for basic groups inter alia to salts of maleic acid, fumaric acid, succinic acid, malic acid, tartaric acid, methylsulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or of carboxylic acids or sulfonic acids, for example as hydrochlorides, hydrobromides, phosphates, sulfates, methanesulfonates, acetates, lactates, maleates, fumarates, malates, gluconates, and salts of amino acids, of natural bases or carboxylic acids. The preparation of physiologically acceptable salts from compounds of the formulae (I) and (I') which are capable of salt formation, including their stereoisomeric forms, takes place in a manner known per se. The compounds of the formula (I) form stable alkali metal, alkaline earth metal or optionally substituted ammonium salts with basic reagents such as hydroxides, carbonates, bicarbonates, alcoholates and ammonia or organic bases, for example trimethyl- or triethylamine, ethanolamine, diethanolamine or triethanolamine, trometamol or else basic amino acids, for example lysine, ornithine or arginine. Where the compounds of the formulae (I) or (I') have basic groups, stable acid addition salts can also be prepared with strong acids. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention are salts of inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric and sulfuric acid, and of organic acids such as, for example, acetic acid, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic, succinic, p-toluenesulfonic and tartaric acid.

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

The term "physiologically functional derivative" used herein refers to any physiologically tolerated derivative of a compound of the formulae (I) or (I') of the invention, for example an N-oxide, which on administration to a mammal such as, for

example, a human is able to form (directly or indirectly) a compound of the formula (I) or (I') or an active metabolite thereof.

Physiologically functional derivatives include prodrugs of the compounds of the invention, as described, for example, in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Such prodrugs can be metabolized in vivo to a compound of the invention. These prodrugs may themselves be active or not.

The invention relates to a compound of the formula (I) or (I') in the form of their racemates, racemic mixtures and pure enantiomers and to their diastereomers and mixtures thereof.

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

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

All references to "compound(s) of formula (I)" or to "compound(s) of formula (I')" hereinafter refer to compound(s) of the formulae (I) or (I') as described above, and their physiologically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives as described herein.

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

isomers of all these groups, isopropyl, isobutyl, 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, isohexyl, sec-butyl, tert-butyl or tert-pentyl. Alkyl groups may – if not otherwise stated – be halogenated once or more, e.g. alkyl groups may be fluorinated, e.g. perfluorinated. Examples of halogenated alkyl groups are CF₃ and CH₂CF₃, OCF₃, SCF₃, or -O-(CF₂)₂-O-.

Alkenyl are, for example, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (= allyl), 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 5-hexenyl or 1,3-pentadienyl.

Alkynyl are, for example, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) or 2-butyne.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

(C₃-C₈)cycloalkyl groups are cyclic alkyl groups containing 3, 4, 5, 6, 7 or 8 ring carbon atoms like cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cyclooctyl, which can also be substituted and/or contain 1 or 2 double bonds (unsaturated cycloalkyl groups) like, for example, cyclopentenyl or cyclohexenyl can be bound via any carbon atom.

A (C₆-C₁₀)aryl group means an aromatic ring or a ring system which comprises two aromatic rings which are fused or otherwise linked, for example a phenyl, naphthyl, biphenyl, tetrahydronaphthyl, alpha- or beta-tetralon-, indanyl- or indan-1-on-yl group. A preferred (C₆-C₁₀)aryl group is phenyl.

A (C₅-C₁₀)heterocyclyl group means a mono- or bicyclic ring system which comprises, apart from carbon, one or more heteroatoms such as, for example, e.g. 1, 2 or 3 nitrogen atoms, 1 or 2 oxygen atoms, 1 or 2 sulfur atoms or combinations of different hetero atoms. The heterocyclyl residues can be bound at any positions, for example on the 1-position, 2-position, 3-position, 4-position, 5-position, 6-position, 7-position or 8-position. (C₅-C₁₀)heterocyclyl groups may be (1) aromatic [= heteroaryl groups] or (2) saturated or (3) mixed aromatic/saturated.

Suitable (C₅-C₁₀)heterocyclyl groups include acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuryl, benzomorpholinyl, benzothienyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, furanyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, chromen-2-onyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuran, furyl, furazanyl, homomorpholinyl, homopiperazinyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, prolanyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridonyl, pyridooxazoles, pyridoimidazoles, pyridothiazoles, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl and xanthenyl. Pyridyl stands both for 2-, 3- and 4-pyridyl. Thienyl stands both for 2- and 3-thienyl. Furyl stands both for 2- and 3-furyl. Also included are the corresponding N-oxides of these compounds, for example, 1-oxy-2-, 3- or 4-pyridyl.

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

25

Preferred examples of (C₅-C₁₀)heterocyclyl residues are pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, thienyl, benzofuryl, quinolinyl, tetrazolyl and triazolyl.

30

(C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heterocyclyl groups are unsubstituted or, if not otherwise stated, substituted one or more times by suitable groups independently selected from halogen, CF₃, NO₂, N₃, CN, C(O)-(C₁-C₆)alkyl, C(O)-(C₁-C₆)aryl, COOH, COO(C₁-

- C₆)alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alkyl, CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-OH, (C₁-C₆)alkylene-NH₂, (C₁-C₆)alkylene-NH(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, O-(C₁-C₆)alkyl, O-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, O-C(O)-(C₆-C₁₀)aryl,
- 5 O-C(O)-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)alkyl]₂, S-(C₁-C₆)alkyl; S-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, S-(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, SO-(C₁-C₆)alkyl, SO-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, SO-(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, SO₂-(C₁-C₆)alkyl, SO₂-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,
- 10 SO₂-(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, SO₂-NH(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, SO₂-NH(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, SO₂-N[(C₁-C₆)alkyl][(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl], SO₂-N[(C₁-C₆)alkyl][(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl], SO₂-N[(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl]₂, SO₂-N[(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl]₂,
- 15 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)alkyl, N[(C₁-C₆)alkyl]₂, NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)-(C₆-C₁₀)aryl, NH-C(O)-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH-C(O)O-(C₆-C₁₀)aryl, NH-C(O)O-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH-C(O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)-NH-(C₆-C₁₀)aryl, NH-C(O)-NH-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-(C₆-C₁₀)aryl, NH-SO₂-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-
- 20 (C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-(C₆-C₁₀)aryl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-heterocyclyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)O-(C₆-C₁₀)aryl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)O-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-NH-(C₆-C₁₀)aryl, N(C₁-C₆)alkyl-C(O)-NH-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, N[(C₁-C₆)alkyl]-C(O)-N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
- 25 N[(C₁-C₆)alkyl]-C(O)-N[(C₁-C₆)alkyl]-(C₆-C₁₀)aryl, N[(C₁-C₆)alkyl]-C(O)-N[(C₁-C₆)alkyl]-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, N[(C₁-C₆)alkyl]-C(O)-N[(C₆-C₁₀)aryl]₂, N[(C₁-C₆)alkyl]-C(O)-N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]₂, N[(C₆-C₁₀)aryl]-C(O)-(C₁-C₆)alkyl,

N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, N[(C₆-C₁₀)aryl]-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
 N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, N(aryl)-C(O)-(C₆-C₁₀)aryl,
 N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]-C(O)-(C₆-C₁₀)aryl, N[(C₆-C₁₀)aryl]-C(O)O-(C₆-C₁₀)aryl,
 N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]-C(O)O-(C₆-C₁₀)aryl, N[(C₆-C₁₀)aryl]-C(O)-NH-(C₁-C₆)alkyl,
 5 N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]-C(O)-NH-(C₁-C₆)alkyl, N(aryl)-C(O)-NH-(C₆-C₁₀)aryl,
 N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]-C(O)-NH-(C₆-C₁₀)aryl,
 N[(C₆-C₁₀)aryl]-C(O)-N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
 N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]-C(O)-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, N[(C₆-C₁₀)aryl]-C(O)-N[(C₁-C₆)alkyl]-
 (C₆-C₁₀)aryl, N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]-C(O)-N[(C₁-C₆)alkyl]-(C₆-C₁₀)aryl,
 10 N[(C₆-C₁₀)aryl]-C(O)-N[(C₆-C₁₀)aryl]₂,
 N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]-C(O)-N[(C₆-C₁₀)aryl]₂, (C₆-C₁₀)aryl,
 (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl,
 (C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl,
 wherein the (C₆-C₁₀)aryl or (C₅-C₁₀)heterocyclyl may be substituted one to 3 times
 15 by halogen, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl,
 N[(C₁-C₆)alkyl]₂, SO₂CH₃, COOH, C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, CONH₂, (C₁-C₆)alkylene-O-
 (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-(C₆-C₁₀)aryl, O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl; or
 wherein (C₆-C₁₀)aryl is vicinally substituted by a O-(C₁-C₄)alkylene-O group whereby
 a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are
 20 attached to. Aryl or heterocyclyl substituents of (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heterocyclyl
 groups may not be further substituted by an aryl or heterocyclyl containing group.

If substituted, preferred substituents for (C₆-C₁₀)aryl groups are (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-
 C₄)alkyl, O-phenyl, C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, C(O)OH, C(O)-(C₁-C₄)alkyl, halogen, NO₂,
 25 SO₂NH₂, CN, SO₂-(C₁-C₄)alkyl, NH-SO₂-(C₁-C₄)alkyl, NH₂, NH-C(O)-(C₁-C₄)alkyl,
 (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkyl-OH, C(O)N[(C₁-C₄)alkyl]₂, C(O)NH₂, N[(C₁-
 C₄)alkyl]₂, (C₁-C₄)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl, wherein the (C₆-C₁₀)aryl may be further
 substituted by (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,
 O-(C₁-C₆)alkyl-(C₆-C₁₀)aryl, or may be vicinally substituted by a O-(C₁-C₄)alkylene-

O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to. More preferred substituents for (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl are halogen, (C₁-C₄)alkyl especially CH₃ or CF₃, O-(C₁-C₄)alkyl especially O-CH₃, or SO₂-(C₁-C₄)alkyl especially SO₂-CH₃ or SO₂-CF₃.

5

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

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

20

If substituted, preferred substituents for (C₅-C₁₀)heterocyclyl groups are (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkylene-phenyl, halogen, (C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₄)alkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₄)alkylene-N[(C₁-C₄)alkyl]₂, or (C₆-C₁₀)aryl, wherein the (C₆-C₁₀)aryl may be further substituted by (C₁-C₄)alkyl,

25

(C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, O-(C₁-C₆)alkyl-(C₆-C₁₀)aryl, or may be vicinally substituted by a O-(C₁-C₄)alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to. More preferred substituents for (C₅-C₁₀)heterocyclyl groups are (C₁-C₄)alkyl or halogen.

The general and preferred substituents of (C₆-C₁₀)aryl and (C₅-C₁₀)heterocyclyl groups may be combined with the general and preferred definitions of R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₆', R₇, R₈, R₉, n and L as described above.

- 5 The present invention therefore also relates to the compounds of the formulae (I) or (I') and/or their physiologically acceptable salts and/or stereoisomeric forms for use as pharmaceuticals (or medicaments), to the use of the compounds of the formulae (I) or (I') and/or their physiologically acceptable salts and/or stereoisomeric forms for the production of pharmaceuticals for the treatment and/or prevention of diseases
- 10 associated with Rho-kinase and/or Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase, i.e. for the treatment and/or prevention of hypertension, pulmonary hypertension, ocular hypertension, retinopathy, and glaucoma, peripheral circulatory disorder, peripheral occlusive arterial disease (PAOD), coronary heart disease, angina pectoris, heart hypertrophy, heart failure, ischemic diseases, ischemic
- 15 organ failure (end organ damage), fibroid lung, fibroid liver, liver failure, nephropathy, including hypertension-induced, non-hypertension-induced, and diabetic nephropathies, renal failure, fibroid kidney, renal glomerulosclerosis, organ hypertrophy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome, thrombotic disorders, stroke, cerebral vasospasm, cerebral
- 20 ischemia, pain, e.g. neuropathic pain, neuronal degeneration, spinal cord injury, Alzheimer's disease, premature birth, erectile dysfunction, endocrine dysfunctions, arteriosclerosis, prostatic hypertrophy, diabetes and complications of diabetes, metabolic syndrome, blood vessel restenosis, atherosclerosis, inflammation, autoimmune diseases, AIDS, osteopathy such as osteoporosis, infection of digestive
- 25 tracts with bacteria, sepsis, cancer development and progression, e.g. cancers of the breast, colon, prostate, ovaries, brain and lung and their metastases.

The treatment and/or prevention of diseases in humans is a preferred embodiment but also warm blooded animals such as cats, dogs, rats, horses etc. may be treated with

30 the compounds of the present invention.

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

Optionally the physiologically functional derivatives, including the prodrugs, of a compound of the formula (I) or (I') may be utilized in the above mentioned uses and
10 pharmaceutical preparations.

The pharmaceuticals can be administered orally, for example in the form of pills, tablets, lacquered tablets, coated tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, solutions, syrups, emulsions, suspensions or aerosol mixtures. Administration,
15 however, can also be carried out rectally, for example in the form of suppositories, or parenterally, for example intravenously, intramuscularly or subcutaneously, in the form of injection solutions or infusion solutions, microcapsules, implants or rods, or percutaneously or topically, for example in the form of ointments, solutions or tinctures, or in other ways, for example in the form of aerosols or nasal sprays.

20

The pharmaceutical preparations according to the invention are prepared in a manner known per se and familiar to one skilled in the art, pharmaceutically acceptable inert inorganic and/or organic carrier substances and/or additives being used in addition to the compound(s) of the formulae (I) or (I') and/or its (their) physiologically acceptable
25 salts and/or its (their) stereoisomeric forms as well as its (their) prodrugs. For the production of pills, tablets, coated tablets and hard gelatin capsules it is possible to use, for example, lactose, corn starch or derivatives thereof, talc, stearic acid or its salts, etc. Carrier substances for soft gelatin capsules and suppositories are, for example, fats, waxes, semisolid and liquid polyols, natural or hardened oils, etc.
30 Suitable carrier substances for the production of solutions, for example injection solutions, or of emulsions or syrups are, for example, water, saline, alcohols, glycerol, polyols, sucrose, invert sugar, glucose, vegetable oils, etc. Suitable carrier substances

for microcapsules, implants or rods are, for example, copolymers of glycolic acid and lactic acid. The pharmaceutical preparations normally contain about 0.5 to about 90 % by weight of a compound of the formula (I) or (I') and/or their physiologically acceptable salts and/or their stereisomeric forms. The amount of the active ingredient of the formula (I) or (I') and/or its physiologically acceptable salts and/or its stereisomeric forms in the pharmaceutical preparations normally is from about 0.5 to about 1000 mg, preferably from about 1 to about 500 mg.

In addition to the active ingredients of the formula (I) or (I') and/or their physiologically acceptable salts and/or stereisomeric forms and to carrier substances, the pharmaceutical preparations can contain one or more additives such as, for example, fillers, disintegrants, binders, lubricants, wetting agents, stabilizers, emulsifiers, preservatives, sweeteners, colorants, flavorings, aromatizers, thickeners, diluents, buffer substances, solvents, solubilizers, agents for achieving a depot effect, salts for altering the osmotic pressure, coating agents or antioxidants. They can also contain two or more compounds of the formulae (I) and/or (I') and/or their physiologically acceptable salts and/or their prodrugs. In case a pharmaceutical preparation contains two or more compounds of the formulae (I) and/or (I'), the selection of the individual compounds can aim at a specific overall pharmacological profile of the pharmaceutical preparation. For example, a highly potent compound with a shorter duration of action may be combined with a long-acting compound of lower potency. The flexibility permitted with respect to the choice of substituents in the compounds of the formulae (I) or (I') allows a great deal of control over the biological and physico-chemical properties of the compounds and thus allows the selection of such desired compounds. Furthermore, in addition to at least one compound of the formula (I) or (I') and/or its physiologically acceptable salts and/or its stereisomeric forms, the pharmaceutical preparations can also contain one or more other therapeutically or prophylactically active ingredients.

When using the compounds of the formulae (I) or (I') the dose can vary within wide limits and, as is customary and is known to the physician, is to be suited to the individual conditions in each individual case. It depends, for example, on the specific

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

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

It is understood that modifications that do not substantially affect the activity of the various embodiments of this invention are included within the invention disclosed herein.

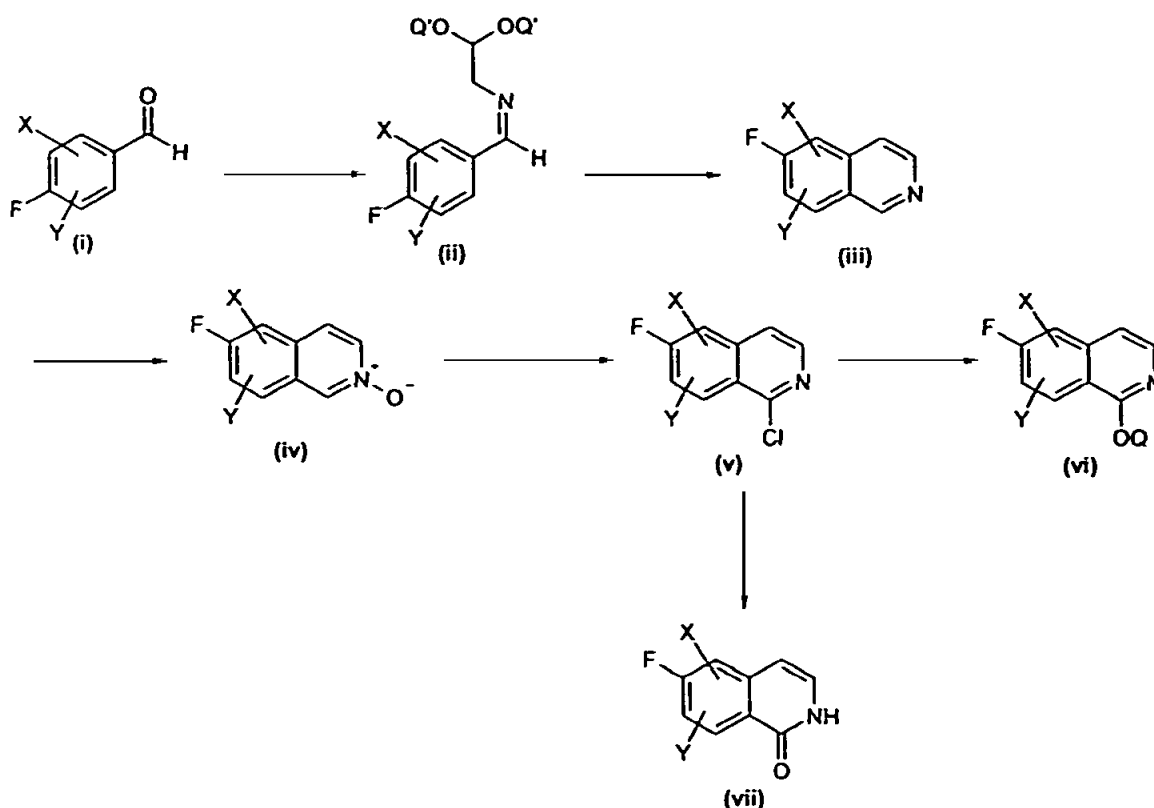
The compounds of the formulae (I) or (I') can be prepared according to the following exemplified compounds without limiting the scope of the claims.

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

formulae (I) or (I') can then be carried out by known processes.

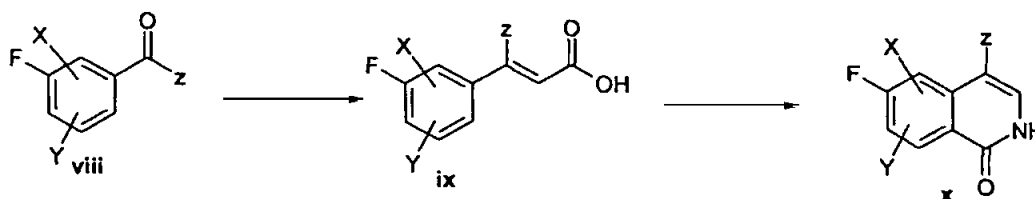
In general, a reaction mixture containing a final compound of the formula (I) or (I') or an intermediate is worked up and, if desired, the product is then purified by customary processes known to those skilled in the art. For example, a synthesized compound can be purified using well known methods such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

Isoquinolinones can be synthesized via a variety of methods. The following general schemes illustrate some of the possible ways to access isoquinolinones, but do not limit the present invention.



Scheme 1:

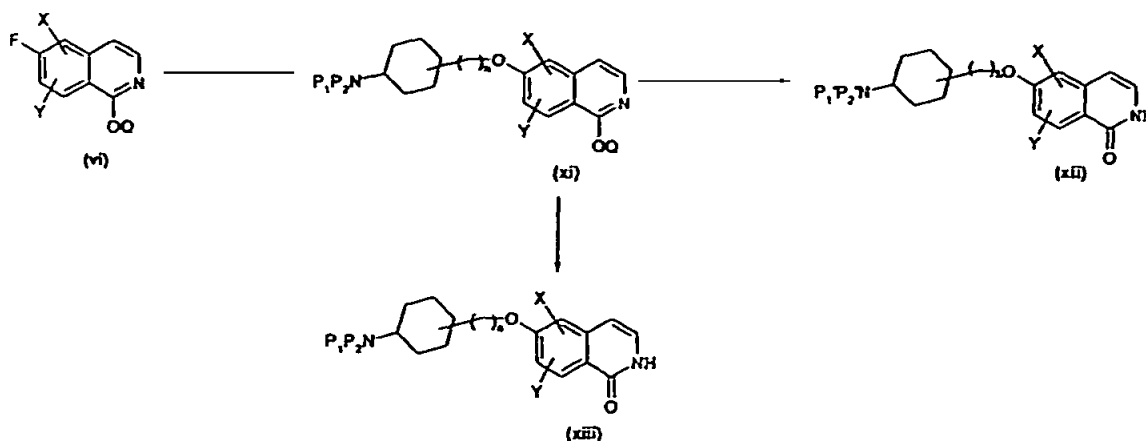
A suitably substituted aldehyde, for example substituted by X or Y being independently from each other hydrogen, alkyl, alkoxy or halide attached in a suitable position, can be reacted with a suitable compound such as for example an acetal of aminoacetaldehyde for example in a solvent like THF, chloroform or toluene under acid catalysis by toluene sulfonic acid or another appropriate acid to give imine (ii) wherein Q' can be for instance methyl or ethyl, which in turn can be cyclized by different methods to the isoquinoline (iii). For example this can be done by Lewis acid catalysis by suitable Lewis acids like titanium tetrachloride, ferrous halides, aluminium halides etc. at temperatures ranging from ambient to 100 °C or by reducing the imine to the corresponding amine by action of a suitable reducing agent like sodium borohydride, converting the amine into an amide or sulphonamide by reaction with a suitable acid chloride and subsequent cyclization to the isoquinoline by action of an appropriate Lewis acid. The isoquinoline (iii) itself can then be converted to the corresponding N-oxide (iv) by action of a suitable oxidative agent like hydrogen peroxide, m-chloro perbenzoic acid or others at room temperature or elevated temperature. The N-oxide (iv) can then be converted into the 1-chloro-isoquinoline derivative (v) by reacting it with a reagent like phosphorous oxy chloride in or without presence of phosphorous pentachloride. The derivative (v) can then be turned into suitable 1-alkoxy-derivatives by reacting it with various alcohols Q-OH like methanol, ethanol or benzyl alcohol in the presence of a suitable base like sodium hydride and in a suitable solvent like dimethyl formamide, dimethyl acetamide or others. Alternatively (v) can be directly converted into the isoquinolinone derivative (vii) by reacting it with a reagent like ammonium acetate.



Scheme 2

Alternatively isoquinolines can be obtained by reacting suitable 3-formylated or acylated fluorobenzenes (viii), wherein z is for example H or alkyl like methyl or ethyl,

with a reagent like triethyl phosphono acetate in the presence of a suitable base like sodium hydride to give the corresponding cinnamic acid ester, which subsequently is cleaved by action of a suitable base like potassium hydroxide, sodium hydroxide or lithium hydroxide in a suitable solvent to deliver acid (ix). (ix) can then be converted in the corresponding acid chloride by well known methods, which can be transferred into the acid azide by reaction with sodium azide in a suitable solvent like ether, chloroform or acetone in or without the presence of water. The corresponding azide then can be converted into isoquinolinone (x) by reacting it in a suitable solvent like diphenylmethane or diphenylether at suitable temperature.



Scheme 3:

The above obtained 6-Fluoro-isoquinolones, for example (vi), can be reacted with suitable P_1 / P_2 substituted amino alcohols wherein P_1 / P_2 are independently from each other for example hydrogen, alkyl or a protecting group like for example Boc or phthaloyl in the presence of base such as DBU, cesium carbonate or sodium hydride to give the corresponding alkoxy substituted derivatives (xi). Eventually, this conversion can already be performed at earlier stages of the synthesis (e.g. by reacting a suitable intermediate). It is understood, that this may require in case of unprotected isoquinolones protection on the nitrogen or oxygen of the isoquinolone moiety by suitable methods, like reaction with suitably substituted alkyl or benzyl halides in the presence of base.

The products like (xi) obtained via this method can then either be liberated or, if a suitable amino functionality is present, be reacted with suitable aldehydes or ketones in the presence of a reducing agent like sodium triacetoxy borohydride, sodium borohydride or sodium cyanoborohydride in a suitable solvent and in the presence of a water withdrawing agent like molecular sieves or a suitable ortho ester. This amino group may have to be liberated in an initial step like for example acidic removal of Boc-groups.

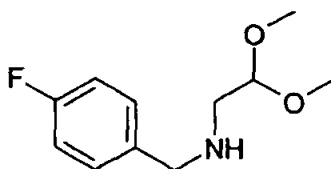
In case of use of protected isoquinolones, cleavage of the used protection groups is required to liberate the desired isoquinolone (xii). This liberation, however, can be performed before or after the reductive amination step, depending on the nature of the used aldehyde / ketone and the protection group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

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

The general methods for the preparation of isoquinolone derivatives as described above can be readily adapted to the preparation of the compounds of the formula (I) or (I'). In the following examples the preparation of the compounds of the present invention is outlined in more detail.

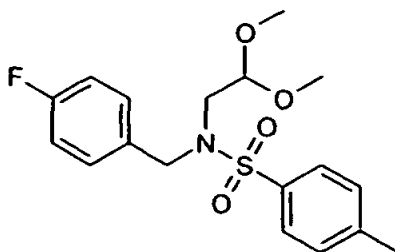
Accordingly, the following examples are part of and intended to illustrate but not to limit the present invention.

(2,2-Dimethoxy-ethyl)-(4-fluoro-benzyl)-amine (1)



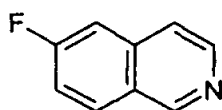
12.4 g of 4-fluorobenzaldehyde were dissolved in 100 mL of toluene and reacted with 10.5 g of 2-aminoacetaldehyde dimethylacetal and 1.90 of p-toluenesulfonic acid monohydrate for two hours at a Dean Stark apparatus. The solution was allowed to cool down, extracted with saturated sodium bicarbonate, water and brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The crude product was dissolved in 100 mL of ethanol. 1.89 g of sodium borohydride were added portionwise. Stirring was continued overnight. For workup, acetic acid was added until no gas evolution could be observed. Then the solution was evaporated to dryness, taken up in dichloromethane and washed twice with water. The organic layer was extracted with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The obtained crude product (20 g) was used for further reactions without purification. $R_t = 0.86$ min (Method B). Detected mass: 182.1 ($M-OMe^-$), 214.2 ($M+H^+$).

N-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-N-(4-fluoro-benzyl)-4-methyl-benzene-sulfonamide (2)

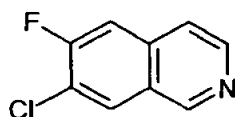


20 g of (2,2-dimethoxy-ethyl)-(4-fluoro-benzyl)-amine (1) were dissolved in 120 ml of dichloromethane. 20 mL of pyridine were added. At 0 °C a solution of 23.8 g p-toluenesulfonic acid chloride in dichloromethane was added dropwise. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirring is continued until conversion was completed. For workup, the reaction mixture was extracted twice with 2M hydrochloric acid, twice with sodium bicarbonate and once with brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, evaporated to dryness and the obtained crude product was purified by silica gel chromatography to yield 22.95 g of compound 2 as an orange oil. $R_t = 1.71$ min (Method C). Detected mass: 336.1 ($M-OMe^-$).

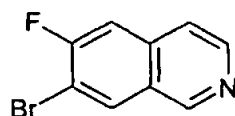
34

6-Fluoro-isoquinoline (3)

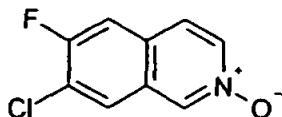
- 41.6 g of AlCl_3 were suspended in 400 mL of dichloromethane. At room temperature, a solution of 22.95 g of N-(2,2-dimethoxy-ethyl)-N-(4-fluoro-benzyl)-4-methyl-benzenesulfonamide (2) in 150 ml of dichloromethane was added. Stirring was continued at room temperature overnight, the solution was poured on ice, the organic layer was separated, the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane and the combined organic layers were then extracted twice with sodium bicarbonate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, evaporated to dryness and the obtained crude product (8.75g) is purified by silica gel chromatography to yield 2.74 g of compound (23). $R_t = 0.30$ min (Method C). Detected mass: 148.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

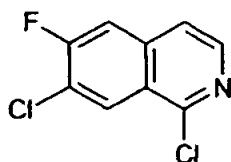
- Starting from 3-chloro-4-fluoro-benzaldehyde, the title compound was prepared by the same reaction sequence as used for the synthesis of 6-fluoro-isoquinoline (3). $R_t = 0.77$ min (Method A). Detected mass: 182.1/184.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

7-Bromo-6-fluoro-isoquinoline (92)

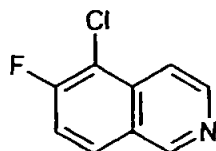
- Starting from 3-bromo-4-fluoro-benzaldehyde, the title compound was prepared by the same reaction sequence as used for the synthesis of 6-fluoro-isoquinoline (3). $R_t = 0.91$ min (Method B). Detected mass: 226.0 / 228.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

7-Chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (5)

25 g (137.7 mmol) of 7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (4) were dissolved in 500 ml of dichloromethane. At room temperature 50.9 g (206.5 mmol) of m-chloro perbenzoic acid (70 %) were added and the mixture was stirred at room temperature until complete conversion is achieved. For workup, the precipitate was filtered off and washed with dichloromethane. The filtrate was washed twice with sodium bicarbonate solution. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The organic phases were dried with magnesium sulfate and evaporated. The so obtained solid material (18.4 g) was used without further purification. $R_f = 0.87$ min (Method C). Detected mass: 198.1/200.1 ($M+H^+$).

1,7-Dichloro-6-fluoro-isoquinoline (6)

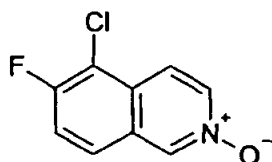
2.6 g (12.0 mmol) of 7-chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (5) were heated in 40 ml of $POCl_3$ at reflux for 4 h. After the mixture has cooled down to room temperature, it was poured on ice. The aqueous solution was extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried with magnesium sulfate and evaporated to yield 2.91 g of the title compound, which was used without further purification. $R_f = 2.34$ min (Method A). Detected mass: 216.0/218.0 ($M+H^+$).

5-Chloro-6-fluoro-isoquinoline (7)

7.0 g (38.1 mmol) of 6-fluoroisoquinoline (3) were dissolved in 60 mL of concentrated sulfuric acid. At 0 °C 10.18 g of N-chloro succinimide were added. After 1 h another 5.2 g of N-chloro succinimide were added and the solution was heated to 50 °C. Two more

portions of 5.2 g N-chloro succinimide were added successively and stirring was continued at 50 °C until the reaction was complete. The reaction mixture was cooled to room temperature, was poured on ice and adjusted to pH 10 by addition of sodium hydroxide. The precipitate was filtered off, dissolved in dichloromethane and washed with aqueous sodium hydroxide. The organic layer was dried over magnesium sulfate, evaporated and the crude product was purified by preparative HPLC to yield 4.04 g of 5-chloro-6-fluoro-isoquinoline (7) as trifluoroacetate. $R_t = 0.97$ min (Method A). Detected mass: 182.0/184.0 ($M+H^+$).

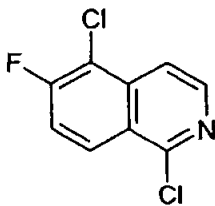
10 **5-Chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (8)**



Starting from 5-chloro-6-fluoro-isoquinoline trifluoroacetate (7), the title compound was obtained following the method described for 7-chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (5). $R_t = 0.90$ min (Method C). Detected mass: 198.1/200.1 ($M+H^+$).

15

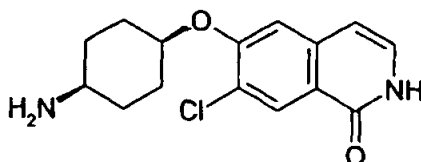
1,5-Dichloro-6-fluoro-isoquinoline (9)



5-Chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (8) was converted to the title compound following the protocol described for the synthesis of 1,7-dichloro-6-fluoro-isoquinoline (6). The crude product was purified by silica gel chromatography (heptane/ethyl acetate 4:1). $R_t = 1.70$ min (Method C). Detected mass: 216.0/218.0 ($M+H^+$).

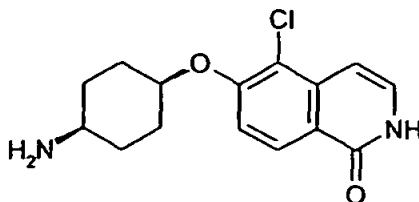
20

6-(cis-4-Amino-cyclohexyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (10)

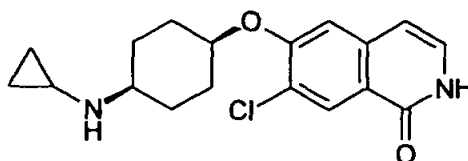


2.19 g (10.2 mmol) of *cis*-(4-hydroxy-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester were dissolved in 20 ml of dimethyl acetamide. Under argon atmosphere, 814 mg (20.4 mmol) of sodium hydride (60%) were added and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, a solution of 2.0 g (9.26 mmol) of 1,7-dichloro-6-fluoro-isoquinoline (6) in 5 ml of dimethyl acetamide was added and stirring was continued at room temperature. After 1 h, 2.0 g (18.5 mmol) of benzyl alcohol and 740 mg (18.5 mmol) of sodium hydride (60 %) were added. The reaction was stirred for 2 h at room temperature and 30 minutes at 80 °C to achieve complete conversion. The solvent was removed in vacuo and the residue was taken up in dichloromethane and washed twice with water. After drying over magnesium sulfate, the organic layer was evaporated, to furnish 4.44 g of the crude intermediate *cis*-[4-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester. The intermediate was dissolved in methanol and treated with 2 N HCl at room temperature. After stirring for 2 d, the reaction mixture was adjusted to alkaline pH by addition of sodium hydroxide. The solvent was removed in vacuo and the residue was stirred in ethanol. Filtration and evaporation of the filtrate yielded a solid material, which was purified by preparative HPLC. The obtained trifluoroacetate was dissolved in 2 N HCl. Final lyophilization gave 433 mg of the title compound as hydrochloride. $R_t = 0.89$ min (Method B). Detected mass: 293.2/295.2 ($M+H^+$).

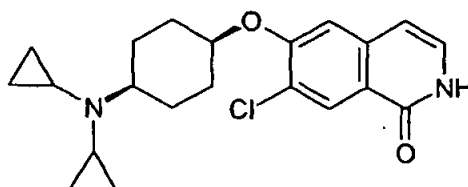
6-(*cis*-4-Amino-cyclohexyloxy)-5-chloro-2H-isoquinolin-1-one (11).



Starting from *cis*-(4-hydroxy-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester and 1,5-dichloro-6-fluoro-isoquinoline (9), the title compound was prepared as hydrochloride following the route described for 6-(*cis*-4-amino-cyclohexyloxy)-7-chloro-isoquinolin-1-ol hydrochloride (10). $R_t = 1.04$ min (Method B). Detected mass: 293.1/295.1 ($M+H^+$).

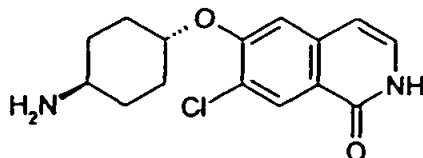
7-Chloro-6-(cis-4-cyclopropylamino-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (12)

and

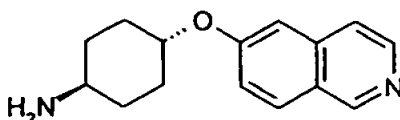
5 7-Chloro-6-(cis-4-dicyclopropylamino-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (13)

100 mg (0.3 mmol) of 6-(cis-4-Amino-cyclohexyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride (**10**) were dissolved in 10 ml of methanol. 54.5 mg (0.54 mmol) of triethyl amine were added and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes.

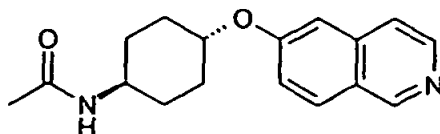
- 10 Freshly dried molecular sieves, 159.3 mg (2.66 mmol) of acetic acid, 104.6 mg (0.6 mmol) of (1-ethoxy-cyclopropoxy) trimethyl silane and 56.5 mg (0.9 mmol) of sodium cyanoborohydride were added and the reaction mixture was refluxed for 3 h. 5 equivalents of (1-ethoxy-cyclopropoxy)-trimethyl-silane were added, followed by 2 equivalents of sodium cyanoborohydride. The mixture was allowed to stand at room temperature overnight. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane, washed twice with 2 N NaOH and water and dried over magnesium sulfate. After evaporation of the solvent and purification by preparative HPLC 4.5 mg of 7-chloro-6-(cis-4-cyclopropylamino-cyclohexyloxy)-isoquinolin-1-ol (**12**) as trifluoroacetate and 16 mg of 7-chloro-6-(cis-4-
- 15
- 20 dicyclopropylamino-cyclohexyloxy)-isoquinolin-1-ol (**13**) as trifluoroacetate were obtained. R_t (**12**) = 1.05 min (Method A). Detected mass: 333.2/335.2 ($M+H^+$). R_t (**13**) = 1.15 min (Method B). Detected mass: 373.1/375.1 ($M+H^+$).

6-(*trans*-4-Amino-cyclohexyloxy)-7-chloro-isoquinolin-1-ol (14)

Starting from *trans*-(4-hydroxy-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester and 1,7-dichloro-6-fluoro-isoquinoline (6) the title compound was prepared as hydrochloride following the route described for 6-(*cis*-4-amino-cyclohexyloxy)-7-chloro-isoquinolin-1-ol hydrochloride (10). $R_t = 1.08$ min (Method B). Detected mass: 293.2/295.2 ($M+H^+$).

***trans*-4-(Isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexylamine (15)**

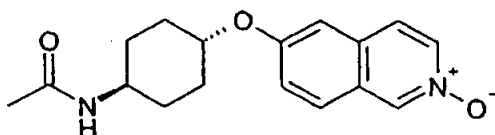
6.1 g (53 mmol) of 4-amino-cyclohexanol were dissolved in 50 ml of dimethyl acetamide and 4.24 g (106 mmol) of sodium hydride (60%) were added at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 30 minutes under argon, a solution of 6.49 g (35.3 mmol) of 6-fluoro-isoquinoline hydrochloride was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. For workup, the solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in dichloromethane and washed twice with water. The organic layer was separated, dried with magnesium sulfate and evaporated to yield 8.64 g of the crude product, which was used without further purification. $R_t = 0.77$ min (Method B). Detected mass: 243.1 ($M+H^+$).

***trans*-N-[4-(Isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (16)**

8.4 g (34.7 mmol) of 4-(isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexylamine (15) were dissolved in 100 ml of dichloromethane/pyridine (4:1). At 0 °C a solution of 3.27 g (41.6 mmol) of acetyl chloride in 10 ml of dichloromethane was added and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 2 h, the solution was diluted with dichloromethane and washed twice with saturated sodium bicarbonate solution. After washing twice with

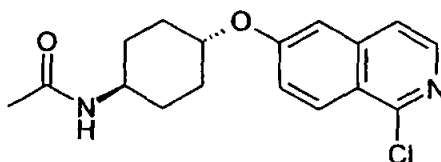
2 N HCl, the product was transferred to the aqueous phase. The HCl-layers were adjusted to alkaline pH by addition of solid NaOH and extracted three times with dichloromethane. Drying the organic layers with magnesium sulfate and evaporation of the solvent gave 7.69 g of the crude product. After silica gel chromatography 4.48 g of the title compound were isolated. $R_t = 0.87$ min (Method A). Detected mass: 285.2 ($M+H^+$).

***trans*-N-[4-(2-Oxy-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (17)**



10 Starting from N-[4-(isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (16) the title compound was obtained following the method described for 7-chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (5). $R_t = 1.01$ min (Method A). Detected mass: 301.2 ($M+H^+$).

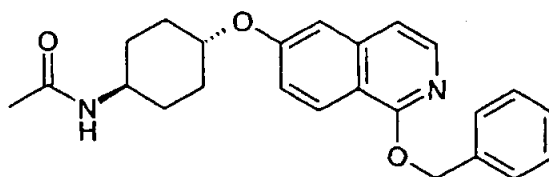
***trans*-N-[4-(1-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (18)**



15 N-[4-(2-Oxy-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (17) was converted to the title compound following the protocol described for 1,7-dichloro-6-fluoro-isoquinoline (6). The crude product was purified by preparative HPLC. $R_t = 1.49$ min (Method B). Detected mass: 319.1/321.1 ($M+H^+$).

20

***trans*-N-[4-(1-Benzoyloxy-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (19)**

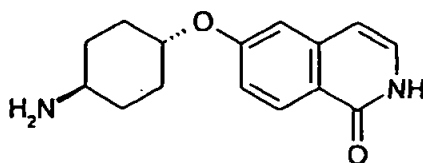


975 mg (3.06 mmol) of N-[4-(1-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (18) were dissolved in 20 ml of dimethyl acetamide and 992 mg (9.17 mmol) of benzyl alcohol were added. After addition of 367 mg (9.17 mmol) of sodium hydride (60 %),

25

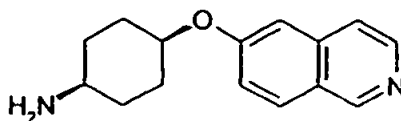
the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature and for 1 h at 80 °C. Then, the solvent was removed in vacuo, the residue was dissolved in dichloromethane and washed three times with water. The organic layer was dried with magnesium sulfate and evaporated. Final purification by preparative HPLC yielded 680 mg of the title compound. $R_t = 1.75$ min (Method B). Detected mass: 391.2 ($M+H^+$).

***trans*-6-(4-Amino-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (20)**



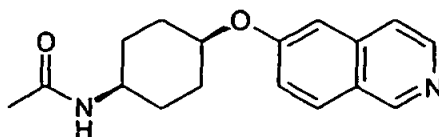
680 mg (1.74 mmol) of N-[4-(1-benzyloxy-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (19) were heated in 2 N HCl in an autoclave at 120 °C until complete conversion is achieved. The solvent is removed in vacuo and the residue is purified by preparative HPLC. The product fractions were evaporated and dissolved in 2 N HCl. After lyophilisation 182 mg of the title compound could be obtained as hydrochloride. $R_t = 0.97$ min (Method B). Detected mass: 259.2 ($M+H^+$).

***cis*-4-(Isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexylamine (21)**

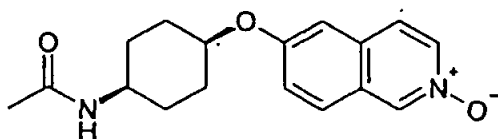


Starting from 6-fluoro-isoquinoline hydrochloride and *cis*-4-amino-cyclohexanol the title compound was prepared following the protocol described for compound (15). $R_t = 0.64$ min (Method B). Detected mass: 243.2 ($M+H^+$).

***cis*-N-[4-(Isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (22)**

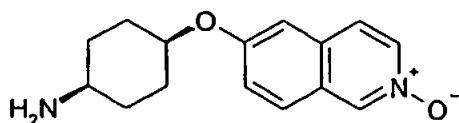


Starting from *cis*-4-(isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexylamine (21) the title compound was prepared following the protocol described for the compound (16). $R_t = 0.90$ min (Method B). Detected mass: 285.1 ($M+H^+$).

***cis*-N-[4-(2-Oxy-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (23)**

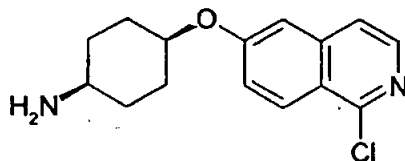
Starting from *cis*-N-[4-(isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (22) the title compound was obtained following the method described for 7-chloro-6-fluoro-

5 isoquinoline 2-oxide (5). $R_t = 0.80$ min (Method C). Detected mass: 301.2 ($M+H^+$).

***cis*- 4-(2-Oxy-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexylamine (24)**

2.43 g (8.1 mmol) of *cis*-N-[4-(2-oxy-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (23)

10 were refluxed in 50 ml of 2 N HCl for 16 h. Evaporation of the solvent gave 2.46 g of the title compound (crude product) as HCl-salt. $R_t = 0.59$ min (Method C). Detected mass: 517.3; 259.2; 130.2 [$(2M+H^+)$, $(M+H^+)$, $1/2(M+H^+)$].

***cis*-4-(1-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexylamine (25)**

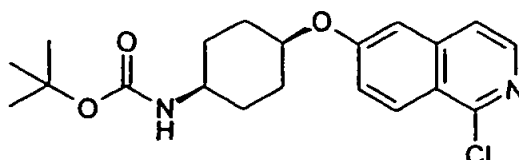
15

2.46 g of *cis*- 4-(2-oxy-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexylamine (24, crude product) were heated to 100 °C in 20 ml $POCl_3$. After 1 h the mixture is cooled to room temperature and poured on ice. The aqueous solution is brought to an alkaline pH by addition

of sodium hydroxide and extracted three times with dichloromethane. The combined

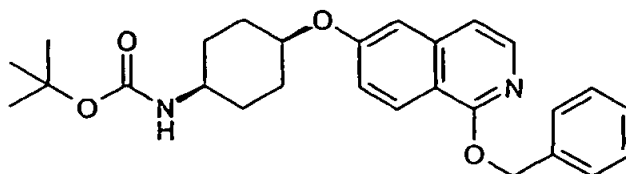
20 organic layers were dried with magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure to yield 1.14 g of the title compound as crude product, which was used without further purification. $R_t = 0.90$ min (Method C). Detected mass: 277.1/279.2 ($M+H^+$).

***cis*-[4-(1-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butylester (26)**



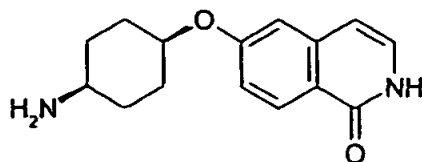
1.14 g of *cis*-4-(1-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexylamine (25, crude product) was dissolved in 20 ml of dichloromethane. At 0 °C a solution of 1.17 g (5.35 mmol) of di-tert-butyl dicarbonate in 5 ml of dichloromethane was added and the solution was stirred at room temperature. After 1 h, the solution was washed with water, dried and evaporated, to yield 1.65 g of the title compound, which was used without further purification. $R_t = 1.77$ min (Method C). Detected mass: 377.1/379.1 ($M+H^+$).

***cis*-[4-(1-Benzyloxy-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester (27)**



Starting from *cis*-[4-(1-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester (26, crude product) the title compound was prepared following the protocol described for *trans*-N-[4-(1-benzyloxy-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-acetamide (19). Final chromatography on a preparative HPLC gave a mixture of the desired product and the partially deprotected derivative having a free amino group. $R_t = 2.01$ min (Method C). Detected mass: 449.2 ($M+H^+$).

***cis*-6-(4-Amino-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (28)**



The title compound was prepared by stirring *cis*-[4-(1-Chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester (27) at room temperature in methanol/2 N

HCl (1:1). After complete conversion, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative HPLC. The obtained trifluoroacetate was converted to the corresponding hydrochloride by dissolving the compound in 2 N HCl and evaporation of the solvent. After dissolving the residue in
5 water and lyophilisation, the desired product (HCl-salt) was isolated as a colourless solid. $R_t = 0.75$ min (Method B). Detected mass: 259,2 ($M+H^+$).

General procedure A for the reductive amination reaction:

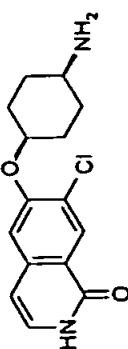
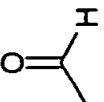
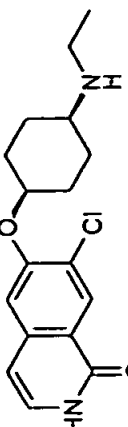
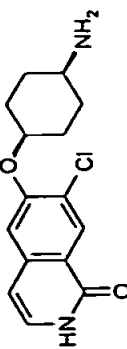
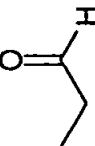
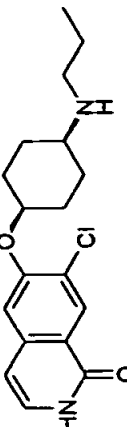
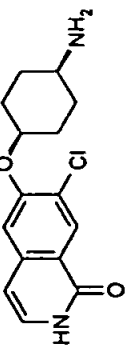
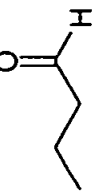
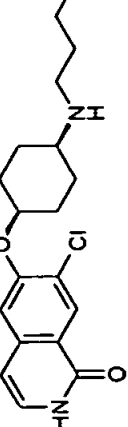
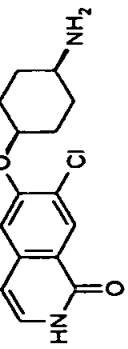
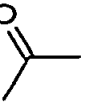
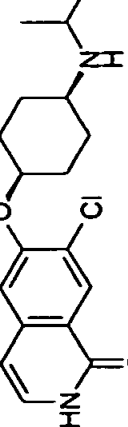
0.243 mmol of the amine building block (hydrochloride), 0.243 mmol of the aldehyde
10 and 0.365 mmol of triethyl amine were stirred in 3 ml of $HC(OMe)_3$ for 1 h at room temperature. The mixture is cooled to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.75 ml of a freshly prepared DMF solution containing 1.215 mmol of $NaHB(OAc)_3$ and 1.215 mmol of HOAc is added. Stirring is continued at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, the mixture is then allowed to warm to room temperature and left at room temperature over night. 0.5 ml of water was added and
15 the mixture was evaporated, dissolved in DMF and mono- and bis-alkylated products, if obtained, were purified by preparative HPLC. The purified products were dissolved in 1 ml of HCl in isopropanol (5-6M) and left over night at RT (cleaves BOC/tBu ester groups off some of the products). 2 ml of water were added and the solution is freeze-dried to yield the hydrochlorides of the products.

20

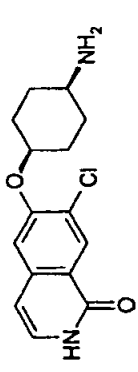
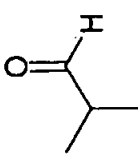
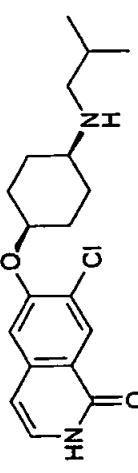
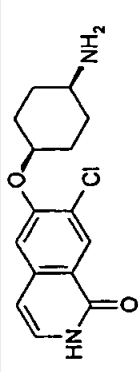
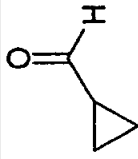
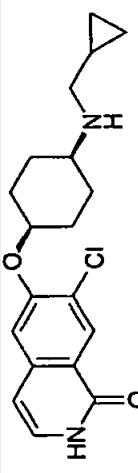
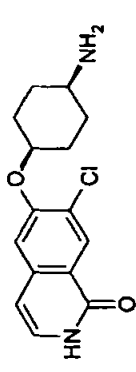
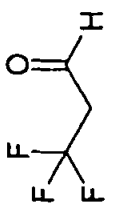
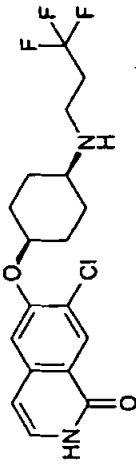
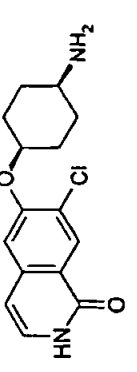
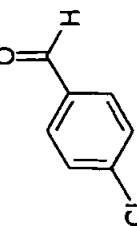
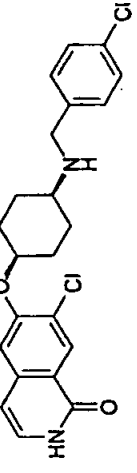
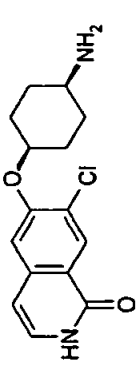
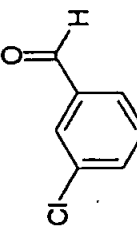
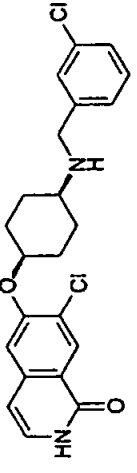
According to this procedure the following products were obtained as hydrochlorides from the mentioned amine and carbonyl component (Table 1)

25

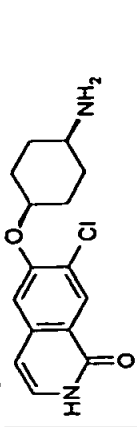
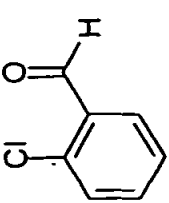
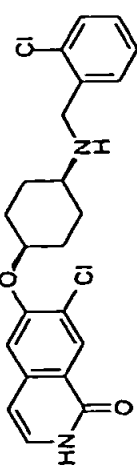
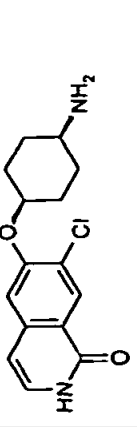
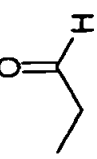
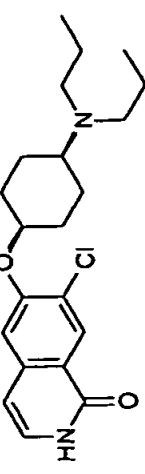
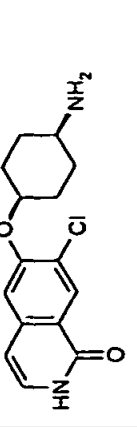
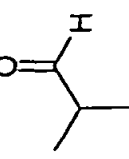
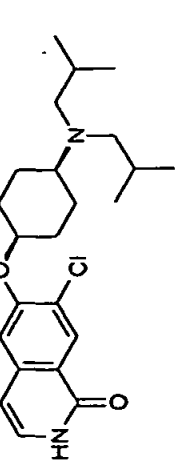
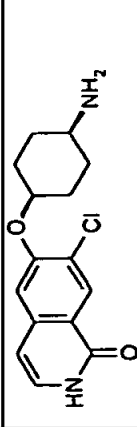
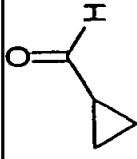
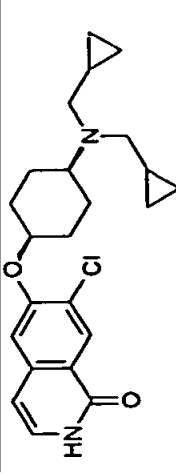
Table 1:

Example	Amine	Aldehyde / Ketone	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
29				321.2	0.99	A
30				335.2	1.08	A
31				349.2	1.18	A
32				335.2	1.07	A

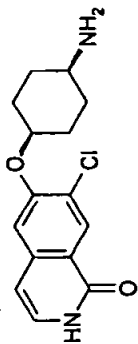
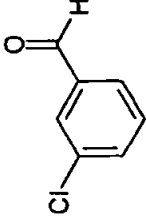
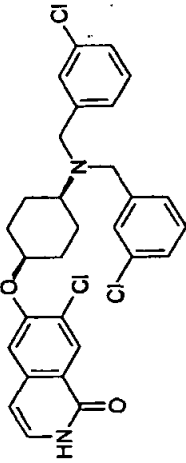
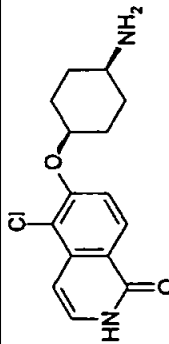
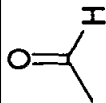
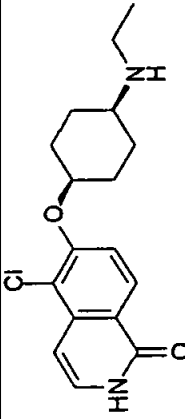
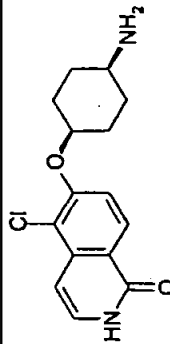
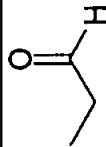
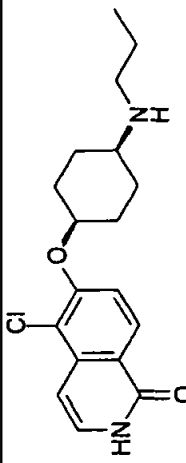
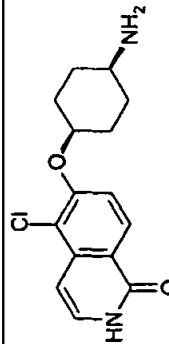
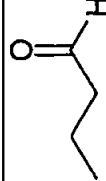
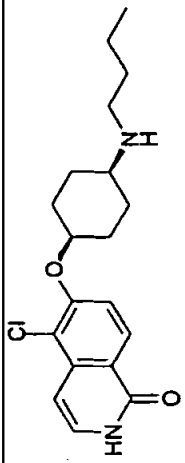
46

Example	Amine	Aldehyde / Ketone	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
33				349.2	1.16	A
34				347.2	1.11	A
35				389.1	1.17	A
36				417.1	1.25	B
37				417.1	1.25	B

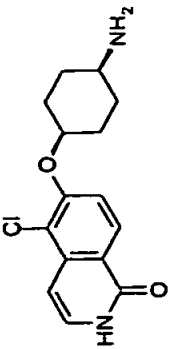
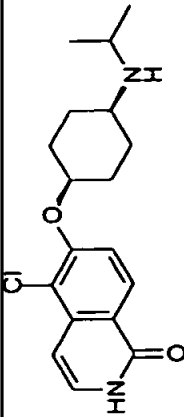
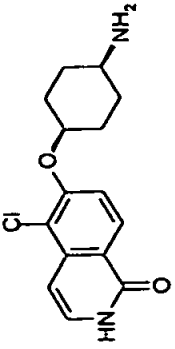
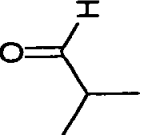
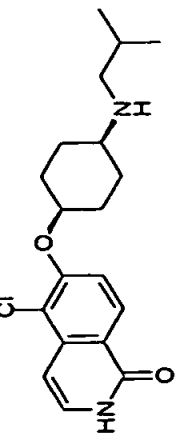
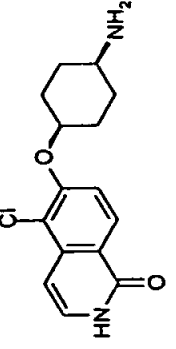
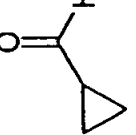
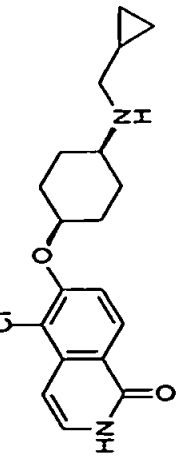
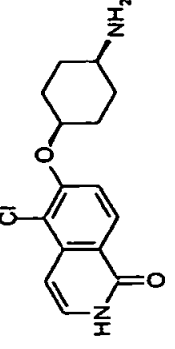
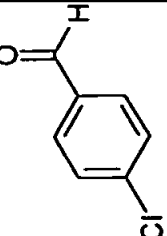
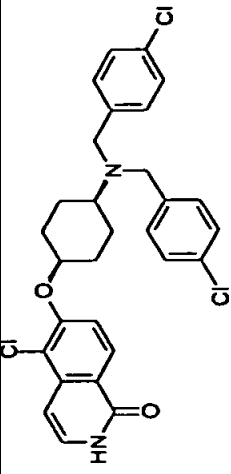
47

Example	Amine	Aldehyde / Ketone	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
38				417.1	1.29	B
39				377.2	1.26	A
40				405.2	1.40	A
41				401.2	1.28	A

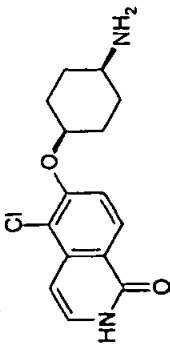
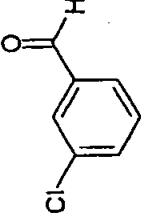
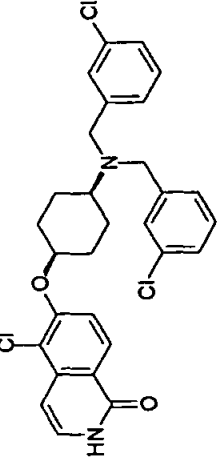
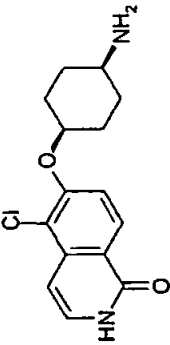
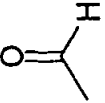
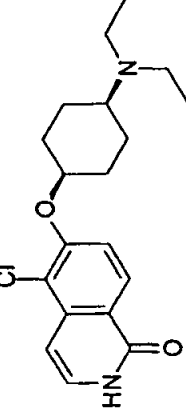
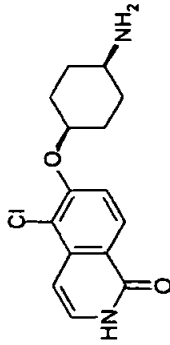
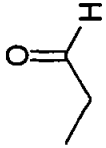
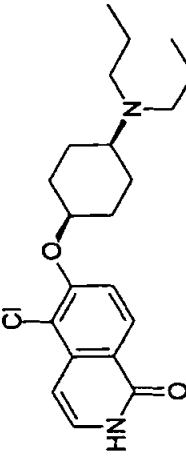
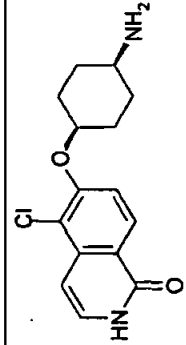
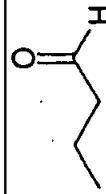
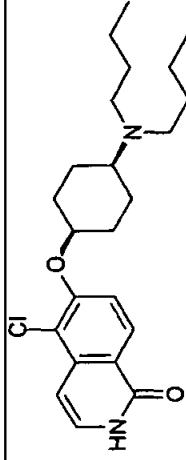
48

Example	Amine	Aldehyde / Ketone	Product	[M+H] ⁺	R _t [min]	Method
42				541.1	1.84	A
43				321.2	1.01	A
44				335.2	1.06	B
45				349.2	1.15	B

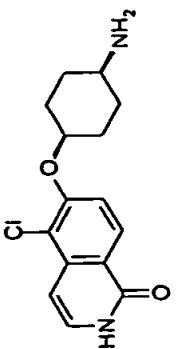
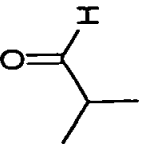
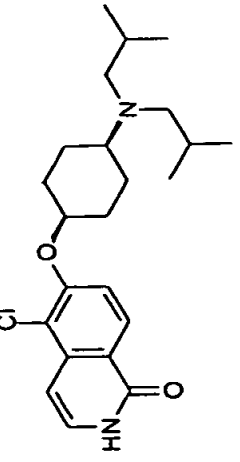
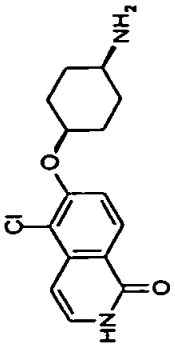
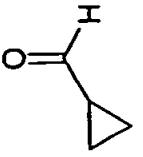
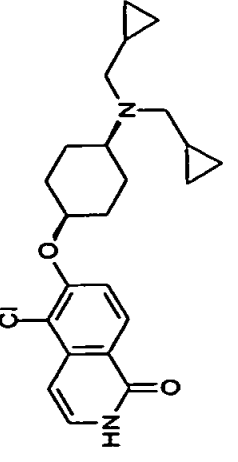
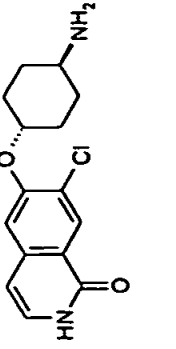
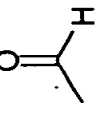
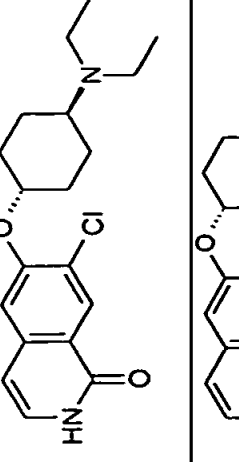
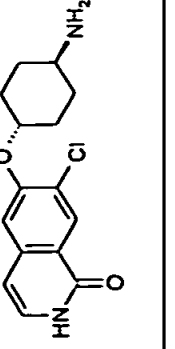
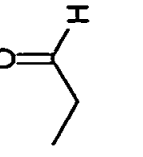
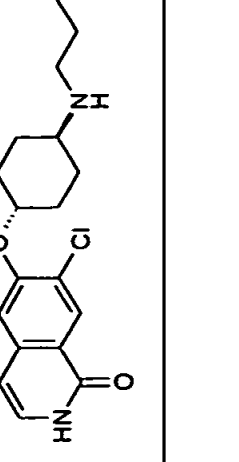
49

Example	Amine	Aldehyde / Ketone	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
46				335.2	1.08	B
47				349.2	1.15	B
48				347.2	1.05	B
49				541.1	1.83	A

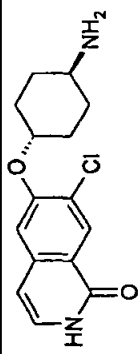
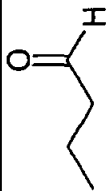
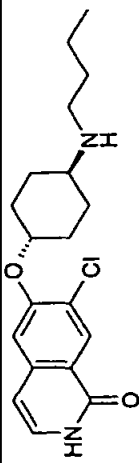
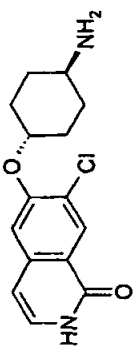
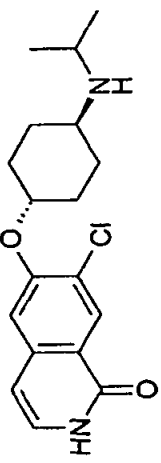
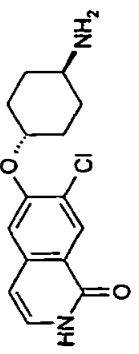
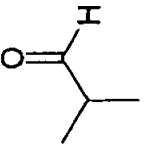
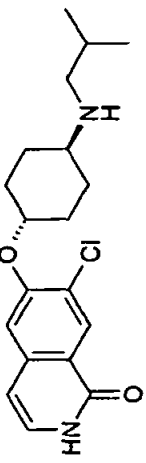
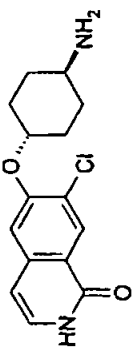
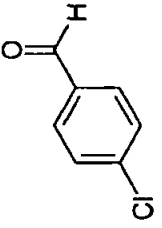
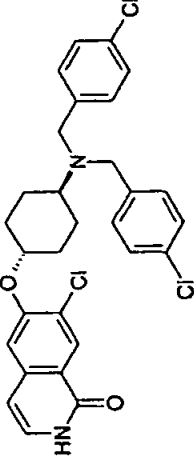
50

Example	Amine	Aldehyde / Ketone	Product	[M+H] ⁺	R _t [min]	Method
50				541.1	1.88	A
51				349.1	1.10	A
52				377.2	1.27	A
53				405.2	1.47	A

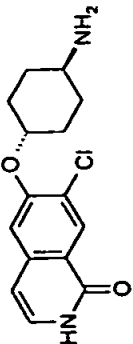
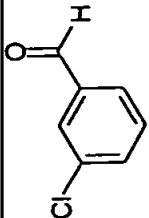
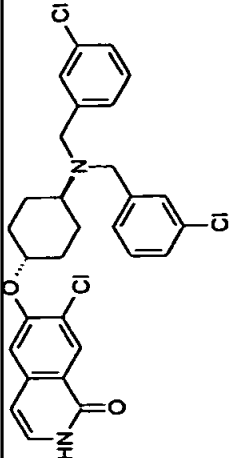
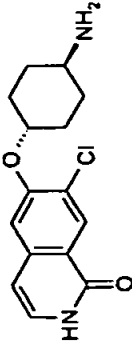
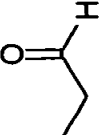
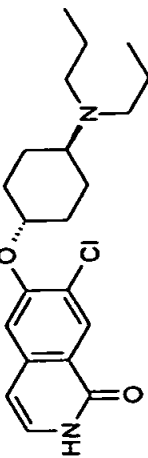
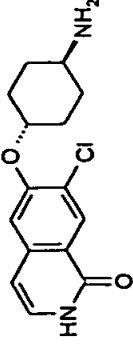
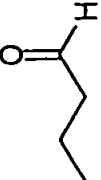
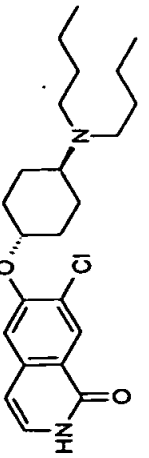
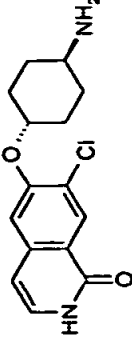
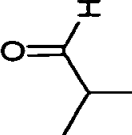
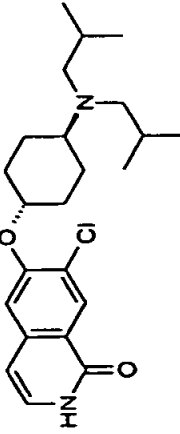
51

Example	Amine	Aldehyde / Ketone	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
54				405.2	1.45	A
55				401.2	1.31	A
56				349.2	1.10	B
57				335.2	1.12	A

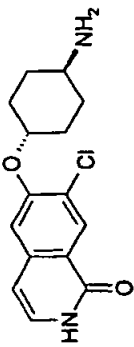
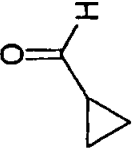
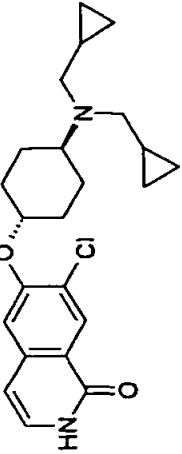
52

Example	Amine	Aldehyde / Ketone	Product	[M+H ⁺]	R _f / [min]	Method
58				349.2	1.24	B
59				335.2	1.11	B
60				349.2	1.22	B
61				541.1	1.86	A

53

Example	Amine	Aldehyde / Ketone	Product	[M+H] ⁺	R _t [min]	Method
62				541.1	1.89	A
63				377.2	1.28	A
64				405.2	1.50	A
65				405.2	1.40	A

54

Example	Amine	Aldehyde / Ketone	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
66				401.2	1.30	A

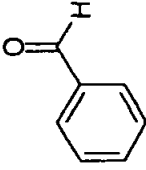
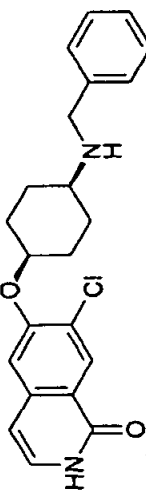
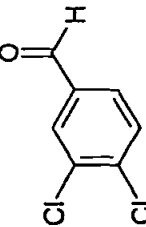
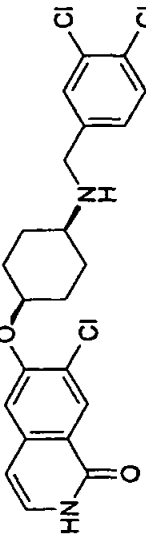
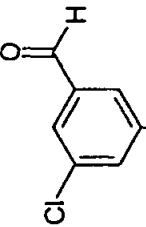
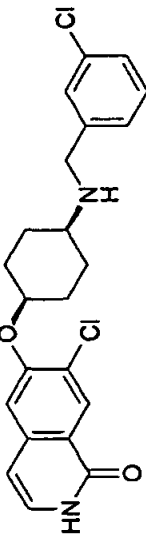
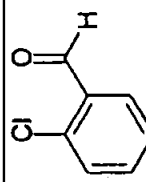
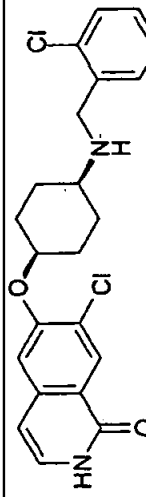
General procedure B for the reductive amination reaction:

150 mg (0.46 mmol) of 6-cis-(4-amino-cyclohexyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride (10) were dissolved in 10 ml of methanol. After addition of molecular sieves 4 A, 92.3 mg (0.57 mmol) of triethyl amine, 273.8 mg (4.56 mmol) of acetic acid
5 and 0.57 mmol of the corresponding aldehyde, a solution of 86.0 mg (1.37 mmol) of sodium cyanoboro hydride is added dropwise and the mixture is stirred at room temperature until complete conversion is achieved. In some cases it was necessary to heat the mixture to 70 °C to achieve complete conversion. For the isolation of the products the solution was filtered and the solvent was removed under reduced
10 pressure. The residue was dissolved in dichloromethane, washed with 1 N NaOH and sat. sodium chloride solution, dried with magnesium sulfate and evaporated. The mono- or bis alkylated products, if obtained, were purified by preparative HPLC or precipitated from methanolic HCl

The obtained trifluoroacetates were stirred in 2 N HCl/Methanol, evaporated, dissolved
15 in water and freeze dried to yield the desired products as hydrochlorides. Boc-protected products were deprotected during the evaporation of the HPLC-product fractions, which contained 0.1% TFA, or during the subsequent stirring in 2 N HCl/Methanol.

20 According to this procedure the following products were obtained as hydrochlorides from amine (10) and the mentioned aldehyde (Table 2)

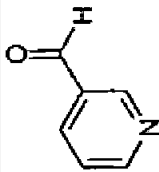
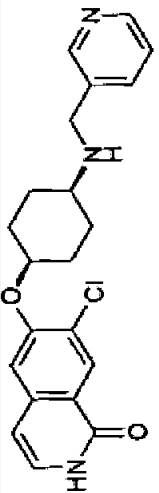
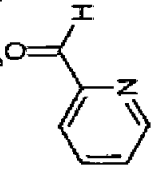
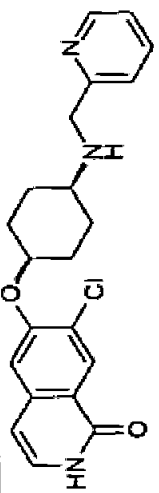
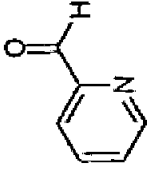
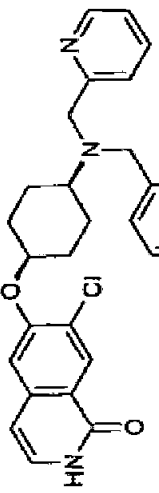
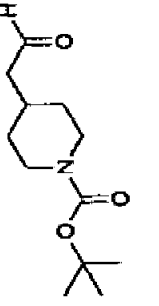
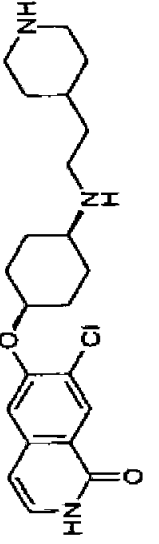
Table 2:

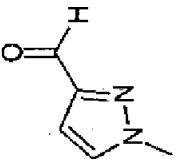
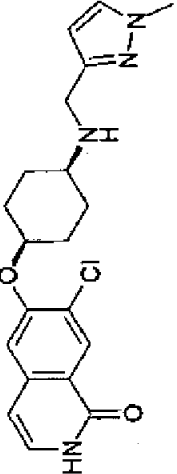
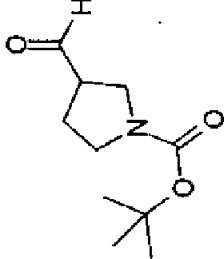
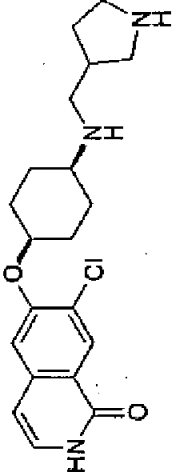
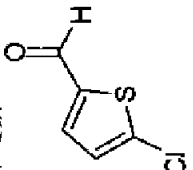
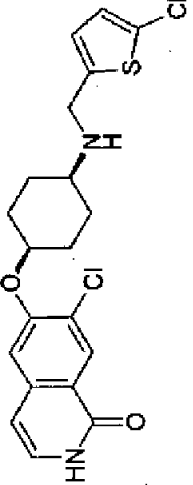
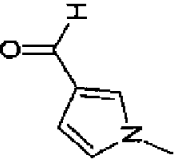
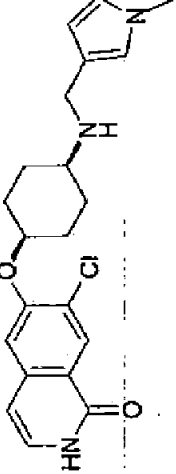
Example	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _t [min]	Method
67			383.2	1.12	B
68			451.1	1.30	B
69			451.1	1.33	B
70			451.1	1.28	B

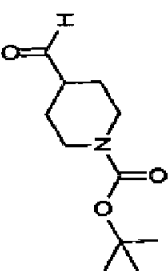
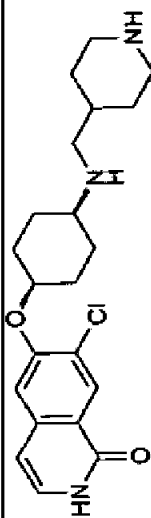
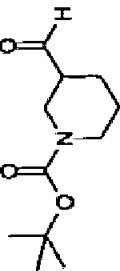
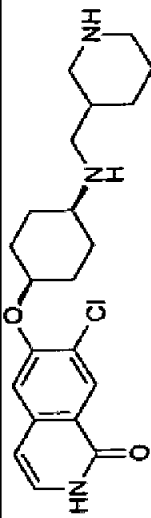
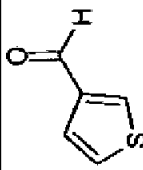
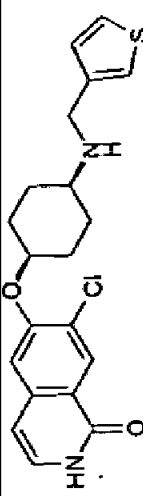
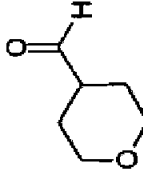
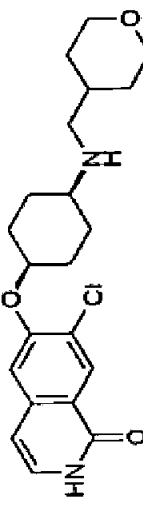
Example	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
71			451.1	1.30	B
72			384.2	0.85	B
73			397.2	1.23	B
74			413.2	1.18	B

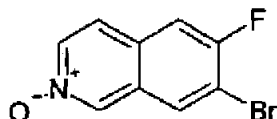
58

Example	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _f [min]	Method
75			451.1	1.30	B
76			461.1	1.09	B
77			433.2	1.36	B
78			451.1	1.33	B

Example	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _f [min]	Method
79			384.2	0.87	B
80			384.2	1.10	B
81			475.5	0.98	C
82			404.2	0.88	B

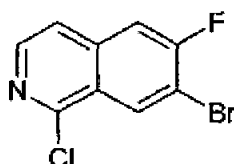
Example	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _f [min]	Method
83			387.2	0.97	B
84			376.2	0.84	B
85			423.1	1.21	B
86			386.2	1.11	B

Example	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _t [min]	Method
87			390.2	0.87	B
88			390.2	0.86	B
89			389.1	1.10	B
91			391.2	1.08	B

7-Bromo-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (93)

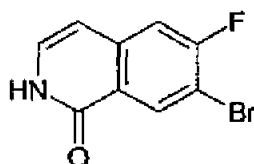
Starting from (92) the title compound was prepared following the method described for 7-chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (5). $R_t = 0.93$ min (Method C). Detected mass:

5 242.2/244.2 ($M+H^+$).

7-Bromo-1-chloro-6-fluoro-isoquinoline (94)

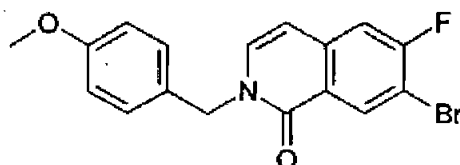
Starting from 7-bromo-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (93) the desired product was

10 synthesized according to the protocol described for 1,7-dichloro-6-fluoro-isoquinoline (6). $R_t = 1.70$ min (Method C). Detected mass: 260.0/262.0 ($M+H^+$).

7-Bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (95)

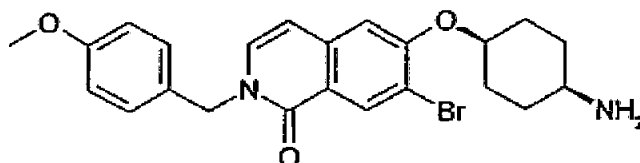
15 12.9 g (49.5 mmol) 7-bromo-1-chloro-6-fluoro-isoquinoline (94) were dissolved in 250 ml of acetic acid. After addition of 38.7 g (0.5 mol) of ammonium acetate, the solution is stirred at 100 °C. After 3 h, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was poured into water. The precipitate is filtered and dried to yield 9.91 g (83%) of the title compound. $R_t = 1.15$ min (Method C). Detected mass: 242.2/244.1

20 ($M+H^+$).

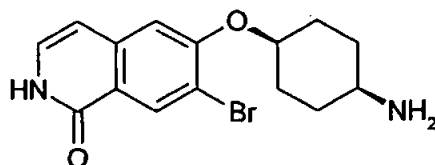
7-Bromo-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (96)

9.66 g (39.9 mmol) of 7-Bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (95) were dissolved in 180 ml of dimethyl acetamide and 1.92 g (48.0 mmol) of sodium hydride (60%) were added. After 1 h at room temperature a solution of 7.50 g (48.0 mmol) of 4-methoxybenzylchloride in 25 ml of dimethyl acetamide was added. The mixture was stirred at room temperature until complete conversion was achieved. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was taken up in saturated sodium bicarbonate solution and extracted three times with dichloromethane. The organic layers were dried with magnesium sulfate and evaporated to yield 16.8 g of a dark oil as crude product, which was stirred in methanol. Filtration of the precipitate gave 6.56 g of the title compound as a yellow solid. The mother liquor was evaporated and the residue purified by preparative HPLC to yield additional 2.62 g of the desired product. $R_t = 1.71$ min (Method C). Detected mass: 362.3/364.3 ($M+H^+$).

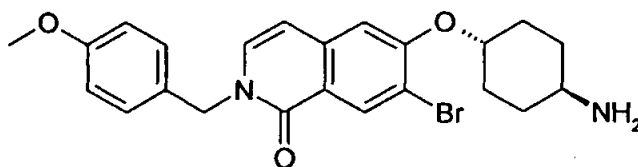
6-*cis*-(4-Amino-cyclohexyloxy)-7-bromo-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (97)



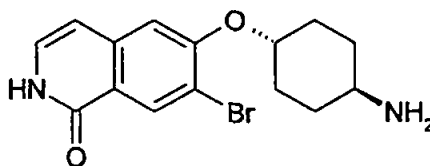
135 mg (0.625 mmol) of *cis*-(4-hydroxy-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester were dissolved in 2.5 ml of dimethyl acetamide and 30 mg (0.75 mmol) of sodium hydride (60%) were added. After stirring for 15 minutes at room temperature 181 mg (0.5 mmol) of 7-bromo-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (96) were added and stirring was continued. To achieve complete conversion, additional 30 mg of sodium hydride (60%) were added after 3 h. After stirring overnight 2 ml of acetic acid followed by 2 ml of 2 N HCl were added and the mixture was stirred at 50 °C until the deprotection of the Boc-group was complete. The solvent was removed under reduced pressure, the residue dissolved in saturated sodium bicarbonate solution and extracted three times with dichloromethane. The organic layers were dried with magnesium sulfate and evaporated. Final purification by preparative HPLC gave 83 mg of the product as trifluoroacetate. $R_t = 1.31$ min (Method B). Detected mass: 457.2/459.2 ($M+H^+$).

6-*cis*-(4-Amino-cyclohexyloxy)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-one (98)

62 mg (0.11 mmol) of 6-(4-amino-cyclohexyloxy)-7-bromo-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one trifluoroacetate (97) were dissolved in 2 ml of TFA and heated in a microwave oven at 140 °C for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in 2 N HCl and washed twice with dichloromethane. The combined organic layers were extracted with 2 N HCl and the combined aqueous solutions were evaporated. The residues were dissolved in water and freeze dried. Final purification by preparative HPLC gave 8 mg of the desired product as trifluoroacetate. $R_t = 0.86$ min (Method B). Detected mass: 337.1/339.1 ($M+H^+$).

6-*trans*-(4-Amino-cyclohexyloxy)-7-bromo-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-iso-quinolin-1-one (99)

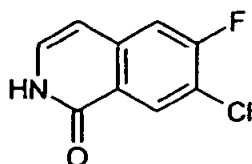
Starting with *trans*-(4-hydroxy-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester and 7-bromo-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (96) the title compound was synthesized following the protocol described for 6-*cis*-(4-amino-cyclohexyloxy)-7-bromo-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (97). $R_t = 1.34$ min (Method B). Detected mass: 457.2/459.2 ($M+H^+$).

6-*trans*-(4-Amino-cyclohexyloxy)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-one (100)

Starting from 6-*trans*-(4-amino-cyclohexyloxy)-7-bromo-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (99) the desired product was prepared by the method described for 6-

cis-(4-amino-cyclohexyloxy)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-one (98). The compound was isolated as trifluoroacetate. $R_t = 0.88$ min (Method B). Detected mass: 337.1/339.1 ($M+H^+$).

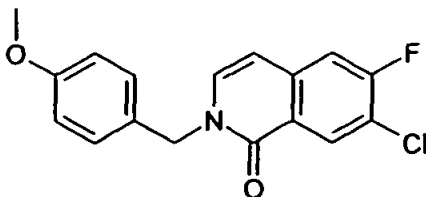
5 **7-Chloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (101)**



Starting from 1,7-dichloro-6-fluoro-isoquinoline (6) the title compound was prepared following the protocol described for 7-bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (95). $R_t = 1.11$ min (Method C). Detected mass: 198.2 ($M+H^+$).

10

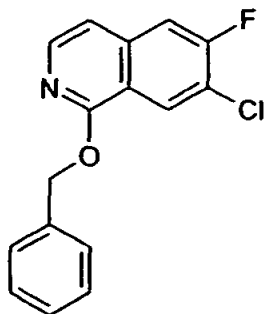
7-Chloro-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (102)



Starting from 7-chloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (101) the title compound was prepared following the protocol described for 7-bromo-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (96). $R_t = 1.66$ min (Method C). Detected mass: 318.3 ($M+H^+$).

15

1-Benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (103)



14.74 g (74.6 mmol) of 7-chloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (101) were dissolved in 150 ml of toluene. After addition of 30.86 g (111.9 mmol) of silver carbonate and 15.31 g (89.5 mmol) of benzyl bromide, the mixture was stirred at 80 °C for 3 h. After cooling

20

down to room temperature, the reaction mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with water, dried with magnesium sulfate and evaporated. Final purification by preparative HPLC gave 11.63 g of the title compound. $R_t = 2.51$ min (Method B). Detected mass:

5 288.1/290.1 ($M+H^+$).

General Procedure for the reaction of the arylchlorides 7-chloro-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (102) and 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (103) with grignard reagents under $Fe(acac)_3$ catalysis.

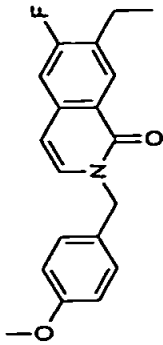
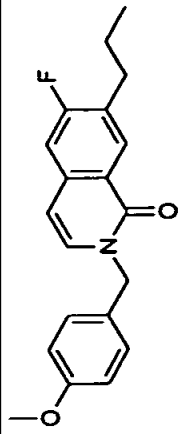
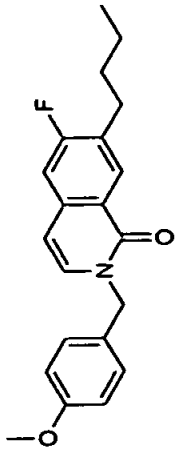
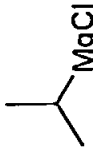
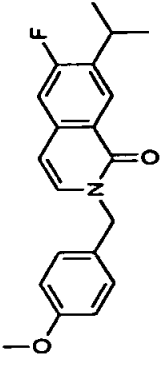
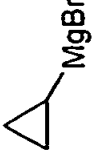
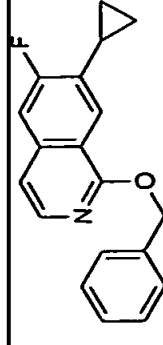
10 2 mmol of the respective arylchloride and 35.3 mg (0.1 mmol) of iron(III) acetylacetonate were dissolved in 24 ml of THF and 2 ml of NMP were added. At 0 °C 2.4 mmol of the grignard reagent were added via syringe under argon and the reaction was stirred at 0 °C for 10 minutes. To achieve complete conversion, in some cases another 0.6 mmol of the grignard reagent were added and stirring was continued for 10
15 minutes.

In the case of the N-PMB-protected compounds, the reaction was quenched by pouring into 1M HCl. The O-Benzyl protected analogs were quenched by pouring into saturated NH_4Cl -solution.

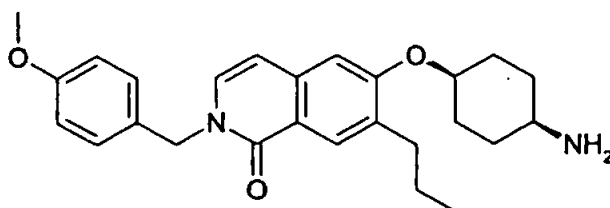
The mixture was evaporated and the residue was dissolved in dichloromethane and
20 washed with water. The organic layer was dried with Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Final purification by preparative HPLC gave the desired 7-alkylated derivatives.

According to this procedure the following products were obtained from the mentioned
25 arylchloride and Grignard reagent (Table 3)

Table 3

Example	Arylchloride	Grignard reagent	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
104	102			312.4	1.68	C
105	102			326.4	1.81	C
106	102			340.4	1.92	C
107	102			326.4	1.80	C
108	103			294.4	2.09	C

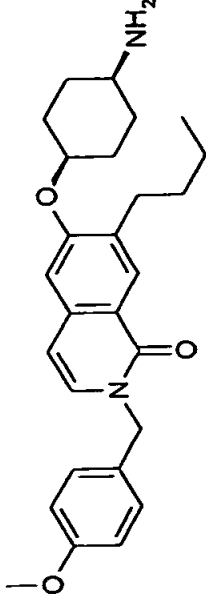
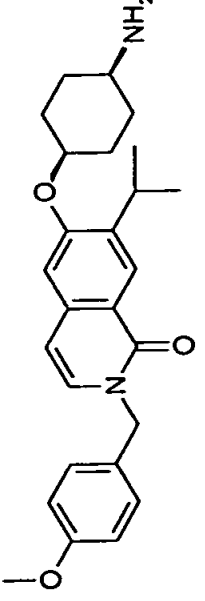
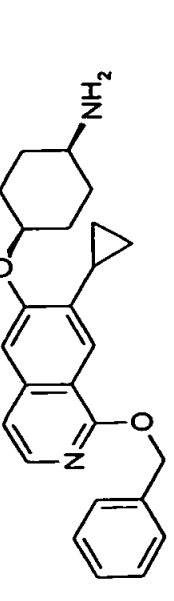
6-cis-(4-Amino-cyclohexyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-propyl-2H-isoquinolin-1-one (109)



58 mg (0.38 mmol) of cis 4-aminocyclohexanol hydrochloride were dissolved in 10 ml
5 of dimethyl acetamide. Under argon, 38 mg (0.96 mmol) of sodium hydride (60%) were
added and the reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. After addition
of a solution of 100 mg (0.31 mmol) of 6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-7-propyl-2H-
isoquinolin-1-one (**105**) the solution was stirred at 80 °C. To obtain complete
conversion, the same amounts of the 4-aminocyclohexanol hydrochloride and sodium
10 hydride were added twice and the temperature was increased to 110 °C. After
complete conversion, the solvent was removed under reduced pressure. The residue
was dissolved in dichloromethane and washed with water. The organic layer was dried
with magnesium sulfate and evaporated. After purification by preparative HPLC the
desired product was isolated as trifluoroacetate. $R_t = 1.14$ min (Method C). Detected
15 mass: 421.6 ($M+H^+$).

The following compounds were prepared as trifluoroacetates by the protocol described
for 6-cis-(4-Amino-cyclohexyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-propyl-2H-isoquinolin-1-one
(**109**) (Table 4):

Table 4

Example	Arylfluoride	Product	[M+H] ⁺	R _f [min]	Method
110	106		435.6	1.18	C
111	107		421.6	1.13	C
112	108		389.5	1.22	C

Deprotection of the N-PMB-protected isoquinolinones 109, 110 and 111

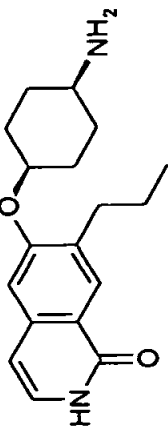
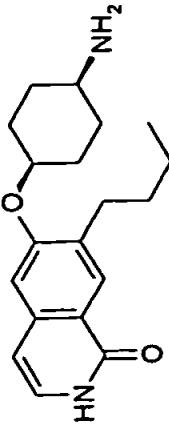
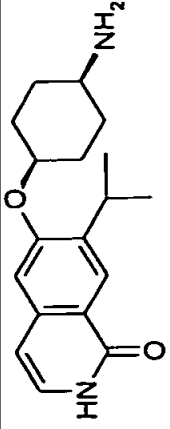
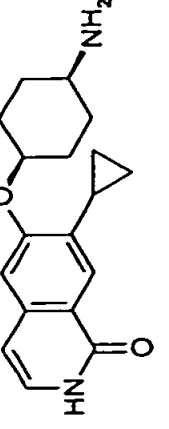
The protected starting compounds were heated in TFA in a microwave oven at 140 °C until complete conversion was observed. Evaporation of the solvent and purification by preparative HPLC gave the desired deprotected products as trifluoroacetates, which were dissolved in 2 N HCl and evaporated. After dissolving the residue in water and lyophilization, the compounds were isolated as HCl-salts.

Deprotection of the O-benzyl protected Isoquinolinone 112

4-(1-Benzyloxy-7-cyclopropyl-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexylamine (**112**) was stirred in 2 N HCl at room temperature until conversion is complete. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the crude product was purified by preparative HPLC, which gave the desired product as trifluoroacetate. The product was dissolved in 2 N HCl and the solvent was removed under reduced pressure. After dissolving the residue in water and lyophilization, the product was isolated as HCl-salt.

After deprotection of the compounds **109** to **112**, the following compounds were isolated as HCl salts (Table 5):

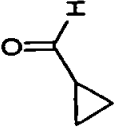
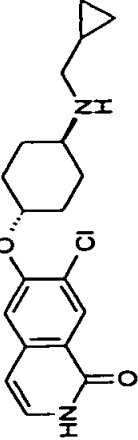
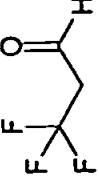
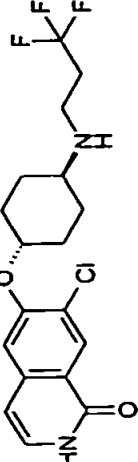
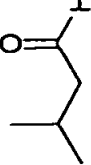
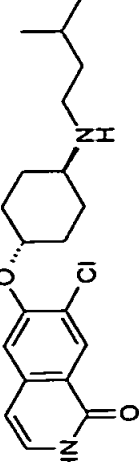
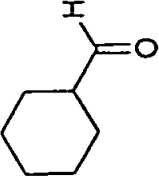
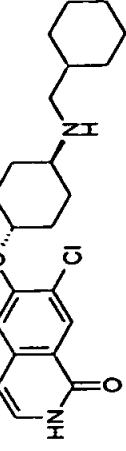
Table 5

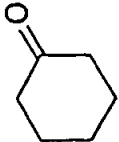
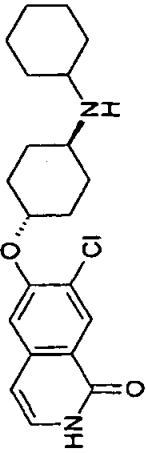
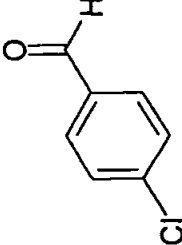
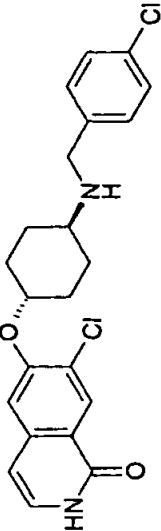
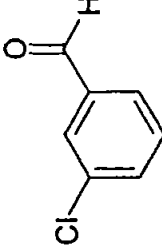
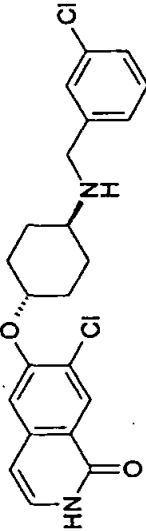
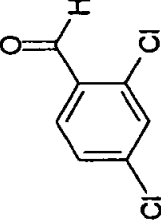
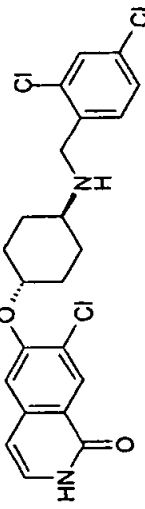
Example	Starting compound	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
113	109		301.4	0.89	C
114	110		315.4	0.93	C
115	111		301.4	0.86	C
116	112		299.4	0.82	C

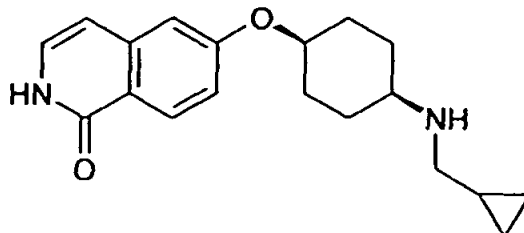
General procedure C for the reductive amination reaction:

- 82 mg (0.25 mmol) of 6-*trans*-(4-amino-cyclohexyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride (**14**) were dissolved in 3 ml of trimethoxy methane. 0.25 mmol of the corresponding aldehyde or ketone were added (dissolved in 0.2 ml of THF or as a solid) followed by 48 mg (0.375 mmol) of triethylamine. After 1 h at room temperature the solution was cooled to -10 °C and a solution of 265 mg (1.25 mmol) of sodium triacetoxy borohydride in 1.5 ml DMF was added, followed by 73.5 mg (1.225 mmol) of acetic acid. After 30 min at 0 °C, the solution was left at room temperature overnight. For workup, 0.5 ml of water were added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC. The obtained trifluoroacetates were dissolved in 1.0 ml of a 5-6 M HCl solution in isopropanol and left at room temperature overnight. After addition of 2.0 ml of water, the solutions were lyophilized yielding the desired products as HCl-salts.
- 15 The compounds listed in table 6 below were synthesized according to this method and obtained as HCl salt:

Table 6

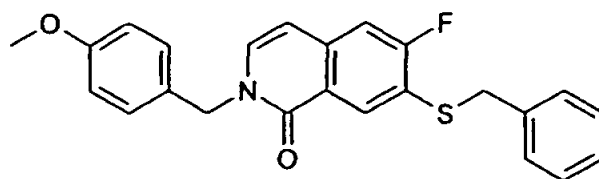
Example	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _t [min]	Method
117			347.1	1.11	A
118			389.1	1.13	A
119			363.1	1.26	A
120			389.1	1.34	A

Example	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _f [min]	Method
121			375.5	1.34	D
122			417.4	1.41	D
123			417.4	1.43	D
124			451.3	1.46	D

6-[cis-4-(Cyclopropylmethyl-amino)-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one (125)

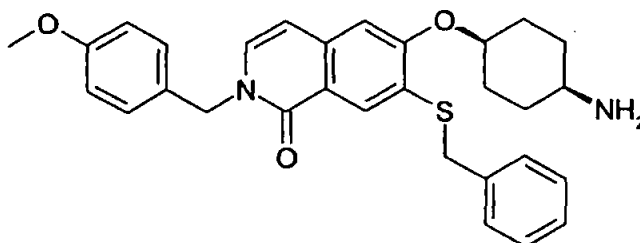
125 was obtained as hydrochloride using the previously described general method employing cyclopropane carbaldehyde and cis-6-(4-amino-cyclohexyloxy)-2H-

- 5 isoquinolin-1-one (28) as starting materials. $R_t = 1.04$ min (Method B). Detected mass: 313.2 ($M+H^+$).

7-Benzylsulfanyl-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (126)

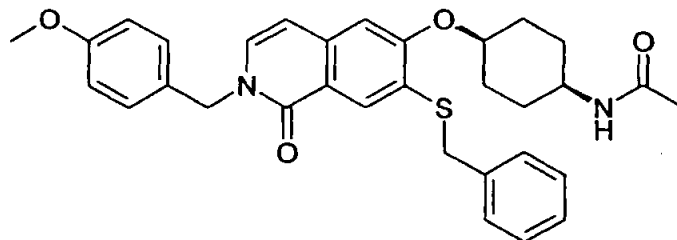
- 10 500 mg (1.38 mmol) of 7-bromo-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (96), 627.3 mg (1.52 mmol) of tributyltin benzylthiolate, 96.2 mg (1.66 mmol) of freshly dried potassium fluoride and 24.0 mg (0.041 mmol) of XANTPHOS were dissolved in 5 ml of NMP and stirred for 15 min at room temperature. After addition of 19.0 mg (0.021 mmol) of Pd_2dba_3 , the reaction mixture was stirred at 100 °C. To achieve complete
- 15 conversion, another 0.01 mmol of Pd_2dba_3 were added and stirring was continued at 100 °C. After 5 h the solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (10 ml) and treated with 5% KF-solution. The mixture was stirred vigorously for 15 minutes and filtered. The filtrate was separated and the organic phase was washed twice with water and once with saturated sodium chloride solution. After drying with
- 20 magnesium sulfate, the organic layer was evaporated and the crude product was purified by preparative HPLC. $R_t = 1.83$ min (Method C). Detected mass: 406.5 ($M+H^+$).

6-(4-Amino-*cis*-cyclohexyloxy)-7-benzylsulfanyl-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (127)



90 mg (0.59 mmol) of *cis* 4-amino-cyclohexanol hydrochloride were dissolved in 10 ml
 5 dimethyl acetamide and 59.3 mg (1.48 mmol) of sodium hydride (60%) were added.
 After stirring 30 minutes at room temperature, a solution of 200 mg (0.49 mmol) of 7-
 benzylsulfanyl-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (126) in 20 ml of
 dimethyl acetamide was added and the mixture was stirred at 80 °C for 1h, then at 130
 °C for 3 h. Another 1.2 equivalents of *cis* 4-amino-cyclohexanol hydrochloride and 2.5
 10 equivalents of sodium hydride were added and the temperature was increased to 160
 °C. After 8h the solution is cooled down to room temperature and the solvent is
 removed under reduced pressure. The residue is dissolved in dichloromethane,
 washed with water and dried with magnesium sulfate. After evaporation of the solvent
 and purification by preparative HPLC, the title compound was isolated as
 15 trifluoroacetate. $R_t = 1.18$ min (Method C). Detected mass: 501.6 ($M+H^+$).

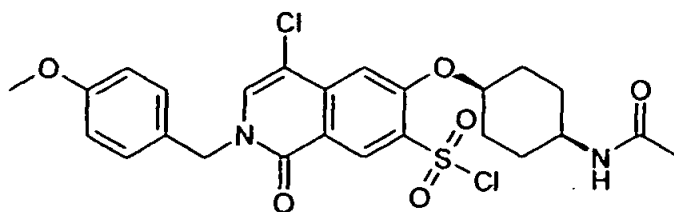
N-{4-[7-Benzylsulfanyl-2-(4-methoxy-benzyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy]-*cis*-cyclohexyl}-acetamide (128)



20 45 mg (0.073 mmol) of 6-(4-amino-*cis*-cyclohexyloxy)-7-benzylsulfanyl-2-(4-methoxy-
 benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (127) were dissolved in 5 ml of dichloromethane and
 14.8 mg (0.146 mmol) of triethylamine were added. At 0 °C, 6.9 mg (0.088 mmol) of
 acetylchloride were added and the solution was stirred at room temperature. After 2h,
 dichloromethane was added and the solution was washed with 2 N HCl and saturated

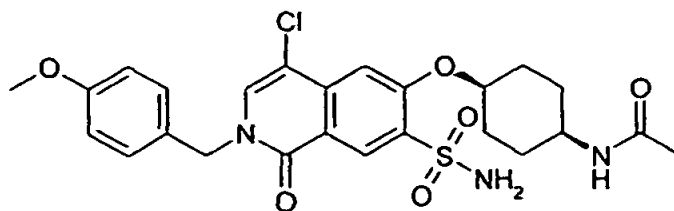
sodium bicarbonate solution. After drying with magnesium sulfate and evaporation of the solvent, the title compound was isolated as crude product, which was used without further purification. $R_t = 1.53$ min (Method C). Detected mass: 543.6 ($M+H^+$).

5 **6-(4-Acetylamino-*cis*-cyclohexyloxy)-4-chloro-2-(4-methoxy-benzyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-7-sulfonyl chloride (129)**



37 mg of N-[4-[7-benzylsulfonyl-2-(4-methoxy-benzyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy]-cyclohexyl]-acetamide (128, crude product) were dissolved in 5 ml of
 10 dichloromethane. At 0 °C, 16.4 mg (0.273 mmol) of acetic acid, 4.9 mg (0.273 mmol) of water and 273 μ l (0.273 mmol) of sulfuryl chloride (1 M in dichloromethane) were added. After 30 minutes, ethyl acetate was added and the solution was washed with sodium bicarbonate solution (2%), water and saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried with Na_2SO_4 and evaporated. The so obtained crude product
 15 was used without further purification. $R_t = 1.55$ min (Method C). Detected mass: 553.5 ($M+H^+$).

N-[4-[4-Chloro-2-(4-methoxy-benzyl)-1-oxo-7-sulfamoyl-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy]-*cis*-cyclohexyl]-acetamide (130)

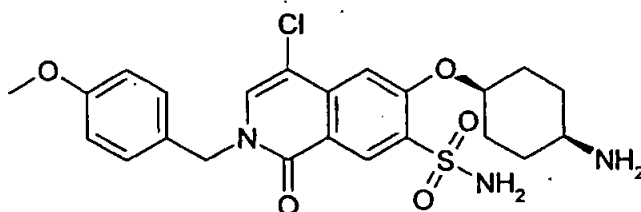


20

To a solution of 29 mg of 6-(4-acetylamino-*cis*-cyclohexyloxy)-4-chloro-2-(4-methoxy-benzyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-7-sulfonyl chloride (129, crude product) in 2 ml of THF 2 ml of 33% aqueous ammonia solution were added. After 1h at room temperature the solvent was removed under reduced pressure and the crude product

was used without further purification. $R_t = 1.22$ min (Method C). Detected mass: 534.5 ($M+H^+$).

6-(4-Amino-*cis*-cyclohexyloxy)-4-chloro-2-(4-methoxy-benzyl)-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-7-sulfonic acid amide (131)



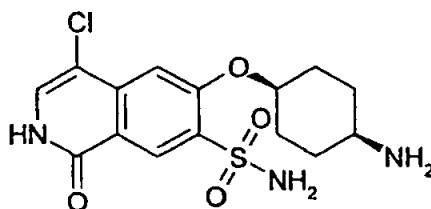
5

32 mg of N-{4-[4-chloro-2-(4-methoxy-benzyl)-1-oxo-7-sulfamoyl-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy]-*cis*-cyclohexyl}-acetamide (**130**, crude product) were dissolved in 5 ml of ethanol and 15 ml of 2 N HCl and heated for 2 h at 90 °C. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in 6 N HCl and heating at 90 °C was continued for 20h. After cooling down to room temperature, the aqueous solution was evaporated and the title compound was isolated as HCl-salt (crude product). $R_t = 1.00$ min (Method C). Detected mass: 492.5 ($M+H^+$).

10

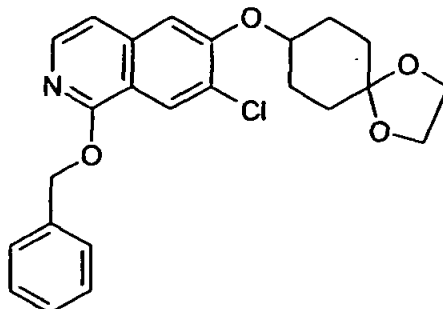
6-(4-Amino-*cis*-cyclohexyloxy)-4-chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinoline-7-sulfonic acid amide (132)

15

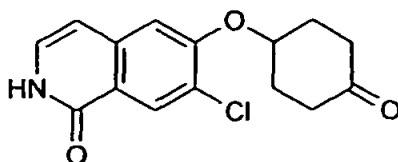


Crude **131** was dissolved in 15 ml of trifluoroacetic acid and heated for 3 h at 140 °C under microwave conditions. After evaporation of the solvent, the crude product was purified by preparative HPLC, which delivers the title compound as trifluoroacetate. $R_t = 0.90$ min (Method B). Detected mass: 372.3 ($M+H^+$).

20

1-Benzyloxy-7-chloro-6-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-isoquinoline (133)

1.26 g (8.34 mmol) of dioxo-spiro[4.5]decan-8-ol were dissolved in 50 ml of dimethyl acetamide and 695.2 mg (17.4 mmol) of sodium hydride (60%) were added. After stirring 30 minutes at room temperature a solution of 2.0 g (6.95 mmol) of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (103) in 50 ml of dimethyl acetamide was added and stirring was continued at room temperature. After 1 h the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with water. The organic layer was dried with magnesium sulfate and evaporated, which gave 3.30 g of the crude product, which was used without further purification. $R_t = 2.05$ min (Method C). Detected mass: 426.5 ($M+H^+$).

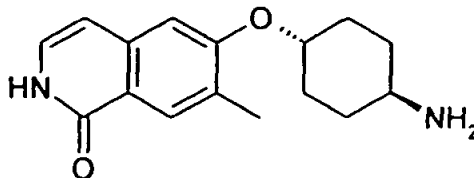
7-Chloro-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (134)

3.30 g of 1-benzyloxy-7-chloro-6-(1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-isoquinoline (133, crude product) were stirred in 30 ml of 6 N HCl/acetone (1:2) at room temperature. After 3 h the reaction mixture was poured on saturated sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried with magnesium sulfate and evaporated. The crude product was purified by preparative HPLC. $R_t = 1.34$ min (Method B). Detected mass: 292.0 ($M+H^+$).

Starting from 7-chloro-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (134), the following compounds were synthesized as hydrochlorides in analogy to the general procedure B for the reductive amination reactions (Table 7):

Table 7

Example	Amine	Product	Remark	[M+H ⁺]	R _t / [min]	Method
135			<i>cis</i> - and <i>trans</i> isomers separated by prep. HPLC; <i>cis</i> -isomer obtained in approx. 80% purity.	321.1	0.99	B
136			<i>cis</i> - and <i>trans</i> isomers separated by prep. HPLC; <i>cis</i> -isomer obtained in approx. 85% purity.	321.1	0.92	B

6-(trans-4-Amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (137)**a) 6-Fluoro-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one**

5

To a solution of 10.0 g (55.5 mmol) of 3-fluoro-4-methyl-cinnamic acid in 80 ml of acetone were subsequently added at 0 °C 6.74 g (66.6 mmol) of triethylamine in 10 ml of acetone followed by 7.83 g (72.2 mmol) of ethyl chloroformate. After stirring for 2 h at 0 to 5 °C a solution of 4.0 g (61.1 mmol) of sodium azide in 9.5 ml of water was added. After stirring for 1 additional h the reaction mixture was poured onto 200 ml of ice water and extracted twice with chloroform. The organic phase was dried over magnesium sulfate, 40 ml diphenylether were added and the chloroform was cautiously removed in vacuo. The residue was then added dropwise into 50 ml of diphenylether, which had been preheated to 245°C. After complete addition it was stirred further for 1 h at 230 – 250 °C. After cooling down to 150°C the reaction mixture was poured into 270 ml of heptane and after further cooling in an ice bath the precipitated product was filtered by suction and 4.1 g 6-fluoro-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one were obtained.

b) 6-Fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one

20

To a solution of 9.17 g (51.8 mmol) of 6-fluoro-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one in 80 ml of DMF were added 20.2 g (62.1 mmol) of cesium carbonate and then 8.92 g (56.9 mmol) of 4-methoxybenzylchloride. After stirring at room temperature for 90 minutes the reaction mixture was poured into 600 ml of water, stirred for 1 h, and then the precipitated product was isolated by suction. From the mother liquor additional product was isolated by chromatography with heptane / ethyl acetate (80:20). The combined products were recrystallized from ethyl acetate and 8.39 g 6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one were received.

25

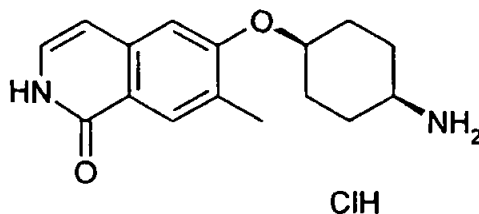
c) 6-(trans-4-Amino-cyclohexyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one

To a solution of 1.48 g (9.75 mmol) of trans-4-aminocyclohexanol hydrochloride in 20 ml of dimethylacetamide where added 1.95 g (48.77 mmol) of sodium hydride (60 %) and the mixture was stirred for 15 minutes. Subsequently 2.90 g (9.75 mmol) of 6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one in 30 ml of dimethylacetamide were added and the reaction mixture was heated to 80°C for 2 days. After cooling the mixture was poured into 300 ml of ice water and the precipitated crude product was purified by chromatography. First the remaining starting material was eluted with ethyl acetate / heptane (2:1) and finally the desired product was eluted by pure methanol giving 1.98 g 6-(trans-4-amino-cyclohexyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one.

d) 6-(trans-4-Amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride

2.64 g (6.7 mmol) of 6-(trans-4-amino-cyclohexyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one and 15.3 g (134.5 mmol) of trifluoroacetic acid were heated for 2 h in an microwave oven at 150°C. Then the excess trifluoroacetic acid was distilled off in vacuo and the residue was diluted with 130 ml of 1 M hydrochloric acid. The aqueous phase was washed with methylene chloride 3 times and then it was freeze dried to give a hydrochloride, which was recrystallized from isopropanol. This furnished 1.1 g 6-(trans-4-amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (137) as hydrochloride. $R_t = 0.92$ min (Method B). Detected mass: 273.22 ($M+H^+$).

6-(cis-4-Amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (138)



a) cis-4-Aminocyclohexanol hydrochloride

To a solution of 30.0 g (0.265 mol) of cyclohexanone oxime in 300 ml of methylene chloride and 38 ml of ethanol was slowly added at 0 °C 34.5 g (0.318 mol) of tert.-butyl-hypochlorite. The resulting dark blue solution was cooled to -20°C and then 31.9 g (0.398 mol) of 1,3-cyclohexadiene were added and the mixture was stored in a freezer at 5°C for 2 days until the blue color had disappeared. The reaction mixture was concentrated to 50% of its volume and then 600 ml of diethyl ether were slowly added. After stirring overnight the resulting precipitate was isolated by suction to yield 29.0 g of 2-oxa-3-aza-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene hydrochloride. 5.0 g (0.045 mol) of this material were hydrogenated with 3.0 g (0.013 mol) platinum oxide at 2 bar hydrogen pressure. After 7 h the catalyst was filtered off and a solution of 20 ml 4 M hydrochloric acid in dioxane was added. After evaporation the residue was recrystallized from 30 ml isopropanol giving 3.1 g of cis-4-aminocyclohexanol hydrochloride.

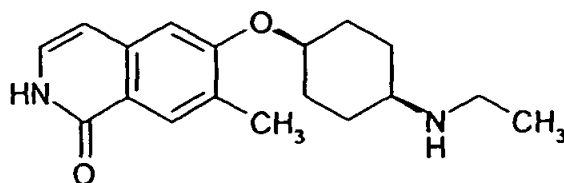
b) 6-(cis-4-Aminocyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride

15

From 2.55 g (16.8 mmol) of cis-4-aminocyclohexanol hydrochloride and 5.0 g (16.8 mmol) of 6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (137, step b) were prepared 0.98 g of 6-(cis-4-amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride as described in example 137 steps c and d.

20 $R_t = 0.99$ min (Method B). Detected mass: 273.18 ($M+H^+$).

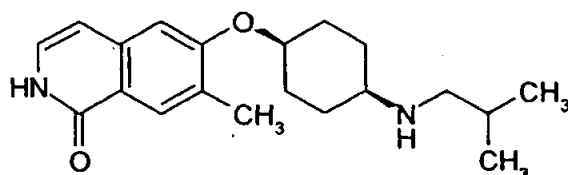
6-(cis-4-Ethylamino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (139)



25 0.2 g (0.65 mmol) of 6-(cis-4-amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride (138), 69 mg (0.68 mmol) of triethylamine and 35 mg (0.78 mmol) of acetaldehyde were stirred in 13 ml of dry methanol for 4 h at 5°C. After addition of 37 mg (0.97 mol) of sodium borohydride the mixture was stirred overnight at room temperature. Since incomplete conversion of the starting amine was observed the

same amounts of acetaldehyde and sodium borohydride were added again sequentially within 2 h. After further stirring for 2 hours the reaction mixture was acidified with concentrated hydrochloric acid and the methanol was evaporated. The aqueous residue was washed with ethyl acetate and then saturated with potassium carbonate and extracted with methylene chloride to give 145 mg of 6-(cis-4-ethylamino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (**139**). $R_t = 0.89$ min (Method A). Detected mass: 301.20 ($M+H^+$).

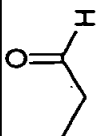
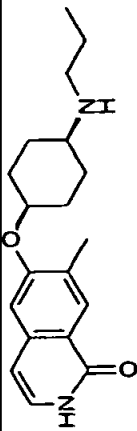
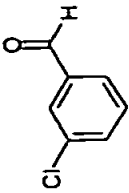
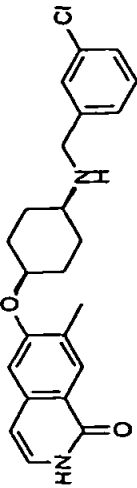
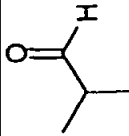
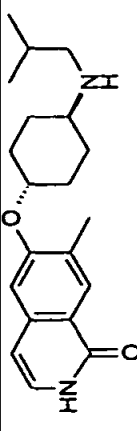
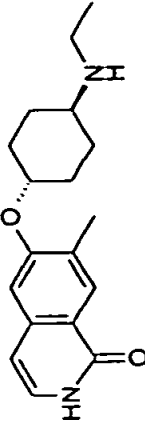
6-(cis-4-Isobutylamino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (140)

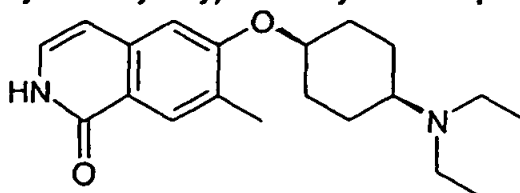


From 0.2 (0.65 mmol) of 6-(cis-4-amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride (**138**) and isobutyraldehyde were obtained analogous to example **139** 151 mg of 6-(4-isobutylamino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one. $R_t = 1.10$ min (Method A). Detected mass: 329.20 ($M+H^+$).

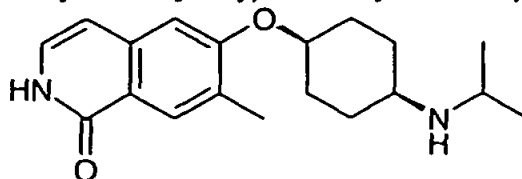
Analogous to examples **139** and **140** the following compounds were prepared from the respective amines and aldehyde (Table 8).

Table 8

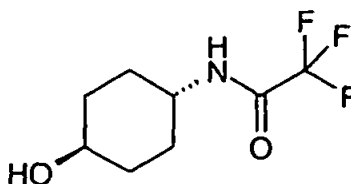
Example	Amine	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
141	138			315.22	0.96	A
142	138			397.12/ 399.15	1.22	B
143	137			329.16	1.14	B
144	137			301.15	1.00	B

6-(cis-4-Diethylamino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (146)

A reaction mixture consisting of 150 mg (0.49 mmol) 6-(cis-4-amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride (example 138), 38 mg (0.63 mmol) of acetic acid, 43 mg (0.97 mmol) of acetaldehyde, molecular sieves and 515 mg (2.4 mmol) of sodium triacetoxy borohydride in 5 ml of methylene chloride was stirred overnight. The reaction mixture was added to 10 ml of 1 M sodium hydroxide solution and extracted twice with a mixture of methylene chloride and isopropanol. After drying and evaporation 122 mg of 6-(cis-4-diethylamino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (146) were obtained. $R_t = 0.99$ min (Method B). Detected mass: 329.17 ($M+H^+$).

6-(cis-4-Isopropylamino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (147)

Analogous to example 146 121 mg of 6-(cis-4-isopropylamino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (147) were obtained from 150 mg (0.49 mmol) of 6-(cis-4-amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride (138) by reaction with acetone. $R_t = 1.07$ min (Method B). Detected mass: 315.13 ($M+H^+$).

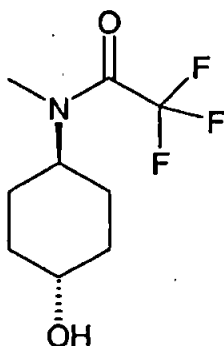
2,2,2-Trifluoro-N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-acetamide (148)

25 g of trans-4-aminocyclohexanol hydrochloride were suspended in 250 mL of dry dioxane and 30 mL of sodium methylate solution (30% in methanol, 1 equivalent) were added. 39.3 mL of ethyl trifluoroacetate were added and the reaction mixture was allowed to stir until the reaction was complete. The reaction mixture was evaporated,

taken up in 50 mL of 0.1 N HCl and extracted several times with dichloromethane:isopropanol 3:1. The combined organic layer was extracted once with 0.1 N HCl and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness to yield 29.0 g of **148**. $R_t = 0.69$ min (Method C). Detected mass: 212.2 ($M+H^+$).

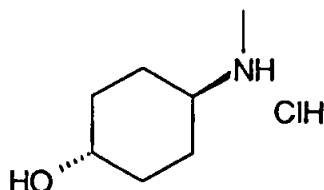
5

2,2,2-Trifluoro-N-(4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-acetamide (149)



5 g of 2,2,2-trifluoro-N-(4-hydroxy-cyclohexyl)-acetamide (**148**) were dissolved in 25 mL of dimethyl acetamide, 625 mg of 95% sodium hydride were added and the reaction mixture was cooled to 0°C. 1.64 mL of iodomethane were added slowly and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. Upon completion, the reaction mixture was poured into water, extracted three times with methyl tert. butyl ether and the combined organic layer was extracted once with brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was taken up in water and lyophilized to remove remainders of dimethyl acetamide to yield 4.0 g of product. $R_t = 0.95$ min (Method C). Detected mass: 226.2 ($M+H^+$).

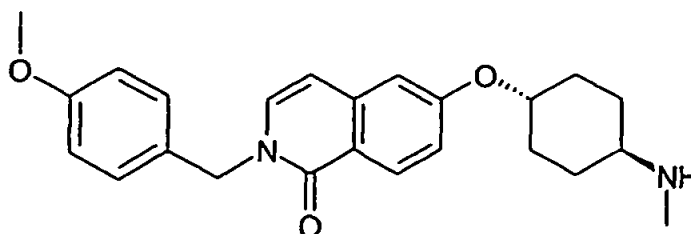
trans-4-Methylamino-cyclohexanol (150)



20 2g of 2,2,2-trifluoro-N-(4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-acetamide (**149**) were suspended in 10 mL of 1N HCl and heated in a microwave at 150° until conversion was complete. The resulting solution was lyophilized and the residue was taken up in

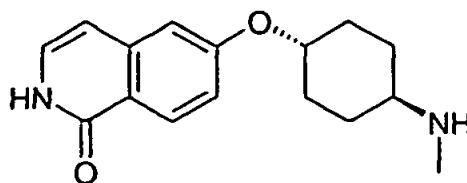
water and lyophilized again, twice to yield 1.45 g of 4-methylamino-cyclohexanol (150). $R_t = 0.13$ min (Method C). Detected mass: 130.3 ($M+H^+$).

5 **2-(trans-4-Methoxy-benzyl)-6-(4-methylamino-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (151)**



630 mg of sodium hydride (95%) were suspended in 40 mL of dimethyl acetamide. 1.45 g of 4-methylamino-cyclohexanol (150), dissolved in 40 mL of dimethyl acetamide, were added dropwise and 15 min. later 2.48 g of 6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (177), dissolved in another 40 mL of dimethyl acetamide, were added. The reaction mixture was stirred at 80 °C until the reaction was complete. The mixture was poured into an ice-water mixture, extracted three times with methyl-tert.-butyl ether and the combined organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated. Water was added and the crude product was subjected to lyophilization to remove remainders of dimethyl acetamide. The obtained product is sufficiently pure for further conversion. $R_t = 1.24$ min (Method B), detected mass: 393.2 ($M+H^+$).

6-(trans-4-Methylamino-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (152)



20

2.46 g of 2-(4-methoxy-benzyl)-6-(4-methylamino-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (151) were dissolved in 15 mL of TFA and heated in a microwave oven at 150 °C for 2 h. Methanol was added and the reaction mixture was evaporated. The solution was taken up in 1N HCl and extracted three times with dichloromethane. The combined

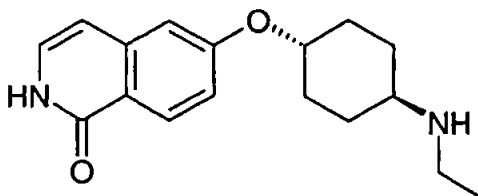
25

dichloromethane layers were extracted with 1N HCl twice and the combined HCl layers were lyophilized, the residue was taken up in water and lyophilized again to yield 1.31 g of 6-(4-methylamino-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (**152**) as hydrochloride. $R_t = 0.81$ min (Method B). Detected mass: 273.2 ($M+H^+$).

5

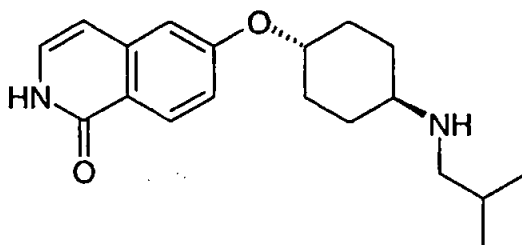
The following two products were obtained as hydrochlorides by the same reaction sequence described for the synthesis of **152**, using appropriate alkyl halides for the alkylation of **148**.

10 **6-(trans-4-Ethylamino-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (**153**)**



$R_t = 0.85$ min (Method B). Detected mass: 287.1 ($M+H^+$).

6-(trans-4-Isopropylamino-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (154**)**



15

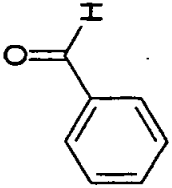
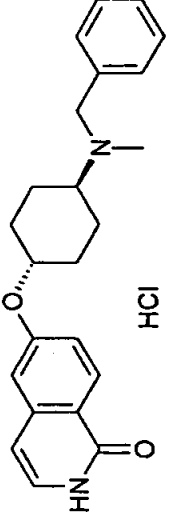
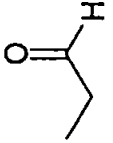
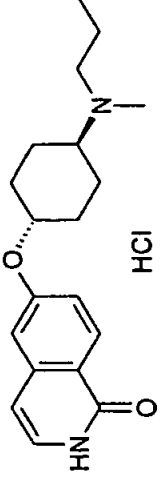
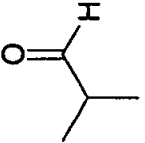
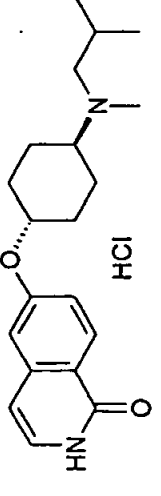
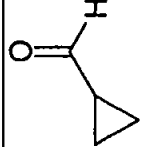
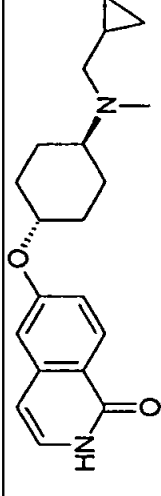
$R_t = 1.16$ min (Method B). Detected mass: 315.2 ($M+H^+$).

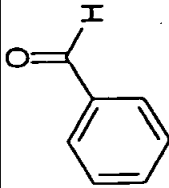
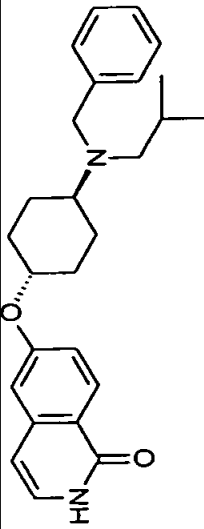
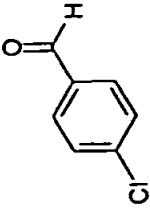
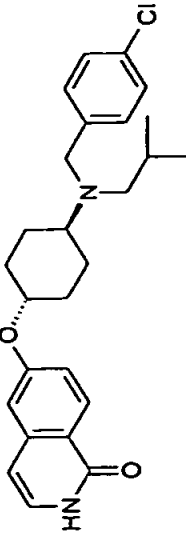
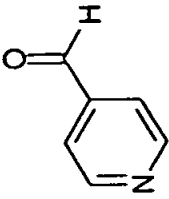
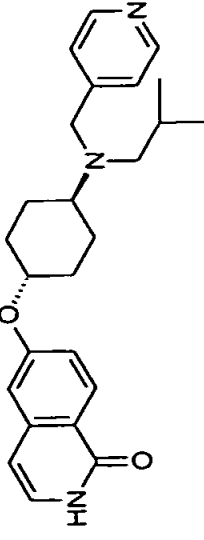
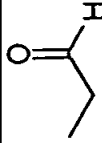
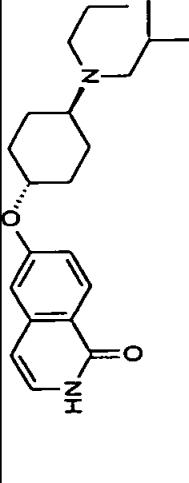
General procedure D for the reductive amination reaction:

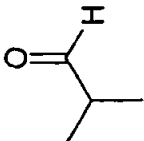
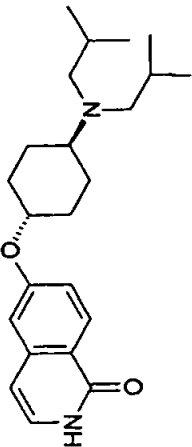
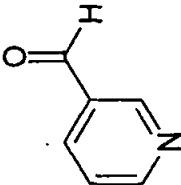
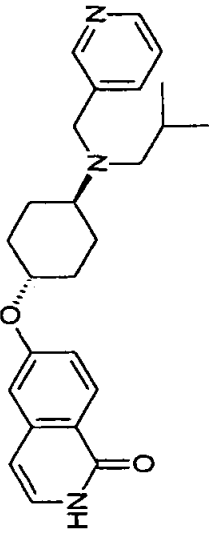
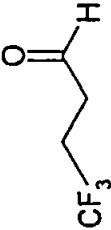
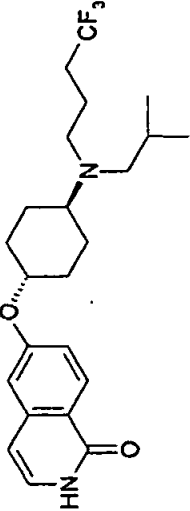
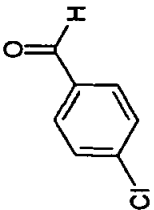
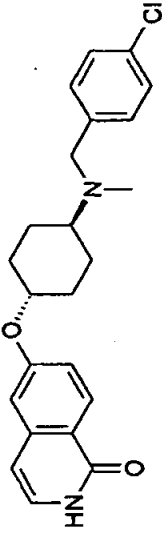
250 mg of **153** (or of another monosubstituted isoquinolonone-amine) are dissolved in 8 mL of dichloromethane and 6 mL of DMF. 3 eq. of aldehyde, 1.3 eq. of acetic acid,
5 300 mg of molecular sieves and 3 eq. of sodium triacetoxy borohydride are added. The reaction mixture is stirred for 16 h at 55 °C. The mixture is poured into 5 mL of 1N NaOH and 25 mL of dichloromethane and 10 mL of isopropanol are added. The organic layer is separated and the aqueous layer is extracted three times with isopropanol:dichloromethane 1:3. The combined organic layer is evaporated to
10 dryness and the residue is purified by HPLC and eventually converted into the corresponding HCl salts by addition of 2N HCl and subsequent lyophilization.

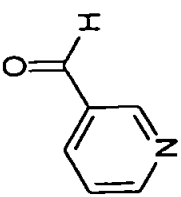
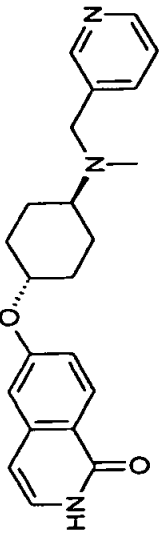
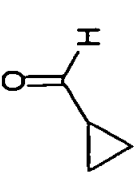
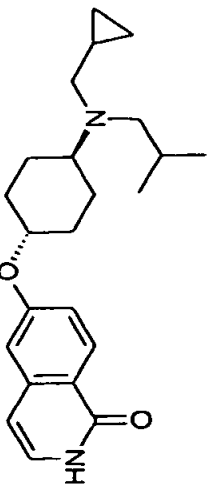
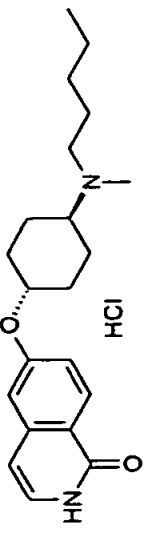
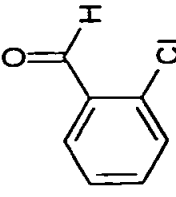
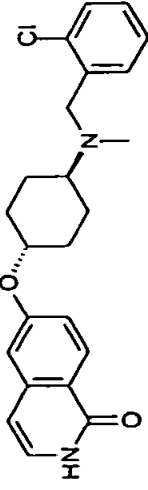
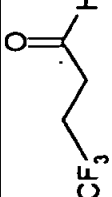
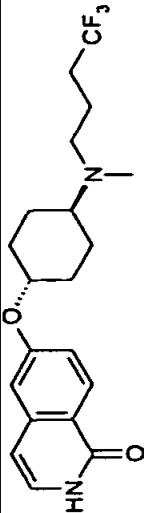
The following compounds were prepared according to this procedure and obtained as free base or hydrochlorides (Table 9)

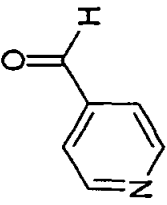
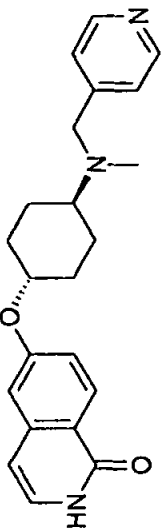
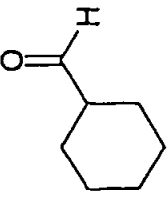
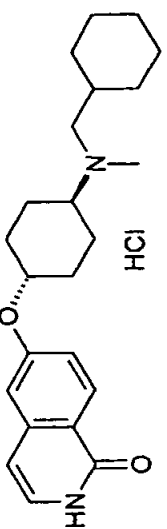
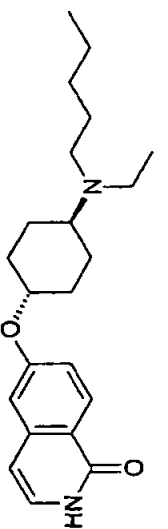
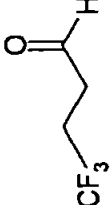
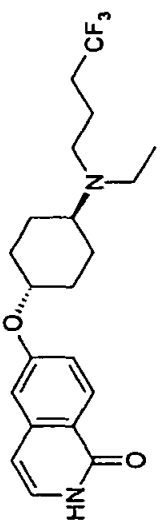
Table 9

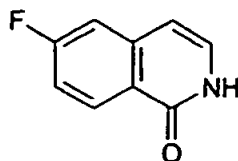
Example	Isoquinolinone	Aldehyde	Product	[M+H ⁺]	R _t [min]	Method
155	152			363.2	1.14	A
156	152			315.2	1.02	D
157	152			329.2	1.05	D
158	152			327.2	1.00	D

Example	Isoquinolinone	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _f [min]	Method
159	154			405.1	1.25	A
160	154			439.3	1.51	A
161	154			406.2	1.08	A
162	154			357.2	1.10	B

Example	Isoquinolinone	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _f [min]	Method
163	154			371.2	1.15	B
164	154			406.3	0.94	A
165	154			425.2	1.26	B
166	152			397.1	1.21	E

Example	Isoquinolinone	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _t / [min]	Method
167	152			364.2	0.77	E
168	154			369.1	1.10	B
169	152			343.2	1.20	B
170	152			397.2	1.16	B
171	152			383.1	1.09	B

Example	Isoquinolinone	Aldehyde	Product	[M+H] ⁺	R _t [min]	Method
172	152			364.1	0.73	B
173	152		 HCl	369.2	1.21	B
174	153			357.2	1.18	B
175	153			397.1	1.14	B

6-Fluoro-isoquinolinone (176)

4.8 mL (90.3 mmol, 1.5 eq.) of thionyl chloride was added portionwise to a solution of 10 g (60.2 mmol) of 3-fluoro cinnamic acid in 44 ml of chloroform and 1 ml of DMF.

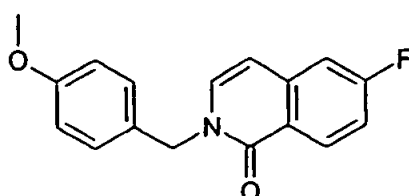
- 5 The reaction was heated to reflux for 2.5 h. Then the solvents were distilled to to yield 11.4 g of the raw acid chloride, which was used without any further purification.

- The acid chloride was dissolved in 45 mL of acetone. At 0 °C 8.03 g of NaN₃ (123.5 mmol, 2 eq.) were added portionwise. Then 41 mL of water were added while the temperature was kept below 5 °C. The reaction was stirred for another 1.5 h. Then 55 ml of chloroform were added. The mixture was extracted with 80 mL of water followed by 40 mL of brine. After drying over Na₂SO₄ and filtration 14 mL of diphenyl ether were added and most of the chloroform was removed in vacuo (without heating). A total removal of the chloroform should be avoided.

15

- The solution containing the azide, diphenyl ether and the remaining chloroform was added dropwise at 260 °C within 15 minutes to a solution of 10 mL of tributyl amine in 97 ml of diphenyl ether. A vigorous reaction can be observed during the addition. The reaction was stirred for another 20 minutes at 260 °C. After cooling to room temperature 270 mL of n-heptane were added. The precipitated product was filtered off and washed with ether to yield 5.65 g of the title compound. MS (DCI) Detected mass: 164.0 (M+H⁺).

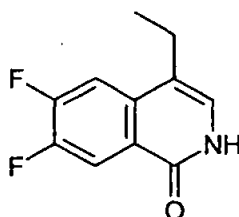
20

6-Fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (177)

25

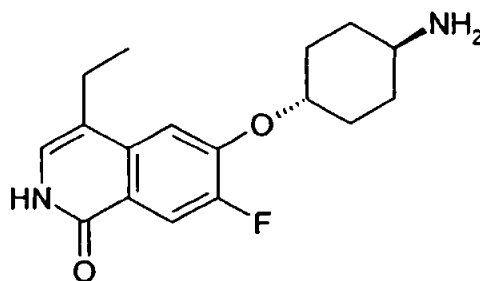
169 μ L of p-methoxybenzylchloride (1.24 mmol, 1.1 eq) were added to a suspension of 200 mg of 6-fluoro-isoquinolinone (**176**) (1.13 mmol) and 368 mg of Cs_2CO_3 (1.36 mmol, 1.2 eq) in 3 mL of DMF. The mixture was stirred for 2 h and then poured on ice. The precipitate was filtered, washed with water and dried to yield 300 mg of the title compound. LCMS Method B, retention time 1.76 min, detected mass 284.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-Ethyl-6,7-difluoro-2H-isoquinolin-1-one (178**)**



4-Ethyl-6,7-difluoro-2H-isoquinolin-1-one (**178**) was obtained by the same method described for the synthesis of **176**, using (3,4-difluoro-phenyl)-pent-2-enoic acid as a starting material. $R_t = 1.46$ min (Method B). Detected mass: 210.1 $(\text{M}+\text{H}^+)$. The used acrylic acid was synthesized from the corresponding aldehyde in similar fashion as described in the literature (see for instance: J. Med. Chem. 2005, 48, 71-90).

6-(trans-4-Amino-cyclohexyloxy)-4-ethyl-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (179**)**



6-(4-Amino-cyclohexyloxy)-4-ethyl-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (**179**) was synthesized as hydrochloride by a similar reaction sequence as described for the conversion **137** (steps b, c and d), using **178** as the starting material. $R_t = 0.97$ min (Method B). Detected mass: 305.2 $(\text{M}+\text{H}^+)$.

LC/MS-Methods:**Method A:**

Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2
5 Gradient: ACN+0,05% TFA : H₂O + 0.05% TFA
5:95(0 min) to 95:5(3.4 min) to 95:5(4.4 min)
Flow 1 mL/min

Method B:

10 Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2
Gradient: ACN+0,05% TFA : H₂O + 0.05% TFA
5:95(0 min) to 95:5(2.5 min) to 95:5(3.0 min)
Flow 1 mL/min

Method C:

Stationary phase: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2
Gradient: ACN : H₂O + 0.05% TFA
4:96(0 min) to 95:5(2.0 min) to 95:5(2.4 min)
Flow 1 mL/min

20

Method D:

Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2.1
Gradient: Grad ACN+0.08% FA:H₂O+0.1%FA (Formic Acid)
5:95 (0min) to 95:5 (2.5min) to 95:5 (3min)
25 Flow 1.3 mL/min

Determination of Rho kinase inhibition

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

Buffer: 25mM Tris pH7.5; 0.02% BSA; 5% Glycerol; 0.008% Triton X100; 2% DMSO, 1mM DTT; 1mM MgCl₂; 0.5 μ Ci/well γ ³³P ATP

Enzyme: ROCKII or ROK α) (Upstate, Catalog # 14-451) 0.1 ng/ μ l

Final concentration of ATP in reaction mixture 40 μ M

5 Biotinylated substrate, diluted to 0.25 μ M with buffer described above (without ATP)

1. 10 μ l Tris buffer ($\pm$ Inhibitor)

2. Add 30 μ L of enzyme solution

3. Start the reaction with 30 μ L of mix substrate/ATP/ATP33

10 4. Incubate for 20 min at room temperature

5. Stop reaction with 30 μ L of 50 mM EDTA

6. Transfer 50 μ L of stopped solution to Streptavidin Flash Plate plus, Perkin Elmer, SMP 103A

7. Incubate for 30 min at RT

15 8. Wash 4 times with 300 μ l of PBS/0.1% Tween 20

9. Radioactivity in the well was determined

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

Compound No.	pIC50
10	+++++
11	+++++
12	+++++
13	+++++
14	+++++
20	+++++
29	+++++
37	+++++

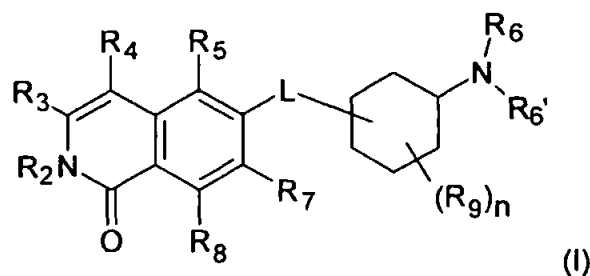
Compound No.	pIC ₅₀
41	+++++
44	+++++
45	+++++
46	+++++
48	+++++
53	++++
56	+++++
58	+++++
65	+++++
66	++++
67	+++++
69	+++++
70	+++++
71	+++++
77	+++++
125	+++++
137	+++++
138	+++++

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

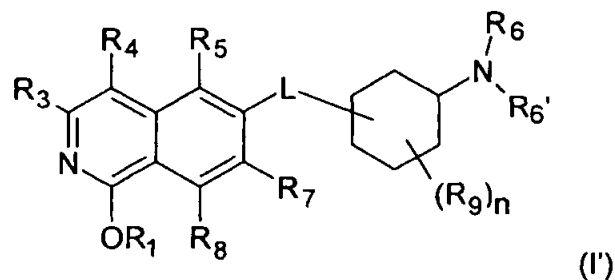
- +: pIC₅₀ ≤ 3.0
- 5 ++: 3.0 ≤ pIC₅₀ < 4.0
- +++ 4.0 ≤ pIC₅₀ < 5.0
- ++++: 5.0 ≤ pIC₅₀ < 6.0
- +++++: 6.0 ≤ pIC₅₀

Claims

1. A compound of the formula (I)



- 5 or of the formula (I')



wherein

R₁ is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl,

- 10 [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₃-C₈)cycloalkyl, [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₅-C₁₀)heterocyclyl,
[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₆-C₁₀)aryl,

C(O)-(C₁-C₆)alkyl, C(O)(C₂-C₆)alkenyl, C(O)-(C₂-C₆)alkynyl,

C(O)-[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₃-C₈)cycloalkyl,

C(O)-[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, or

- 15 C(O)-[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-(C₆-C₁₀)aryl,

R₂ is H, (C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-R',

[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-O-(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-O-R', [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-NH₂, [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-NH(C₁-C₆)alkyl, [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-N[(C₁-C₆)alkyl]₂,

- 20 [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-CH[R']₂,

[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-C(O)-R', [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-C(O)NH₂,
[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-C(O)NH-R', or [(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-C(O)N[R']₂;

R₃ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-R', OH, O-R'', NH₂, NHR'',
5 NR''R'' or NH-C(O)-R'',

R₄ is H, halogen, hydroxy, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkylene-R';

R₅ is H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, R',
10 (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl,
(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH₂, NH-R', NH-SO₂H, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl,
NH-SO₂-R', NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)-R', C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, C(O)OH or
C(O)O-(C₁-C₆)alkyl;

15 R₆ and R₆' are independently of each other H, R', (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-R',
(C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-R', (C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂, (C₁-
C₆)alkylene-C(O)-R', (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂, (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R', or
(C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂;

20 R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl,
O-(C₁-C₆)alkyl, O-[(C₁-C₆)alkylene]₀₋₁-R', (C₂-C₆)alkenyl, R', (C₂-C₆)alkenylene-
(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkylene-R', NH₂, NH-R', NH-SO₂H, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-
SO₂-R', SO₂-NH₂, SO₂-NHR', NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)-R', C(O)N[(C₁-
C₆)alkyl]₂, C(O)OH or C(O)O-(C₁-C₆)alkyl;

25

R₉ is halogen or (C₁-C₆)alkyl;

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

L is O or O-(C₁-C₆)alkylene;

wherein R' is (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl or (C₆-C₁₀)aryl; and

- 5 R'' is (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-R', (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-R', or (C₁-C₆)alkylene-NR_xR_y; and

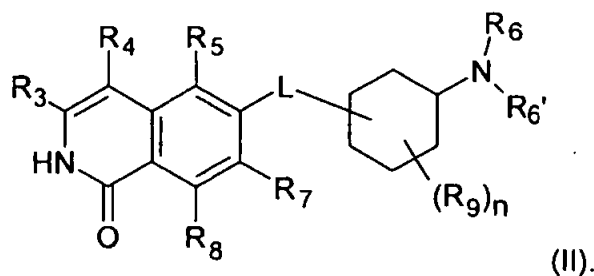
wherein R_x and R_y are independently of each other (C₁-C₆)alkyl,

- 10 (C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₄)alkylene-NH(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkylene-N[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₄)alkylene-N[(C₆-C₁₀)aryl]₂, or (C₁-C₄)alkylene-N[(C₅-C₁₀)heterocyclyl]₂; and

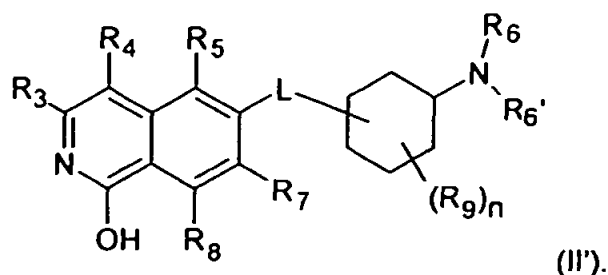
- 15 wherein in residues R₄, R₅, R₇ and R₈ one alkyl or alkylene hydrogen atom can optionally be substituted by OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ or CON(CH₃)₂ or an alkyl or alkylene may be halogenated once or more;

- 20 or their pharmaceutically acceptable salts and/or stereoisomeric forms and/or physiologically functional derivatives.

2. A compound of the formula (I) according to claim 1 characterized by a compound of the formula (II)



3. A compound of the formula (I') according to claim 1 characterized by a compound of the formula (II')



- 5 4. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein R_6 and R_6' are independently of each other H, (C₁-C₆)alkyl, R', (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₄)alkylene-C(O)-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₄)alkylene-C(O)-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl.
- 10 5. A compound according to any of claims 1 to 4, wherein R_6 and R_6' are independently of each other H, (C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl or (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl.
- 15 6. A compound according to any of claims 1 to 5, wherein R_6 is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl or (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, and R_6' is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl or (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl.
- 20 7. A compound according to any of claims 1 to 6, wherein R_6 is H, (C₁-C₆)alkyl and R_6' is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, (C₅-C₁₀)heterocyclyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl or (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl.

8. A compound according to any of claims 1 to 7, R_6 is H, (C₁-C₆)alkyl and R_6' is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl in which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by (C₁-C₄)alkyl or halogen, or is (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl in which
5 aryl is unsubstituted or substituted by halogen, (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl or SO₂-(C₁-C₄)alkyl.
9. A compound according to any of claims 1 to 8, wherein R_6 is H, (C₁-C₆)alkyl and R_6' is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl.
- 10
10. A compound according to any of claims 1 to 9, wherein R_6 is H and R_6' is H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl.
11. A compound according to any of claims 1 to 10, wherein R_6 and R_6' are H.
- 15
12. A compound according to any of claims 1 to 11, wherein R_5 is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, R', NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₆)alkylene-R'.
13. A compound according to any of claims 1 to 12, wherein R_5 is H, halogen,
20 (C₁-C₆)alkyl, R', NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₆)alkylene-R'.
14. A compound according to any of claims 1 to 13, wherein R_5 is H, halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₅-C₁₀)heteroaryl, NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₂)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl.
- 25
15. A compound according to any of claims 1 to 14, wherein R_5 is H, halogen, (C₁-C₆)alkyl, phenyl or (C₅-C₆)heteroaryl.

16. A compound according to any of claims 1 to 15, wherein R₅ is H, halogen or (C₁-C₆)alkyl.
17. A compound according to any of claims 1 to 16, wherein R₅ is H or halogen.
- 5 18. A compound according to any of claims 1 to 17, wherein R₅ is H.
19. A compound according to any of claims 1 to 18, wherein R₄ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₆)alkylene-R'.
- 10 20. A compound according to any of claims 1 to 19, wherein R₄ is H, halogen, (C₁-C₆)alkyl, NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₆)alkylene-R'.
21. A compound according to any of claims 1 to 20, wherein R₄ is H, halogen, (C₁-C₆)alkyl, NH-(C₆-C₁₀)aryl or (C₁-C₂)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl.
- 15 22. A compound according to any of claims 1 to 21, wherein R₄ is H, halogen, or (C₁-C₆)alkyl.
- 20 23. A compound according to any of claims 1 to 22, wherein R₄ is H or (C₁-C₆)alkyl.
24. A compound according to any of claims 1 to 20, wherein R₄ is H.
- 25 25. A compound according to any of claims 1 to 24, wherein R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, O-(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, R' or (C₁-C₆)alkylene-(C₃-C₈)cycloalkyl.

26. A compound according to any of claims 1 to 25, wherein R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₄)alkenyl, phenyl, (C₅-C₆)heteroaryl, (C₃-C₆)cycloalkyl or (C₁-C₄)alkylene-(C₃-C₆)cycloalkyl.

5

27. A compound according to any of claims 1 to 26, wherein R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, (C₁-C₄)alkyl, O-(C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₆)cycloalkyl.

10 28. A compound according to any of claims 1 to 27, wherein R₇ is H, halogen, (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₆)cycloalkyl and R₈ is H.

29. A compound according to any of claims 1 to 28, wherein R₇ and R₈ are H.

15 30. A compound according to any of claims 1 to 29, wherein R₉ is halogen or (C₁-C₄)alkyl.

31. A compound according to any of claims 1 to 30, wherein R₉ is Cl, F, methyl or ethyl.

20

32. A compound according to any of claims 1 to 31, wherein n is 0, 1, 2 or 3.

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

25 34. A compound according to any of claims 1 to 29, wherein n is 0.

35. A compound according to any of claims 1 to 34, wherein R₃ is H, halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkylene-R', O-R'' or NHR''.

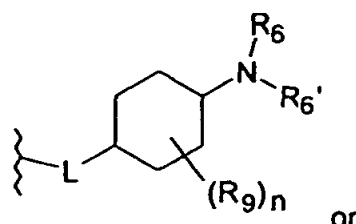
36. A compound according to any of claims 1 to 35, wherein R_3 is H, (C₁-C₆)alkyl or NHR".

37. A compound according to any of claims 1 to 36, wherein R_3 is H, (C₁-C₄)alkyl,
5 NH-(C₅-C₆)heterocyclyl or NH-phenyl.

38. A compound according to any of claims 1 to 37, wherein R_3 is H, (C₁-C₄)alkyl, NH-(C₅-C₆)heteroaryl containing one or more N atoms or NH-phenyl.

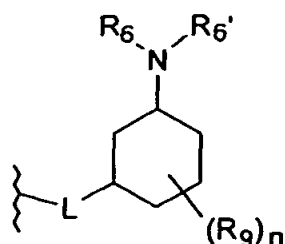
10 39. A compound according to any of claims 1 to 38, wherein R_3 is H.

40. A compound according to any of claims 1 to 39, wherein L is attached to the 4-position of the cyclohexyl ring



15

L is attached to the 3-position of the cyclohexyl ring



41. A compound according to any of claims 1 to 40, wherein L is attached to the 4-
20 position of the cyclohexyl ring.

42. A compound according to any of claims 1 to 41, wherein L is O-methylene, O-ethylene or O.

43. A compound according to any of claims 1 to 42, wherein L is O-methylene, O-ethylene or O attached to the 4-position of the cyclohexyl ring.

5 44. A compound according to any of claims 1 to 43, wherein L is O.

45. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein

R₃ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-R', OH, O-R'', NH₂, or NHR'';

10

R₄ is H, halogen, hydroxy, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkylene-R';

R₅ is H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, R',

(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl,

15 (C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH₂, NH-R', NH-SO₂H, NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-R', NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)-R', C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, C(O)OH or C(O)O-(C₁-C₆)alkyl;

R₆ and R₆' are independently of each other H, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkyl,

20 (C₁-C₆)alkylene-R', (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkylene-O-R',

(C₁-C₆)alkylene-CH[R']₂, (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂, (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-R', or (C₁-C₆)alkylene-C(O)N[R']₂;

R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl,

25 (C₂-C₆)alkenyl, R', (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₆)alkylene-R', NH₂, NH-R', NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, NH-SO₂-R', SO₂-NH₂, SO₂-NHR', NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, NH-C(O)-R', C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂, C(O)OH or C(O)O-(C₁-C₆)alkyl;

R₉ is halogen or (C₁-C₆)alkyl;

30

n is 0, 1, 2; and

L is O or O-(C₁-C₃)alkylene;

- 5 or their pharmaceutically acceptable salts and/or stereoisomeric forms and/or physiologically functional derivatives.

46. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein

- 10 R₃ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₂)alkylene-R' or NHR'';

R₄ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₂)alkylene-R';

R₅ is H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, R',

- 15 (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl,
(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH₂, NH-R', NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl, or
C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂;

R₆ and R₆' are independently of each other H, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkyl, or
(C₁-C₃)alkylene-R';

20

R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl,
(C₂-C₆)alkenyl, R', (C₂-C₃)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₃)alkylene-R', NH-R', NH-
SO₂-(C₁-C₆)alkyl, or SO₂-NH₂;

- 25 R₉ is halogen or (C₁-C₆)alkyl;

n is 0 or 1; and

L is O or O-methylene;

30

or their pharmaceutically acceptable salts and/or stereoisomeric forms and/or physiologically functional derivatives.

47. A compound according to any of claims 1 to 3, wherein

5

R₃ is H, halogen, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₂)alkylene-R' or NHR'';

R₄ is H, halogen, CN, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₁-C₂)alkylene-R';

10 R₅ is H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, R',
(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₂-C₆)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl,
(C₁-C₆)alkylene-(C₅-C₁₀)heterocyclyl, NH-R';

R₆ is H, (C₃-C₆)cycloalkyl or (C₁-C₄)alkyl;

15

R₆' is H, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₈)alkyl, or (C₁-C₃)alkylene-R';

R₇ and R₈ are independently of each other H, halogen, CN, NO₂, (C₁-C₆)alkyl,
(C₂-C₆)alkenyl, R', (C₂-C₃)alkenylene-(C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₃)alkylene-R',

20 NH-SO₂-(C₁-C₆)alkyl, or SO₂-NH₂;

R₉ is halogen or (C₁-C₄)alkyl;

n is 0; and

L is O;

25

or their pharmaceutically acceptable salts and/or stereoisomeric forms and/or physiologically functional derivatives.

48. A compound of the formulae (I) or (I') and/or their physiologically acceptable
30 salts and/or stereoisomeric forms according to any of claims 1 to 47 for use as a
medicament.

49. Use of at least one compound of the formula (I) or (I') and/or their physiologically acceptable salts and/or stereoisomeric forms according to any of claims 1 to 47 for producing a medicament.

5

50. Use of a compound of the formulae (I) or (I') and/or their physiologically acceptable salts and/or stereoisomeric forms according to any of claims 1 to 47 for the production of pharmaceuticals for the treatment and/or prevention of diseases associated with Rho-kinase and/or Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase.

10

51. Use of at least one compound of the formulae (I) or (I') and/or their physiologically acceptable salts and/or stereoisomeric forms thereof according to any of claims 1 to 47 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of hypertension, pulmonary hypertension, ocular hypertension, retinopathy, glaucoma, peripheral circulatory disorder, peripheral occlusive arterial disease (PAOD), coronary heart disease, angina pectoris, heart hypertrophy, heart failure, ischemic diseases, ischemic organ failure (end organ damage), fibroid lung, fibroid liver, liver failure, nephropathy, renal failure, fibroid kidney, renal glomerulosclerosis, organ hypertrophy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome, thrombotic disorders, stroke, cerebral vasospasm, cerebral ischemia, pain, neuronal degeneration, spinal cord injury, Alzheimer's disease, premature birth, erectile dysfunction, endocrine dysfunctions, arteriosclerosis, prostatic hypertrophy, diabetes and complications of diabetes, metabolic syndrome, blood vessel restenosis, atherosclerosis, inflammation, autoimmune diseases, AIDS, osteopathy, infection of digestive tracts with bacteria, sepsis or cancer development and progression.

15

20

25

52. A medicament comprising an effective amount of at least one compound of the formulae (I) or (I') and/or their physiologically acceptable salts and/or stereoisomeric forms thereof according to any of claims 1 to 47, physiologically tolerated excipients and carriers and, where appropriate, further additives and/or other active ingredients.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/007140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D217/24 A61K31/472 A61P9/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 541 559 A (ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION) 15 June 2005 (2005-06-15) paragraphs [0013], [0052], [0105], [0161] - [0163], [0460] - [0464] page 138; example 135 page 139; example 137 page 140; example 140 page 141; example 141	1-52
Y	EP 1 403 255 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) 31 March 2004 (2004-03-31) pages 16-43 paragraphs [1349] - [1353]	1-52

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 2006

Date of mailing of the international search report

13/10/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nikolai, Joachim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/007140

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1541559	A	15-06-2005	AU 2003281623 A1	09-02-2004
			CA 2493230 A1	29-01-2004
			CN 1668600 A	14-09-2005
			WO 2004009555 A1	29-01-2004
EP 1403255	A	31-03-2004	WO 02100833 A1	19-12-2002
			US 2004138286 A1	15-07-2004

DERIVADOS DE CICLOHEXILAMINISOQUINOLONA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE RHO-QUINASA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoquinolona e isoquinolina como se describe en las reivindicaciones, a su preparación y a su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con la inhibición de la Rho-quinasa y/o de la fosforilación mediada por la Rho-quinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina.

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

Se sabe que la Rho-quinasa está implicada en la vasoconstricción, incluyendo el desarrollo del tono miogénico y la hipercontractilidad del músculo liso (Gokina et al., J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-8), contracción del músculo liso bronquial (Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200), asma (Setoguchi, et al. Br. J. Pharmacol. 2001, 132, 111-8; Nakahara, et al. Eur J 2000,389,103) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-7), hipertensión, hipertensión pulmonar (Fukumoto et al. Heart, 91, 391-2, 2005, Mukai et al. Nature 1997,389,990-4) e hipertensión ocular y regulación de la presión intraocular (Honjo et al. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), disfunción endotelial (Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249),

- angina (Masumoto et al. *Circ* 2002, 105, 1545-47, Shimokawa et al. *JCP*, 2002, 40, 751-761), nefropatía, incluyendo la inducida por hipertensión, la no inducida por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal y enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD) (Wakino et al. *Drug News*
- 5 *Perspect.* 2005, 18, 639-43), infarto de miocardio (Demiryurek et al. *Eur J Pharmacol.* 2005, 129-40, Hattori et al. *Circulation*, 2004, 109, 2234-9), hipertrofia e insuficiencia cardíaca (Yamakawa, et al. *Hypertension* 2000, 35, 313-318, Liao et al. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006, 290, C661-8, Kishi et al. *Circ* 2005, 111, 2741-2747), enfermedad cardíaca coronaria, arteriosclerosis,
- 10 reestenosis (Pacaud et al. *Arch. Mal. Coeur* 2005, 98, 249-254, Retzer, et al. *FEBS Lett* 2000, 466, 70, Negoro, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 262, 211), diabetes, complicaciones diabéticas, utilización de glucosa y síndrome metabólico (Sandu et al. *Diabetes* 2000, 49, 2178, Maeda et al. *Cell Metab.* 2005, 2, 119-29), disfunción sexual, por ejemplo disfunción
- 15 eréctil del pene (Chिताlet et al. *Nature Medicine* 2001, 7, 119-122), retinopatía, inflamación, enfermedades inmunes, SIDA, osteoporosis, disfunciones endocrinas, por ejemplo hiperaldosteronismo, trastornos del sistema nervioso central tales como degeneración neuronal y lesión de la médula espinal (Hara, et al. *JNeurosurg* 2000, 93, 94), isquemia cerebral
- 20 (Uehata, et al. *Nature* 1997, 389, 990; Satoh et al. *Life Sci.* 2001, 69, 1441-53; Hitomi, et al. *Life Sci* 2000, 67, 1929; Yamamoto, et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000, 67, 1929; Yamamoto, et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000, 35, 203-11), vasoespasmo cerebral (Sato, et al. 2000, 87, 195; Kim, et al. *Neurosurgery* 2000, 46, 440), dolor, por ejemplo dolor neuropático
- 25 (Tatsumi et al. *Neuroscience* 2005, 131, 491, Inoue et al., *Nature medicine* 2004, 10, 712), infección del tracto digestivo con bacterias (WO 98/06433), desarrollo y progresión de cáncer, neoplasia en la que se ha demostrado que la inhibición de la Rho quinasa inhibe el crecimiento y la metástasis de células tumorales (Itoh, et al. *Nature Medicine* 1999, 5, 221; Somlyo, et al.
- 30 *Res Commun* 2000, 269, 652), angiogénesis (Uchida, et al. *Biochem Biophys Res* 2000, 269, 633-40; Gingras, et al. *Biochem J* 2000, 348, 273), proliferación y motilidad de células del músculo liso vascular (Tammy et al.

- Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327), proliferación de células endoteliales, retracción y motilidad de células endoteliales (Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), formación de fibras de estrés (Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806), trastornos trombóticos (Kikkawa et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672, Klages, et al. J Cell Biol 1999, 144, 745; Retzer, et al. Cell Signal 2000, 12, 645) y agregación de leucocitos (Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol 2000, 403; 203-8; Sanchez-Madrid, et al. J Immunol 2003, 171:1023-34, Sánchez-Madrid, et al. J Immunol 2002, 168:400-10) y resorción ósea (Chellaiah, et al. J Biol. Chem. 2003, 278:29086-97), activación del sistema de transporte de intercambio Na/H (Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol, 2000, 403; 203-8), enfermedad de Alzheimer (Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217), activación de la aducina (Fukata et al. J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548, 1998), y en la señalización del SREB (elemento de unión de respuesta del estero) y sus efectos sobre el metabolismo lipídico (Lin et al. Circ. Res., 92, 1296-304, 2003).
- 20 Por lo tanto, un compuesto que tiene efecto inhibidor sobre la Rho-quinasa y/o sobre la fosforilación mediada por la Rho-quinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina es útil para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares en las que está implicada la Rho-quinasa como causa de la enfermedad primaria o
- 25 secundaria, tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia isquémica de órganos (lesión terminal de órganos),
- 30 fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis

renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos trombóticos e hiperagregabilidad de plaquetas, ictus, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo, dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal y enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, y disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación; enfermedades autoinmunes; SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cáncer, por ejemplo, cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón, y sus metástasis.

El documento WO 01/64238 describe derivados de isoquinolin-5-sulfonamida opcionalmente sustituidos con un grupo heterocíclico unido a $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$, a $-(CH_2)_{0-6}-S-(CH_2)_{0-6}-$ o a $-(CH_2)_{0-6}-$ útiles como agentes neuroprotectores.

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

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

El documento JP 10087629 A describe derivados de isoquinolina útiles para el tratamiento de enfermedades producidas por *Helicobacter pylori* tales como por ejemplo gastritis, cáncer o úlceras; los derivados de isoquinolina pueden estar sustituidos con OH en la posición 1 y preferiblemente están sustituidos en la posición 5 con X -[alquileo (C_1-C_6)] $_{0-1}$ -Y donde X puede ser oxígeno e Y puede ser un arilo o un grupo heterocíclico.

Yoshida et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) describen 6-benciloxi-isoquinolina para el tratamiento de infecciones causadas por *Helicobacter pylori*.

5

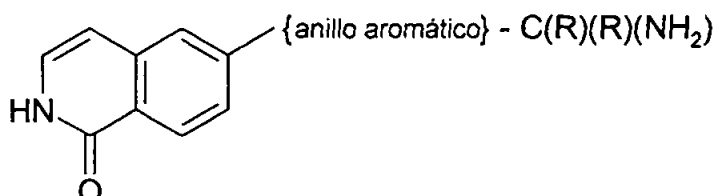
El documento US 5.480.883 describe genéricamente como inhibidores del receptor de EGF y/o PDGF útiles para inhibir la proliferación celular, compuestos de la fórmula "Ar I – X – Ar II" en la que X puede ser $(\text{CHR}_1)_m\text{-Z-}(\text{CHR}_1)_n$, por ejemplo Z-CH₂, donde Z puede ser O, R₁ es hidrógeno o alquilo, Ar I puede ser, entre otros, una isoquinolona opcionalmente sustituida y Ar II puede ser, entre otros, ciclohexilo opcionalmente sustituido.

El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardiacas, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva, etc., derivados de isoquinolona que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(\text{CR}^{\text{eR}^f})_p\text{OR}^{43}$ donde p puede ser cero y R⁴³ es, por ejemplo, un resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido con NR⁵¹R⁵², donde R⁵¹ y R⁵² pueden ser hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) etc.; o R⁴³ es un grupo R⁸¹ definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y están sustituidos con un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4,

El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardiacas, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva, etc., derivados de isoquinolina que pueden estar sustituidos con hidroxilo en la posición 1 y están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(\text{CR}^{\text{eR}^f})_p\text{OR}^{43}$ donde p puede ser cero, y R⁴³ es, por ejemplo, un resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido con NR⁵¹R⁵², donde R⁵¹ y R⁵² pueden ser hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) etc.; o R⁴³ es un grupo R⁸¹ definido como un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4

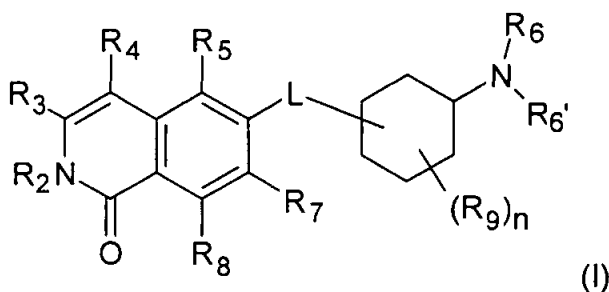
heteroátomos; y están sustituidos con un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4,

El documento WO 03/053330 (Ube) describe derivados de isoquinolona de la fórmula



como inhibidores de la Rho-quinasa.

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



10

donde

R_2 es H, alquilo (C_1-C_6), [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-R', [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-O-alquilo (C_1-C_6), [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-O-R', [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-NH₂,
15 [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-NH-alquilo (C_1-C_6), [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-N[alquilo (C_1-C_6)]₂, [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-CH[R']₂, [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-C(O)-R', [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-C(O)NH₂, [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-C(O)NH-R' o [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-C(O)N[R']₂ ;

20 R_3 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alquileo (C_1-C_6)-R', OH, O-R'', NH₂, NHR'', NR''R'' o NH-C(O)-R'',

R_4 es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileo (C_1-C_6)-R';

R_5 es H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), R' , alquilenio (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquenileno (C_2-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquilenio (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10}), NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2H$, $NH-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-SO_2-R'$, $NH-C(O)$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-C(O)-R'$, $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂, $C(O)OH$ o $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6);

R_6 y R_6' son independientemente entre sí H, R' , alquilo (C_1-C_8), alquilenio (C_1-C_6)- R' , alquilenio (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), alquilenio (C_1-C_6)-O- R' ,
 10 alquilenio (C_1-C_6)- $CH[R']_2$, alquilenio (C_1-C_6)- $C(O)-R'$, alquilenio (C_1-C_6)- $C(O)NH_2$, alquilenio (C_1-C_6)- $C(O)NH-R'$ o alquilenio (C_1-C_6)- $C(O)N[R']_2$;

R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), O-[alquilenio (C_1-C_6)]₀₋₁- R' , alquenilo (C_2-C_6), R' ,
 15 alquenileno (C_2-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquilenio (C_1-C_6)- R' , NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2H$, $NH-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-SO_2-R'$, SO_2-NH_2 , SO_2-NHR' , $NH-C(O)$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-C(O)-R'$, $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂, $C(O)OH$ o $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6);

R_9 es halógeno o alquilo (C_1-C_6);

20

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

L es O o O-alquilenio (C_1-C_6);

25 donde R' es cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo (C_5-C_{10}) o arilo (C_6-C_{10}); y

R'' es cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo (C_5-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}), alquilo (C_1-C_6), alquilenio (C_1-C_6)- R' , alquilenio (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), alquilenio (C_1-C_6)-O- R' o alquilenio (C_1-C_6)- NR_xR_y ; y

30

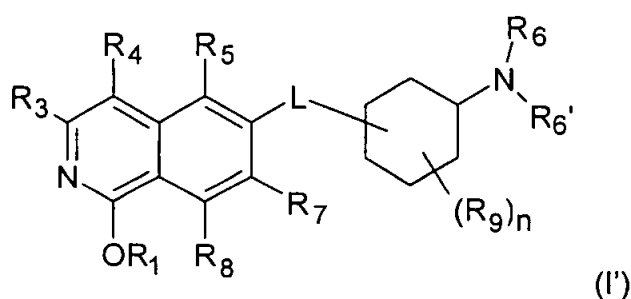
donde R_x y R_y son independientemente entre sí alquilo (C_1-C_6), heterociclilo (C_5-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}), alquilenio (C_1-C_4)-heterociclilo (C_5-C_{10}),

alquileo (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquileo (C₁-C₄)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquileo (C₁-C₄)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquileo (C₁-C₄)-N[arilo (C₆-C₁₀)]₂, o alquileo (C₁-C₄)-N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]₂; y

- 5 donde en los restos R₄, R₅, R₇ y R₈ un átomo de hidrógeno del grupo alquilo o alquileo puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂ o un grupo alquilo o alquileo puede estar halogenado una o más veces;
- 10 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas y/o derivados fisiológicamente funcionales.

En otra realización de un compuesto de fórmula (I) en los restos R₄, R₅, R₇ y R₈ un átomo de hidrógeno del grupo alquilo o alquileo puede estar
 15 opcionalmente sustituido con OH, F, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂.

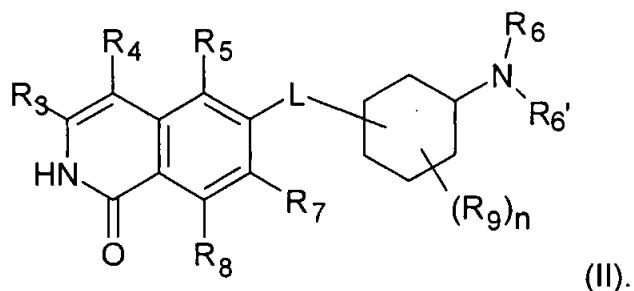
Las formas estereoquímicas de los derivados de isoquinolona de fórmula (I) incluyen los derivados de isoquinolina tautomérica 1-hidroxi-sustituida
 20 correspondientes de fórmula (I')



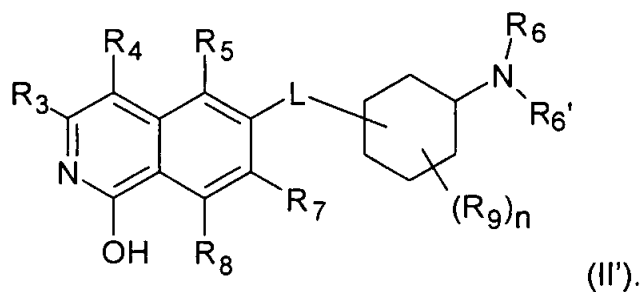
donde R₁ es H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), [alquileo (C₁-C₆)]₀₋₁-cicloalquilo (C₃-C₈), [alquileo (C₁-C₆)]₀₋₁-heterociclilo (C₅-C₁₀),
 25 [alquileo (C₁-C₆)]₀₋₁-arilo (C₆-C₁₀), C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-alqueno (C₂-C₆), C(O)-alquino (C₂-C₆), C(O)-[alquileo (C₁-C₆)]₀₋₁-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)-[alquileo (C₁-C₆)]₀₋₁-heterociclilo (C₅-C₁₀) o C(O)-[alquileo (C₁-C₆)]₀₋₁-arilo (C₆-C₁₀), y

donde R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_6' , R_7 , R_8 , R_9 , n y L son como se han definido anteriormente.

En una realización preferida, R_2 en el compuesto de fórmula (I) es H, y de esta manera, el compuesto se caracteriza por un compuesto de fórmula (II)

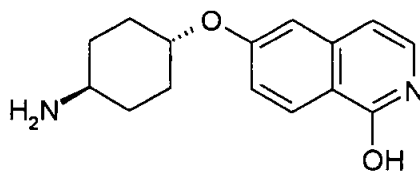


En una realización adicional preferida, R_1 en el compuesto de fórmula (I') es H, y de esta manera, el compuesto se caracteriza por un compuesto de fórmula (II')

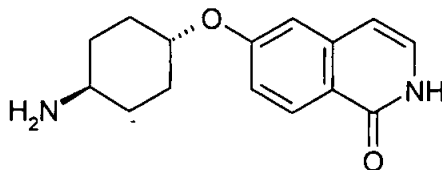


Los compuestos (II) y (II') son formas tautoméricas entre sí.

Por ejemplo, el compuesto que tiene la fórmula



es una forma tautomérica del compuesto con la fórmula



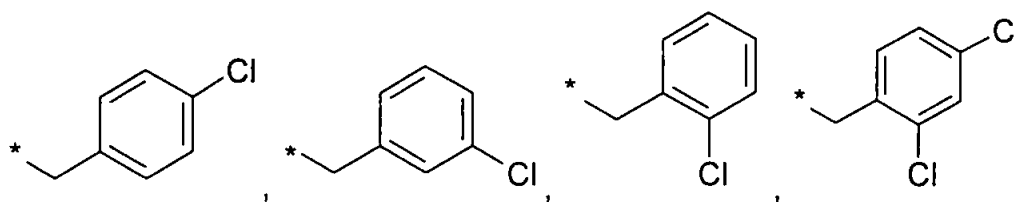
Las siguientes realizaciones preferidas se refieren a los compuestos de fórmulas (I), (I'), (II) y (II'):

- 5 R_3 es preferiblemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilenos (C_1-C_4)- R' , O- R'' o NHR'' . Más preferiblemente, R_3 es H, alquilo (C_1-C_6) o NHR'' . Aún más preferiblemente, R_3 es H, alquilo (C_1-C_4), NH-heterociclilo (C_5-C_6) o NH-fenilo, de forma especialmente preferida R_3 es H, alquilo (C_1-C_4), NH-heteroarilo (C_5-C_6) que contiene uno o más átomos de N o NH-fenilo. Más especial y preferiblemente, R_3 es H.
- 10 Preferiblemente, R_4 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquilenos (C_1-C_6)- R' . Más preferiblemente, R_4 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquilenos (C_1-C_6)- R' . En una realización adicional preferida, R_4 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquilenos
- 15 (C_1-C_2)-arilo (C_6-C_{10}). Aún más preferiblemente, R_4 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_6). Especial y preferiblemente, R_4 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_6). Más especial y preferiblemente, R_4 es H o alquilo (C_1-C_6). Más especial y preferiblemente, R_4 es H.
- 20 Preferiblemente, R_5 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), R' , NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquilenos (C_1-C_6)- R' . Más preferiblemente, R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), R' , NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquilenos (C_1-C_6)- R' . En una realización adicional preferida, R_5 es H, halógeno, arilo (C_6-C_{10}), NH-arilo (C_6-C_{10}), alquilenos (C_1-C_2)-arilo (C_6-C_{10}), alquilo (C_1-C_6) o heteroarilo (C_5-C_{10}). Aún
- 25 más preferiblemente, R_5 es H, halógeno, fenilo, alquilo (C_1-C_6) o heteroarilo (C_5-C_6). Especial y preferiblemente, R_5 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_6). Más especial y preferiblemente, R_5 es H o halógeno. Aún más especial y preferiblemente, R_5 es H.
- 30 Preferiblemente, R_6 y R_6' son independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_6), R' , alquilenos (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), alquilenos (C_1-C_4)-heterociclilo (C_5-C_{10}), alquilenos (C_1-C_4)-C(O)-heterociclilo (C_5-C_{10}), alquilenos (C_1-C_4)-

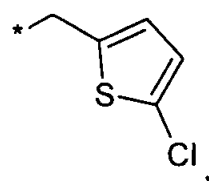
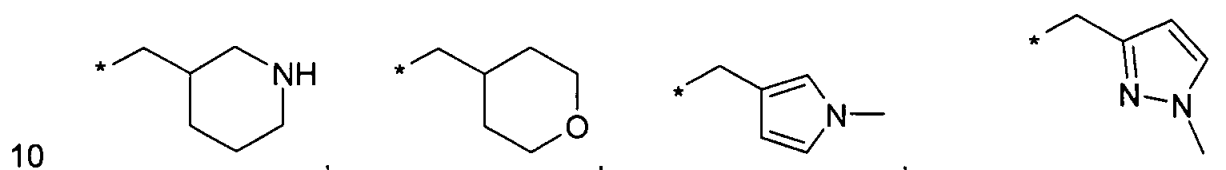
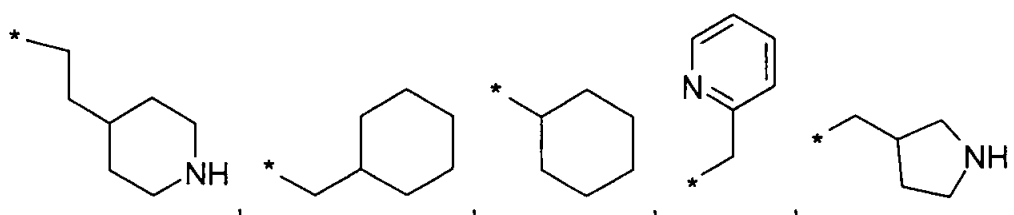
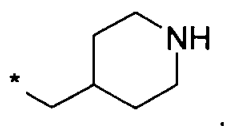
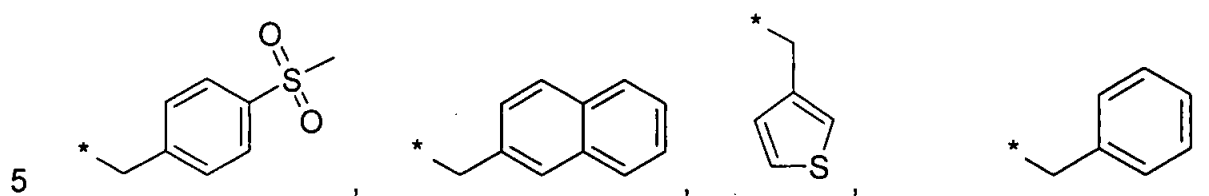
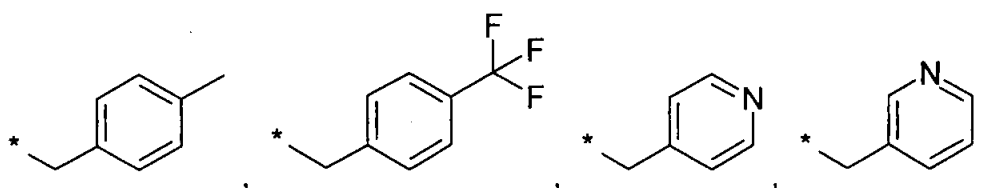
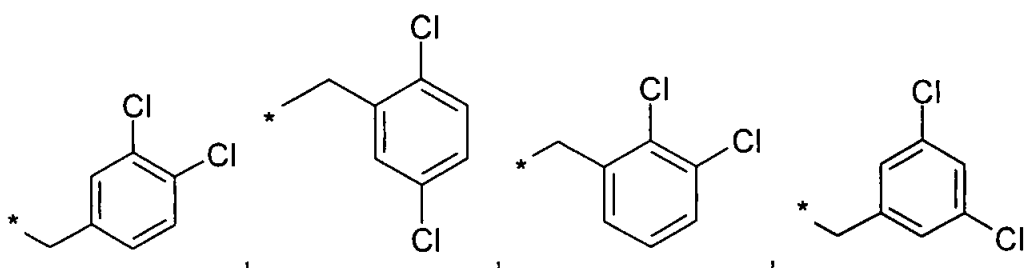
C(O)-arilo (C₆-C₁₀) o alquileo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀). En una realización más preferida, R₆ y R₆' son independientemente entre sí H, alquilo (C₁-C₆), heterociclilo (C₅-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈), alquileo (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), alquileo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o alquileo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀).

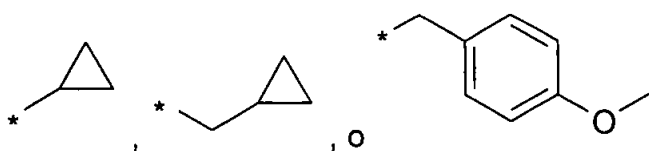
- 5 En una realización más preferida, R₆ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o alquileo (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), y R₆' es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquileo (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo (C₅-C₁₀), alquileo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o alquileo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀). En una realización aún más preferida, R₆ es H, alquilo (C₁-C₆) y R₆' es H,
- 10 alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquileo (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo (C₅-C₁₀), alquileo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o alquileo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀). En una realización aún más preferida, R₆ es H, alquilo (C₁-C₆) y R₆' es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquileo (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), alquileo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀) donde el
- 15 grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alquilo (C₁-C₄) o halógeno, o es alquileo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀) donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) especialmente CH₃ o CF₃, O-alquilo (C₁-C₄) especialmente O-CH₃, o SO₂-alquilo (C₁-C₄) especialmente SO₂-CH₃ o SO₂-CF₃. En una realización aún más preferida, R₆ es H, alquilo
- 20 (C₁-C₆) y R₆' es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈). En una realización aún más preferida, R₆ es H y R₆' es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈). Especial y preferiblemente, R₆ y R₆' son H.

Como ejemplos para estas realizaciones, R₆ o R₆' son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-metil-butilo, 2-metil-propilo, butilo, pentilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por



12





- Preferiblemente, R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), R' o alquileo (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_8). Más preferiblemente, R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), fenilo, cicloalquilo (C_3-C_6), alquileo (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o heteroarilo (C_5-C_6). Incluso más preferiblemente, R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6). Lo más preferiblemente, R_7 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6), y R_8 es H. Especial y preferiblemente, R_7 y R_8 son H.
- 15 Preferiblemente, R_9 es halógeno o alquilo (C_1-C_4). Más preferiblemente, R_9 es Cl, F, metilo o etilo.

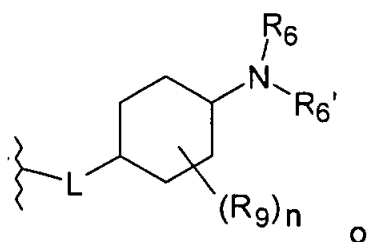
Preferiblemente, n es 0, 1, 2 ó 3, Más preferiblemente, n es 0 ó 1. Aún más preferiblemente, n es 0,

20

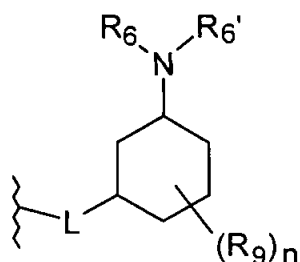
El grupo enlazador L puede unirse al anillo ciclohexilo en cualquier posición mediante un átomo de carbono del anillo ciclohexilo y por lo tanto puede formar el estereoisómero cis o el estereoisómero trans de un compuesto de acuerdo con la invención.

25

En una realización preferida, L se une a la posición 4 del anillo ciclohexilo



L se une a la posición 3 del anillo ciclohexilo



- 5 en todas sus formas estereoquímicas.

En una realización especialmente preferida, L se une a la posición 4 del anillo ciclohexilo.

- 10 Preferiblemente, L es O-metileno, O-etileno u O. Más preferiblemente, L es O-metileno, O-etileno o más preferiblemente O unido a la posición 4 del anillo ciclohexilo.

Más preferiblemente, L es O.

15

En las realizaciones preferidas de la presente invención, uno o más o todos los grupos contenidos en los compuestos de fórmula (I) o (I') pueden tener independientemente entre sí cualquiera de las definiciones preferidas, más preferidas o aún más preferidas de los grupos especificados anteriormente o una cualquiera o algunas de las denotaciones que se incluyen por las definiciones de los grupos y que se han especificado anteriormente, todas las combinaciones de definiciones preferidas, más preferidas o aún más preferidas y/o las denotaciones específicas que son un objeto de la presente invención. Además, con respecto a todas las realizaciones preferidas, la

20

invención incluye los compuestos de fórmula (I) o (I') en todas las formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las relaciones, y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

- 5 Una realización preferida de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), (I'), (II) o (II') donde

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

10

R_4 es H, halógeno, hidroxí, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquilenio (C_1-C_6)- R' ;

- 15 R_5 es H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), R' , alquilenio (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquenileno (C_2-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquilenio (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10}), NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2H$, $NH-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-SO_2-R'$, $NH-C(O)$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-C(O)-R'$, $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂, $C(O)OH$ o $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6);

- 20 R_6 y R_6' son independientemente entre sí H, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_6), alquilenio (C_1-C_6)- R' , alquilenio (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), alquilenio (C_1-C_6)-O- R' , alquilenio (C_1-C_6)- $CH[R']_2$, alquilenio (C_1-C_6)- $C(O)NH_2$, alquilenio (C_1-C_6)- $C(O)NH-R'$ o alquilenio (C_1-C_6)- $C(O)N[R']_2$;

- 25 R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), R' , alquenileno (C_2-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquilenio (C_1-C_6)- R' , NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-SO_2-R'$, SO_2-NH_2 , SO_2-NHR' , $NH-C(O)$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-C(O)-R'$, $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂, $C(O)OH$ o $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6);

30

R_9 es halógeno o alquilo (C_1-C_6);

n es 0, 1, 2; y

L es O u O-alquileo (C_1-C_3);

donde R_1 , R_2 , R' , R'' , R_x y R_y son como se han definido anteriormente;

- 5 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas y/o derivados fisiológicamente funcionales.

Una realización preferida adicional de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), (I'), (II) o (II') donde

10

R_3 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alquileo (C_1-C_2)- R' o NHR'' ;

R_4 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileo (C_1-C_2)- R' ;

15

R_5 es H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), alquileo (C_2-C_6), R' , alquileo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquileo (C_2-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquileo (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10}), NH_2 , $NH-R'$, $NH-C(O)$ -alquilo (C_1-C_6) o $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂;

20

R_6 y R_6' son independientemente entre sí H, cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_8) o alquileo (C_1-C_3)- R' ;

- 25 R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), alquileo (C_2-C_6), R' , alquileo (C_2-C_3)-arilo (C_6-C_{10}), alquileo (C_1-C_3)- R' , $NH-R'$, $NH-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6) o SO_2-NH_2 ;

R_9 es halógeno o alquilo (C_1-C_6);

- 30 n es 0 ó 1; y

L es O u O-metileno;

donde R_1 , R_2 , R' , R'' , R_x y R_y son como se han definido anteriormente;

y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas y/o derivados fisiológicamente funcionales.

5

Una realización más preferida de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I), (I'), (II) o (II') donde

R_3 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alquilenio (C_1-C_2)- R' o NHR'' ;

10

R_4 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), alquilenio (C_1-C_2)- R' ;

15

R_5 es H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), R' , alquilenio (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquenileno (C_2-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquilenio (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10}) o $NH-R'$;

R_6 es H, cicloalquilo (C_3-C_6) o alquilo (C_1-C_4);

20

R_6' es H; cicloalquilo (C_3-C_8), alquilo (C_1-C_8) o alquilenio (C_1-C_3)- R' ;

R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), R' , alquenileno (C_2-C_3)-arilo (C_6-C_{10}), alquilenio (C_1-C_3)- R' , $NH-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6) o SO_2-NH_2 ;

25

R_9 es halógeno o alquilo (C_1-C_4);

n es 0; y

L es O;

30

donde R_1 , R_2 , R' , R'' , R_x y R_y son como se han definido anteriormente;

o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas y/o derivados fisiológicamente funcionales.

Otra realización más preferida de la presente invención es un compuesto de
5 la fórmula (I), (I'), (II) o (II') donde

R₃ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆);

R₄ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₄);

10

R₅ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆);

R₆ es H, cicloalquilo (C₃-C₈) o alquilo (C₁-C₈);

15 R₆' es H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₈) o alquileno (C₁-C₃)-R';

R₇ y R₈ son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆) o SO₂-NH₂;

20 R₉ es halógeno o alquilo (C₁-C₄);

n es 0 ; y

L es O;

25

donde R₁, R₂, y R' son como se han definido anteriormente;

y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas y/o derivados fisiológicamente funcionales.

30

Como en cualquier realización de la invención, en las realizaciones precedentes que contienen definiciones preferidas, más preferidas, las más

preferidas o ejemplares de compuestos según la invención, uno o más o todos los grupos pueden tener cualquiera de sus definiciones preferidas, más preferidas o las más preferidas especificadas anteriormente o cualquiera o alguna de la denotaciones específicas que están comprendidas por sus definiciones y se especifican anteriormente.

La expresión sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmulas (I) y (I') se refiere tanto a sus sales orgánicas como a sus sales inorgánicas como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences (17^a edición, página 1418 (1985)). Debido a la estabilidad física y química y a la solubilidad, se da preferencia a los grupos de carácter ácido, entre otros a sales de sodio, potasio, calcio y amonio; se da preferencia a grupos de carácter básico, entre otros a sales de ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, por ejemplo en forma de hidroccloruros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, acetatos, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gluconatos, y sales de aminoácidos, de bases naturales o ácidos carboxílicos. La preparación de sales fisiológicamente aceptables a partir de compuestos de fórmulas (I) y (I') que son capaces de formar sales, incluyendo sus formas estereoisoméricas, se realiza de manera conocida per se. Los compuestos de fórmula (I) forman sales estables de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos o sales de amonio opcionalmente sustituido, con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoholatos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Cuando los compuestos de fórmula (I) o (I') tienen grupos básicos, también pueden prepararse sales de adición de ácidos estables con ácidos fuertes. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención adecuadas son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y

ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y ácido tartárico.

5

Las sales con un anión fisiológicamente inaceptable tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato también están dentro del marco de la invención como intermediarios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para el uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo in vitro.

10

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" como se usa en este documento se refiere a cualquier derivado tolerado fisiológicamente de un compuesto de fórmula (I) o (I') de la invención, por ejemplo un N-óxido, que después de la administración a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano, es capaz de formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o (I') o un metabolito activo del mismo.

15

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen profármacos de los compuestos de la invención, tal como se describen, por ejemplo, en H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61, Dichos profármacos se pueden metabolizar in vivo para dar un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser activos por sí mismos o no.

20

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I') en forma de sus racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros y a sus diastereómeros y mezclas de los mismos.

25

Si los radicales o sustituyentes pueden aparecer más de una vez en los compuestos de fórmula (I) o (I'), entonces todos ellos pueden, independientemente entre sí, tener el significado establecido y ser iguales o diferentes.

30

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

5

Todas las referencias a "compuesto(s) de fórmula (I)" o a "compuesto(s) de fórmula (I') que se muestran a continuación en este documento se refieren a compuesto(s) de fórmulas (I) o (I') como se ha descrito anteriormente, y a sus sales fisiológicamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente

10

Se entiende que el término alquilo y los sustituyentes alquileo correspondientes son un resto hidrocarbonado que puede ser lineal, es decir de cadena lineal, o ramificado y que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, respectivamente, cuando sea aplicable. Esto también se aplica si un grupo alquilo se presenta como un sustituyente sobre otro grupo, por ejemplo en un grupo alcoxi (O-alquilo), S-alquilo o un -O-alquileo (C₁-C₆)-O-, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo arilalquilo. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, los n-isómeros de todos estos grupos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. Los grupos alquilo pueden estar – si no se indica de otra forma – halogenados una o más veces, por ejemplo los grupos alquilo pueden estar fluorados, por ejemplo pefluorados. Ejemplos de grupos alquilo halogenados son CF₃ y CH₂CF₃, OCF₃, SCF₃ o -O-(CF₂)₂-O-.

15

20

25

Alquenilo son, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo.

30

Alquinilo son, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butenilo.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos cicloalquilo (C_3-C_8) son grupos alquilo cíclicos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclooctilo, que también pueden estar sustituidos y/o contener 1 ó 2 dobles enlaces (grupos cicloalquilo insaturados) tales como, por ejemplo, ciclopentenilo o ciclohexenilo que pueden unirse mediante cualquier átomo de carbono.

10 Un grupo arilo (C_6-C_{10}) se refiere a un anillo aromático o un sistema de anillos que comprende dos anillos aromáticos que están condensados o de otra manera unidos, por ejemplo un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralon-, indanil- o indan-1-on-ilo. Un grupo arilo (C_6-C_{10}) preferido es fenilo.

15

Un grupo heterociclilo (C_5-C_{10}) significa un sistema anular mono- o bicíclico que comprende, aparte de carbono, uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o combinaciones de diferentes heteroátomos. Los restos heterociclilo pueden estar enlazados en cualquier posición, por ejemplo en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. Los grupos heterociclilo (C_5-C_{10}) pueden ser (1) aromáticos [= grupos heteroarilo] o (2) saturados o (3) mixtos aromáticos/saturados.

20

25 Los grupos heterociclilo (C_5-C_{10}) adecuados incluyen acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzomorfolinilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, furanilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cromen-2-onilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, homomorfolinilo, homopiperazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo,

30

- 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, prolinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridonilo, piridooxazoles, piridoimidazoles, piridotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, 10 pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. Piridilo representa 2-, 3- y 4-piridilo. Tienilo representa 2- y 3-tienilo. Furilo significa tanto 2- como 3-furilo. También se 15 incluyen los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, por ejemplo 1-oxi-2-, 3- ó 4-piridilo.

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

20

Los ejemplos preferidos de restos heterociclilo (C_5-C_{10}) son pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, tienilo, benzofurilo, quinolinilo, tetrazolilo y triazolilo.

- 25 Los grupos arilo (C_6-C_{10}) y heterociclilo (C_5-C_{10}) están sin sustituir o, si no se indica otra cosa, están sustituidos una o más veces con grupos adecuados seleccionados independientemente entre halógeno, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN , $C(O)$ -alquilo (C_1-C_6), $C(O)$ -arilo (C_1-C_6), $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$, $CONH$ -alquilo (C_1-C_6), CON [alquilo (C_1-C_6)]₂, cicloalquilo (C_3-C_8), 30 alquilo (C_1-C_6), alquilenio (C_1-C_6)-OH, alquilenio (C_1-C_6)- NH_2 , alquilenio (C_1-C_6)- NH -alquilo (C_1-C_6), alquilenio (C_1-C_6)- N [alquilo (C_1-C_6)]₂, alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O -alquilo (C_1-C_6), $O-C(O)$ -alquilo (C_1-C_6),

- O-C(O)-arilo (C₆-C₁₀), O-C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆); S-alquileno (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), S-alquileno (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), SO-alquilo (C₁-C₆), SO-alquileno (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), SO-alquileno (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquileno (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), SO₂-alquileno (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), SO₂-NH-alquileno (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), SO₂-NH-alquileno (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), SO₂-N[alquilo (C₁-C₆)] [alquileno (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀)], SO₂-N[alquilo (C₁-C₆)] [alquileno (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀)], SO₂-N[alquileno (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀)]₂, SO₂-N[alquileno (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀)]₂, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)-arilo (C₆-C₁₀), NH-C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀), NH-C(O)O-arilo (C₆-C₁₀), NH-C(O)O-heterociclilo (C₅-C₁₀), NH-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)-NH-arilo (C₆-C₁₀), NH-C(O)-NH-heterociclilo (C₅-C₁₀), NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-arilo (C₆-C₁₀), NH-SO₂-heterociclilo (C₅-C₁₀), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)-arilo (C₆-C₁₀), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)-heterociclilo, N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)O-arilo (C₆-C₁₀), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)O-heterociclilo (C₅-C₁₀), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₆), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)-NH-arilo (C₆-C₁₀), N-alquilo (C₁-C₆)-C(O)-NH-heterociclilo (C₅-C₁₀), N[alquilo (C₁-C₆)]-C(O)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-C(O)-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo (C₆-C₁₀), N[alquilo (C₁-C₆)]-C(O)-N[alquilo (C₁-C₆)]-heterociclilo (C₅-C₁₀), N[alquilo (C₁-C₆)]-C(O)-N[arilo (C₆-C₁₀)]₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-C(O)-N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]₂, N[arilo (C₆-C₁₀)]-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N[arilo (C₆-C₁₀)]-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), N(aril)-C(O)-arilo (C₆-C₁₀), N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]-C(O)-arilo (C₆-C₁₀), N[arilo (C₆-C₁₀)]-C(O)O-arilo (C₆-C₁₀), N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]-C(O)O-arilo (C₆-C₁₀), N[arilo (C₆-C₁₀)]-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₆), N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₆), N(aril)-C(O)-NH-arilo (C₆-C₁₀), N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]-C(O)-NH-arilo (C₆-C₁₀), N[arilo (C₆-C₁₀)]-C(O)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, N[heterociclilo

$(C_5-C_{10})-C(O)-N[alquilo (C_1-C_6)]_2$, $N[arilo (C_6-C_{10})]-C(O)-N[alquilo (C_1-C_6)]-arilo (C_6-C_{10})$, $N[heterociclilo (C_5-C_{10})]-C(O)-N[alquilo (C_1-C_6)]-arilo (C_6-C_{10})$, $N[arilo (C_6-C_{10})]-C(O)-N[arilo (C_6-C_{10})]_2$, $N[heterociclilo (C_5-C_{10})]-C(O)-N[arilo (C_6-C_{10})]_2$, $arilo (C_6-C_{10})$, $alquilenos (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10})$, $O-alquilenos (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10})$, $heterociclilo (C_5-C_{10})$, $alquilenos (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10})$, $O-alquilenos (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10})$, en los que $arilo (C_6-C_{10})$ o $heterociclilo (C_5-C_{10})$ pueden estar sustituidos de una a 3 veces con halógeno, OH, NO_2 , CN, $O-alquilo (C_1-C_6)$, $alquilo (C_1-C_6)$, NH_2 , $NH-alquilo (C_1-C_6)$, $N[alquilo (C_1-C_6)]_2$, SO_2CH_3 , $COOH$, $C(O)O-alquilo (C_1-C_6)$, $CONH_2$, $alquilenos (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6)$, $alquilenos (C_1-C_6)-O-arilo (C_6-C_{10})$, $O-alquilenos (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10})$; o en los que $arilo(C_6-C_{10})$ está sustituido vicinalmente con un grupo $O-alquilenos(C_1-C_4)-O$, con lo que se forma, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno, un anillo de 5-8 miembros. Los sustituyentes $arilo$ o $heterociclilo$ de los grupos $arilo (C_6-C_{10})$ y $heterociclilo (C_5-C_{10})$ no pueden estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene $arilo$ o $heterociclilo$.

Si están sustituidos, los sustituyentes preferidos para grupos $arilo (C_6-C_{10})$ son $alquilo (C_1-C_4)$, $O-alquilo (C_1-C_4)$, $O-fenilo$, $C(O)O-alquilo (C_1-C_6)$, $C(O)OH$, $C(O)-alquilo (C_1-C_4)$, halógeno, NO_2 , SO_2NH_2 , CN, $SO_2-alquilo (C_1-C_4)$, $NH-SO_2-alquilo (C_1-C_4)$, NH_2 , $NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4)$, $cicloalquilo (C_3-C_8)$, $alquilo (C_1-C_4)-OH$, $C(O)N[alquilo (C_1-C_4)]_2$, $C(O)NH_2$, $N[alquilo (C_1-C_4)]_2$, $alquilenos (C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10})$, donde el grupo $arilo (C_6-C_{10})$ puede estar sustituido adicionalmente con $alquilo (C_1-C_4)$, $alquilenos (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6)$, $O-alquilo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10})$, o puede estar vicinalmente sustituido con un grupo $O-alquilenos (C_1-C_4)-O$ mediante el cual se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno. Los sustituyentes más preferidos para $alquilenos (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10})$ son halógeno, $alquilo (C_1-C_4)$ especialmente CH_3 o CF_3 , $O-alquilo (C_1-C_4)$ especialmente $O-CH_3$ o $SO_2-alquilo (C_1-C_4)$ especialmente SO_2-CH_3 o SO_2-CF_3 .

En los grupos fenilo monosustituídos el sustituyente puede estar situado en la posición 2, la posición 3 o la posición 4, siendo la posición 3 y la posición 4 las preferidas. Si un grupo fenilo tiene dos sustituyentes, éstos pueden estar ubicados en la posición 2,3, en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la
 5 posición 2,6, en la posición 3,4 o en la posición 3,5. En los grupos fenilo que tienen tres sustituyentes los sustituyentes se pueden situar en la posición 2,3,4, posición 2,3,5, posición 2,3,6, posición 2,4,5, posición 2,4,6, o en la posición 3,4,5,

- 10 Las anteriores declaraciones en relación con los grupos fenilo se aplican igualmente a grupos divalentes derivados de grupos fenilo, es decir fenileno que puede ser 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno sin sustituir o sustituido. Las anteriores declaraciones asimismo se aplican igualmente al subgrupo arilo en grupos arilalquileno. Ejemplos de grupos arilalquileno que
 15 pueden asimismo estar sin sustituir o sustituidos en el subgrupo arilo así como en el subgrupo alquileno, son bencilo, 1-feniletileno, 2-feniletileno, 3-fenilpropileno, 4-fenilbutileno y 1-metil-3-fenil-propileno.

- Si están sustituidos, los sustituyentes preferidos para grupos heterociclilo
 20 (C_5-C_{10}) son alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), alquileno (C_1-C_4)-fenilo, halógeno, alquileno (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo (C_5-C_{10}), alquileno (C_1-C_4)-N[alquilo (C_1-C_4)]₂ o arilo (C_6-C_{10}), donde el grupo arilo (C_6-C_{10}) puede estar sustituido adicionalmente con alquilo (C_1-C_4), alquileno (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), o puede estar
 25 vicinalmente sustituido con un grupo O-alquileno (C_1-C_4)-O mediante el cual se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno. Los sustituyentes más preferidos para grupos heterociclilo (C_5-C_{10}) son alquilo (C_1-C_4) o halógeno.

- 30 Los sustituyentes generales y preferidos de grupos arilo (C_6-C_{10}) y heterociclilo (C_5-C_{10}) pueden combinarse con las definiciones generales y

preferidas de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_6' , R_7 , R_8 , R_9 , n y L como se ha descrito anteriormente.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a los compuestos de la
5 fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o formas
estereoisoméricas para uso como compuestos farmacéuticos (o
medicamentos), al uso de los compuestos de la fórmula (I) o (I') y/o sus
sales fisiológicamente aceptables y/o formas estereoisoméricas para la
10 producción de compuestos farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención
de enfermedades asociadas con la Rho-quinasa y/o la fosforilación mediada
por la Rho-quinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, es decir
para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar,
hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico,
enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardíaca
15 coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca,
enfermedades isquémicas, insuficiencia isquémica de órganos (lesión
terminal de órganos), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia
hepática, nefropatía, incluyendo inducida por hipertensión, no inducida por
hipertensión y nefropatía diabética, insuficiencia renal, fibrosis renal,
20 glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad
pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria
en adultos, trastornos trombóticos, ictus, vasoespasma cerebral, isquemia
cerebral, dolor por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión
de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro,
25 disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia
prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico,
reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades
autoinmunes, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto
digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cáncer, por
30 ejemplo, cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón y
sus metástasis.

El tratamiento y/o prevención de enfermedades en seres humanos es una realización preferida, pero también animales de sangre caliente tales como gatos, perros, ratas, caballos etc. pueden tratarse con los compuestos de la presente invención.

5

La presente invención además se refiere a preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que contienen una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o formas estereoisoméricas y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más sustancias portadoras (o vehículos) y/o aditivos (excipientes) farmacéuticamente aceptables.

10

Opcionalmente, los derivados fisiológicamente funcionales, incluidos los profármacos, de un compuesto de la fórmula (I) o (I') se pueden utilizar en los usos y preparaciones farmacéuticas antes mencionadas.

15

Los productos farmacéuticos se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. Sin embargo, la administración también se puede llevar a cabo por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, microcápsulas, implantes o barras, o por vía percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, soluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo en forma de aerosoles o pulverizadores nasales.

20

25

Las preparaciones farmacéuticas según la invención se preparan de una manera conocida per se y con la que estará familiarizado el especialista en la técnica, usándose vehículos inorgánicos y/u orgánicos y/o aditivos inertes farmacéuticamente aceptables además del (de los) compuesto(s) de la

30

fórmula (I) o (I') y/o su o sus sales fisiológicamente aceptables y/o su o sus formas estereoisómeras, así como su o sus profármacos. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina dura, es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Son vehículos para cápsulas de gelatina blanda y supositorios, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Son vehículos adecuados para la producción de soluciones, por ejemplo soluciones inyectables, o de emulsiones o jarabes, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Son vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o barras, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Las preparaciones farmacéuticas normalmente contienen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de fórmula (I) o (I') y/o de sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus formas estereoisómeras. La cantidad de ingrediente activo de fórmulas (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus formas estereoisómeras en las preparaciones farmacéuticas es normalmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg.

Además de los principios activos de fórmulas (I) o (I') y/o de sus sales fisiológicamente aceptables y/o de sus formas estereoisómeras y de los vehículos, las preparaciones farmacéuticas pueden contener uno o más aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, agentes potenciadores de sabor, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto retardante, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de fórmula (I) y/o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus profármacos. En el caso de que una

- preparación farmacéutica contenga dos o más compuestos de las fórmulas I y/o (I'), la selección de los compuestos individuales se puede dirigir a un perfil farmacológico global específico de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto de gran potencia con una duración más breve de la acción se puede combinar con un compuesto de larga duración de menor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de sustituyentes en los compuestos de las fórmulas (I) o (I') permite un gran control sobre las propiedades biológicas y fisicoquímicas de los compuestos, y por lo tanto permite seleccionar dichos compuestos deseados. Además, aparte de por lo menos un compuesto de las fórmulas (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus formas estereoisómeras, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más de otros principios terapéutica o profilácticamente activos.
- 15 Cuando se usan los compuestos de las fórmulas (I) o (I'), la dosis puede variar dentro de unos límites amplios, y como es habitual y conocido por el médico, debe ajustarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se ha de tratar, del modo y el plan de administración, de si la afección tratada es una afección aguda o crónica o si se lleva a cabo una profilaxis. Se puede establecer una dosificación apropiada usando métodos clínicos bien conocidos en la técnica médica. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pesa aproximadamente 75 kg es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias, por ejemplo 2, 3 ó 4, administraciones independientes. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

Además, los compuestos de las fórmulas (I) o (I') se pueden utilizar como intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros principios activos farmacéuticos, que se pueden obtener a
5 partir de los compuesto de la fórmula I, por ejemplo por introducción de sustituyentes o modificación de grupos funcionales.

Se entiende que las modificaciones que no afecten sustancialmente a la actividad de las diversas realizaciones de esta invención están incluidas
10 dentro de la invención descrita en la presente memoria.

Los compuestos de las fórmulas (I) o (I') se pueden preparar según los compuestos de ejemplo siguientes sin limitar el alcance de las reivindicaciones.

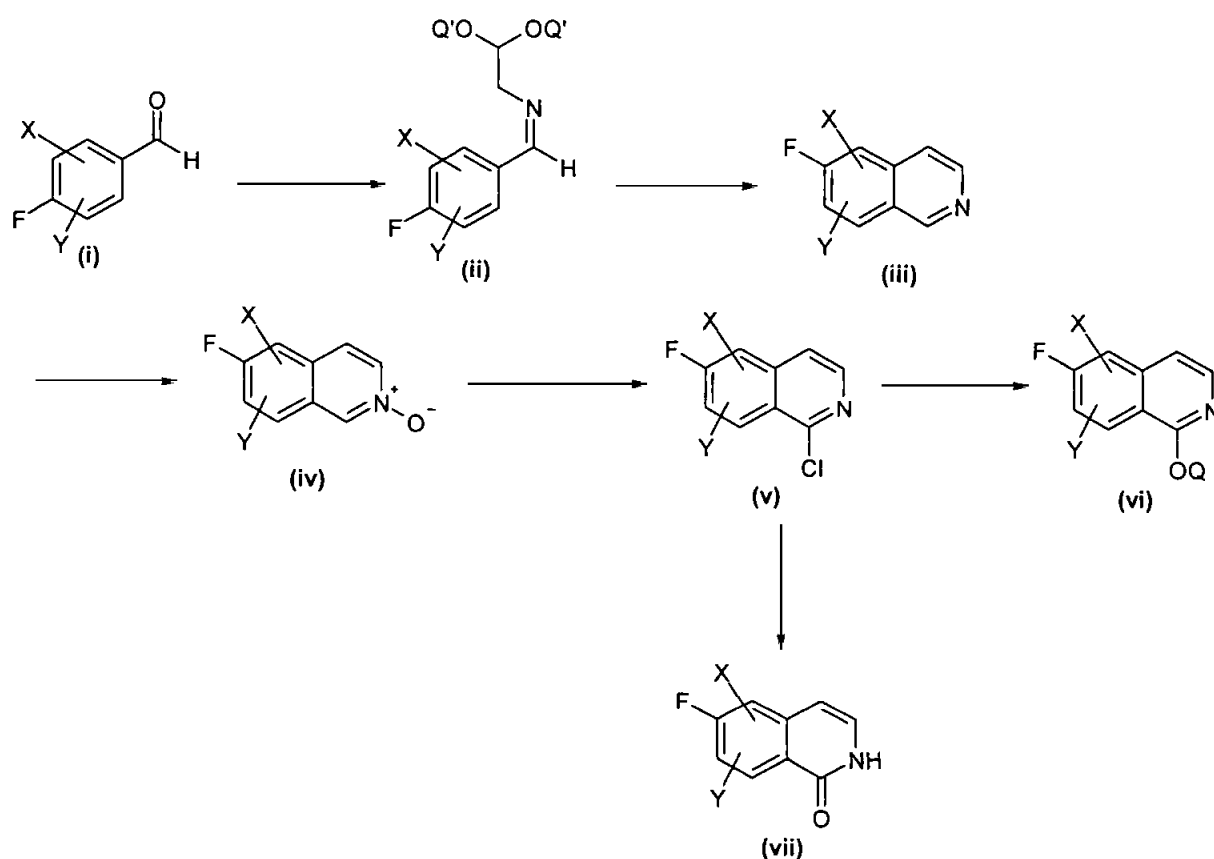
15

En general, los grupos protectores que aún pueden estar presentes en los productos obtenidos en la reacción de acoplamiento se quitan después por procedimientos estándar. Por ejemplo, los grupos protectores de terc-butilo, en particular un grupo terc-butoxicarbonilo que es una forma de protección
20 de un grupo amino, puede desprotegerse, es decir convertirse en el grupo amino, por tratamiento con ácido trifluoroacético. Como ya se ha explicado, después de la reacción de acoplamiento también se pueden generar grupos funcionales a partir de grupos precursores adecuados. Además, a continuación puede realizarse una conversión en una sal fisiológicamente
25 aceptable o un profármaco de un compuesto de las fórmulas (I) o (I') por procesos conocidos.

En general, se prepara una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de la fórmula (I) o (I') o un producto intermedio y, si se desea, el
30 producto se purifica a continuación por los procesos habituales conocidos por los especialistas en la materia. Por ejemplo, un compuesto sintetizado se puede purificar utilizando métodos bien conocidos tales como cristalización,

cromatografía o cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (RP-HPLC) u otros métodos de separación basados, por ejemplo, en el tamaño, carga o hidrofobia del compuesto. Igualmente, se pueden utilizar métodos bien conocidos tales como análisis de secuencia de aminoácidos, RMN, IR y espectrometría de masas (MS) para caracterizar un compuesto de la invención.

Pueden sintetizarse isoquinolinonas mediante una diversidad de métodos. Los siguientes esquemas generales ilustran algunas rutas posibles para obtener a isoquinolinonas, pero sin limitar la presente invención.

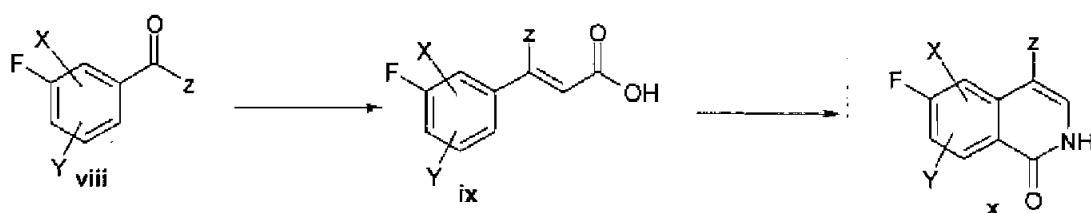


Esquema 1:

15

Un aldehído adecuadamente sustituido, por ejemplo sustituido con X o Y que son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxi o haluro unido en una posición adecuada, puede hacerse reaccionar con un compuesto

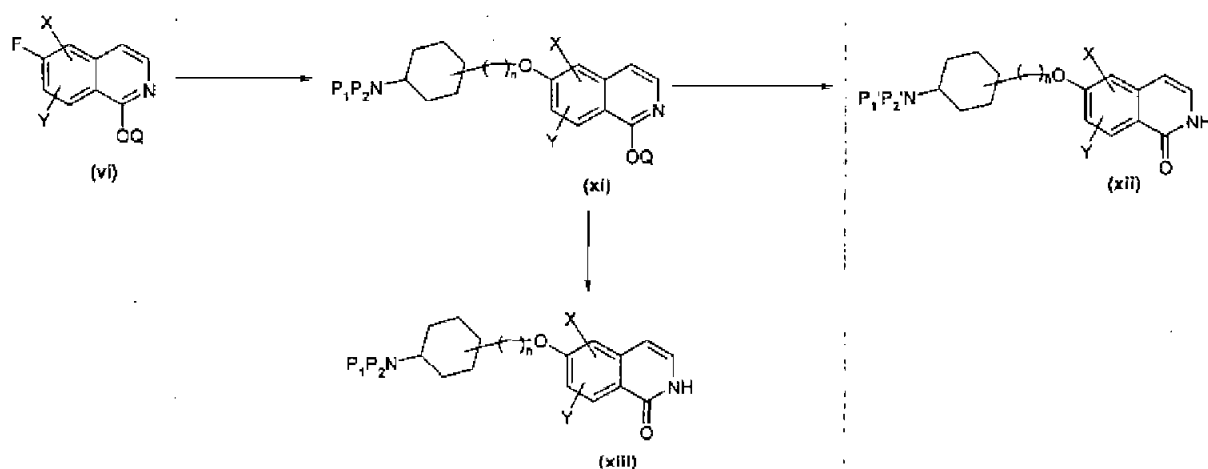
- adecuado tal como por ejemplo un acetal de aminoacetaldehído, por ejemplo en un disolvente tal como THF, cloroformo o tolueno en catálisis ácida con ácido toluenosulfónico u otro ácido apropiado para dar la imina (ii) en la que Q' puede ser por ejemplo metilo o etilo, que a su vez puede ciclarse mediante métodos diferentes para producir la isoquinolina (iii). Por ejemplo, esto puede realizarse con catálisis con ácido de Lewis mediante ácidos de Lewis adecuados tales como tetracloruro de titanio, haluros ferrosos, haluros de aluminio, etc, a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a 100°C o reduciendo la imina en la amina correspondiente por acción de un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico, convirtiendo la amina en una amida o sulfonamida por reacción con un cloruro de ácido adecuado y posteriormente por ciclación en la isoquinolina por acción de un ácido de lewis apropiado. Después, la isoquinolina (iii) puede convertirse por sí misma en el N-óxido correspondiente (iv) por acción de un agente oxidante adecuado tal como peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico u otros a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada. Después, el N-óxido (iv) puede convertirse en el derivado de 1-cloro-isoquinolina (v) haciéndolo reaccionar con un reactivo tal como oxiclorigenato de fósforo en presencia o no de pentacloruro de fósforo. Después, el derivado (v) puede convertirse a su vez en derivados de 1-alcoxi adecuados haciéndolo reaccionar con diversos alcoholes Q-OH tal como metanol, etanol o alcohol bencílico en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico y en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, dimetilacetamida u otros. Como alternativa, (v) puede convertirse directamente en el derivado de isoquinolinona (vii) por reacción con un reactivo tal como acetato amónico.



Esquema 2

Como alternativa, pueden obtenerse isoquinolinas por reacción de fluorobencenos 3-formilados o acilados (viii), donde z es por ejemplo H o alquilo como metilo o etilo, con un reactivo tal como trietilfosono acetato en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico para dar el éster de ácido cinámico correspondiente, que posteriormente se escinde por acción de una base adecuada tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio en un disolvente adecuado para liberar el ácido (ix). Después, (ix) puede convertirse en el cloruro de ácido correspondiente por métodos bien conocidos, que puede transferirse en la azida de ácido por reacción con azida sódica en un disolvente adecuado tal como éter, cloroformo o acetona en presencia o no de agua. Después, la azida correspondiente puede convertirse en la isoquinolinona (x) haciéndola reaccionar en un disolvente adecuado tal como difenilmetano o difenil éter a la temperatura adecuada.

15



Esquema 3:

20

Las 6-fluoro-isoquinolonas obtenidas anteriormente, por ejemplo (vi), pueden hacerse reaccionar con aminoalcoholes sustituidos con P_1/P_2 adecuados donde P_1/P_2 son independientemente entre sí, por ejemplo, hidrógeno, alquilo o un grupo protector tal como por ejemplo Boc o ftaloilo en presencia de una base tal como DBU, carbonato de cesio o hidruro sódico para dar los

25

derivados alcoxi sustituidos correspondientes (xi). Finalmente, esta conversión puede realizarse en etapas anteriores de la síntesis (por ejemplo, haciendo reaccionar un intermedio adecuado). Se entiende que esto puede requerir en algunos casos protección de isoquinolonas no protegidas sobre el nitrógeno u oxígeno del resto isoquinolona por métodos adecuados, como reacción con haluros de alquilo o bencilo adecuadamente sustituidos en presencia de una base.

Después, los productos tales como (xi) obtenidos mediante este método pueden liberarse o, si está presente una funcionalidad amino adecuada, pueden hacerse reaccionar con aldehídos o cetonas adecuados en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado y en presencia de un agente de extracción del agua tal como tamices moleculares o un ortoéster adecuado. Este grupo amino puede tener que liberarse en una etapa inicial, por ejemplo mediante la retirada ácida de grupos Boc.

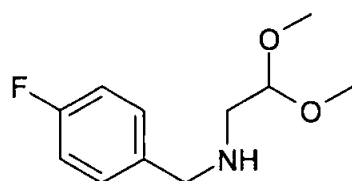
En caso de uso de isoquinolonas protegidas, se requiere la escisión de los grupos de protección usados para liberar la isoquinolona deseada (xii). Esta liberación, sin embargo, puede realizarse antes o después de la etapa de aminación reductora, dependiendo de la naturaleza del aldehído/cetona usado y de la etapa protección usada.

Pueden obtenerse derivados de isoquinolona tales como (xii) en forma de bases libres o en forma de diversas sales tales como por ejemplo hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, trifluoroacetatos, sulfatos o fumaratos. Las sales obtenidas pueden convertirse en la base libre correspondiente sometiéndolas a cromatografía de intercambio iónico o por ejemplo por tratamiento acuoso alcalino y posterior extracción con disolventes orgánicos adecuados tales como por ejemplo metil terc-butil éter, cloroformo, acetato de etilo o mezclas de isopropanol/diclorometano y la posterior evaporación a sequedad.

Los métodos generales para la preparación de derivados de isoquinolona como se ha descrito anteriormente pueden adaptarse fácilmente a la preparación de los compuestos de la fórmula (I) o (I'). En los siguientes ejemplos, la preparación de los compuestos de la presente invención se muestra con más detalle.

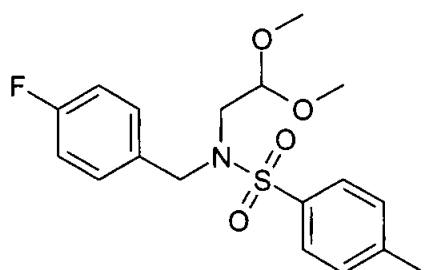
Por consiguiente, los siguientes ejemplos son parte de y pretenden ilustrar, pero sin limitación, la presente invención.

(2,2-Dimetoxi-etil)-(4-fluoro-bencil)-amina (1)



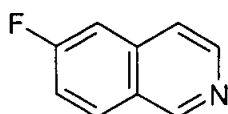
Se disolvieron 12,4 g de 4-fluorobenzaldehído en 100 ml de tolueno y la mezcla se hizo reaccionar con 10,5 g de 2-aminoacetaldehído dimetilacetal y 1,90 de ácido p-toluenosulfónico monohidrato durante dos horas en un aparato Dean Stark. La solución se dejó enfriar, se extrajo con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto bruto se disolvió en 100 ml de etanol. Se añadieron en porciones 1,89 g de borohidruro sódico. Se continuó agitando durante toda la noche. Para el tratamiento, se añadió ácido acético hasta que no se pudo observar desprendimiento de gas alguno. A continuación la solución se evaporó a sequedad, se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se extrajo con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El producto bruto obtenido (20 g) se utilizó para reacciones adicionales sin purificación. $T_R = 0,86$ min (Método B). Masa detectada: 182,1 ($M-OMe^-$), 214,2 ($M+H^+$).

N-(2,2-Dimetoxi-etil)-N-(4-fluoro-bencil)-4-metil-benceno-sulfonamida (2)

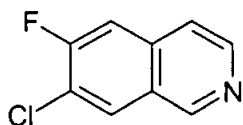


Se disolvieron 20 g de (2,2-dimetoxi-etil)-(4-fluoro-bencil)-amina (**1**) en 120 ml de diclorometano. Se añadieron 20 ml de piridina. Se añadió gota a gota a 0°C una solución de 23,8 g de cloruro del ácido p-toluenosulfónico en diclorometano. La reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se continuó agitando hasta que se completó la conversión. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 2M, dos veces con bicarbonato sódico y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó a sequedad y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir 22,95 g del compuesto **2** en forma de un aceite naranja. $T_R = 1,71$ min (Método C). Masa detectada: 336,1 (M-OMe⁻).

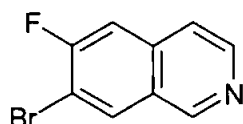
6-Fluoro-isoquinolina (**3**)



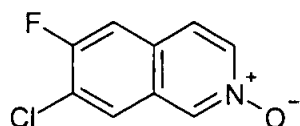
Se suspendieron 41,6 g de $AlCl_3$ en 400 ml de diclorometano. Se añadió una solución de 22,95 g de N-(2,2-dimetoxi-etil)-N-(4-fluoro-bencil)-4-metil-bencenosulfonamida (**2**) en 150 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La agitación se continuó a la temperatura ambiente durante una noche, la solución se vertió sobre hielo, la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y después las capas orgánicas combinadas se extrajeron dos veces con bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó a sequedad y el producto bruto obtenido (8,75 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 2,74 g del compuesto (**23**). $T_R = 0,30$ min (Método C). Masa detectada: 148,1 (M+H⁺).

7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina (4)

Partiendo de 3-cloro-4-fluoro-benzaldehído, el compuesto del título se preparó mediante la misma secuencia de reacción que se usó para la síntesis de 6-fluoro-isoquinolina (3). $T_R = 0,77$ min (Método A). Masa detectada: 182,1/184,1 ($M+H^+$).

7-Bromo-6-fluoro-isoquinolina (92)

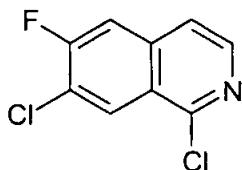
Partiendo de 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído, el compuesto del título se preparó mediante la misma secuencia de reacción que se usó para la síntesis de 6-fluoro-isoquinolina (3). $T_R = 0,91$ min (Método B). Masa detectada: 226,0/228,0 ($M+H^+$).

2-Óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5)

Se disolvieron 25 g (137,7 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (4) en 500 ml de diclorometano. Se añadieron 50,9 g (206,5 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (al 70%) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consiguió la conversión completa. Para el tratamiento, el precipitado se retiró por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó dos veces con una solución de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El material sólido obtenido de esta manera (18,4 g) se usó sin

purificación adicional. $T_R = 0,87$ min (Método C). Masa detectada: 198,1/200,1 ($M+H^+$).

1,7-Dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6)

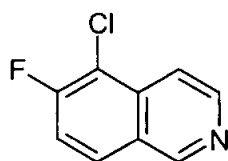


5

Se calentaron 2,6 g (12,0 mmol) de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5) en 40 ml de $POCl_3$ a temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriar la mezcla a la temperatura ambiente, se vertió en hielo. La solución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para producir 2,91 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. $T_R = 2,34$ min (Método A). Masa detectada: 216,0/218,0 ($M+H^+$).

10

5-Cloro-6-fluoro-isoquinolina (7)



15

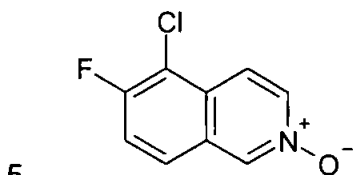
Se disolvieron 7,0 g (38,1 mmol) de 6-fluoroisoquinolina (3) en 60 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se añadieron 10,18 g de N-clorosuccinimida a 0°C. Después de 1 h, se añadieron 5,2 g más de N-clorosuccinimida y la solución se calentó a 50°C. Se añadieron sucesivamente dos porciones más de 5,2 g de N-cloro succinimida y la agitación se continuó a 50°C hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se ajustó a pH 10 mediante la adición de hidróxido sódico. El precipitado se retiró por filtración, se disolvió en diclorometano y se lavó con hidróxido sódico acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 4,04 g de 5-cloro-6-fluoro-isoquinolina

20

25

(7) en forma del trifluoroacetato. $T_R = 0,97$ min (Método A). Masa detectada: 182,0/184,0 ($M+H^+$).

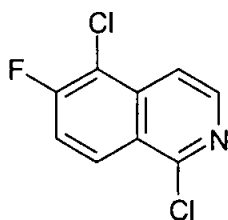
2-Óxido de 5-cloro-6-fluoro-isoquinolina (8)



Partiendo de trifluoroacetato de 5-cloro-6-fluoro-isoquinolina (7), se obtuvo el compuesto del título siguiendo el método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5). $T_R = 0,90$ min (Método C). Masa detectada: 198,1/200,1 ($M+H^+$).

10

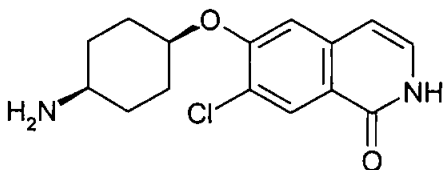
1,5-Dicloro-6-fluoro-isoquinolina (9)



15

Se convirtió 2-óxido de 5-cloro-6-fluoro-isoquinolina (8) en el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para la síntesis de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6). El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de heptano/acetato de etilo). $T_R = 1,70$ min (Método C). Masa detectada: 216,0/218,0 ($M+H^+$).

6-(*cis*-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (10)

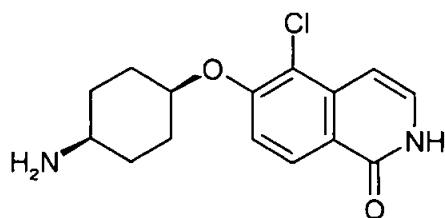


20

Se disolvieron 2,19 g (10,2 mmol) de éster terc-butílico del ácido *cis*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico en 20 ml de dimetilacetamida. Se añadieron 814 mg (20,4 mmol) de hidruro sódico (al 60%) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió

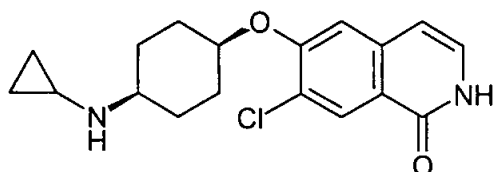
una solución de 2,0 g (9,26 mmol) de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6) en 5 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadieron 2,0 g (18,5 mmol) de alcohol bencílico y 740 mg (18,5 mmol) de hidruro sódico (al 60%). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y durante 30 minutos a 80°C hasta conseguir la conversión completa. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó dos veces con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la capa orgánica se evaporó para formar 4,44 g del intermedio bruto éster terc-butílico del ácido *cis*-[4-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico. El intermedio se disolvió en metanol y se trató con HCl 2 N a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 d, la mezcla de reacción se ajustó a pH alcalino mediante la adición de hidróxido sódico. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se agitó en etanol. La filtración y la evaporación del filtrado produjeron un material sólido, que se purificó por HPLC preparativa. El trifluoroacetato obtenido se disolvió en HCl 2 N. La liofilización final dio 433 mg del compuesto del título en forma del hidrocloreuro. $T_R = 0,89$ min (Método B). Masa detectada: 293,2/295,2 ($M+H^+$).

20 **6-(*cis*-4-Amino-ciclohexiloxi)-5-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (11)**



Partiendo de éster terc-butílico del ácido *cis*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico y de 1,5-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (9), se preparó el compuesto del título en forma del hidrocloreuro siguiendo la ruta descrita para hidrocloreuro de 6-(*cis*-4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-isoquinolin-1-ol (10). $T_R = 1,04$ min (Método B). Masa detectada: 293,1/295,1 ($M+H^+$).

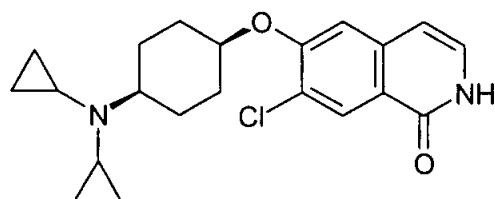
7-Cloro-6-(*cis*-4-ciclopropilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (12)



y

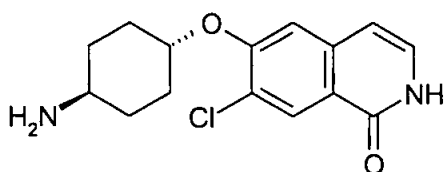
7-Cloro-6-(*cis*-4-diciclopropilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

5 (13)



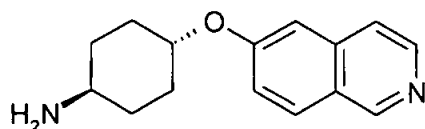
Se disolvieron 100 mg (0,3 mmol) de hidrocloreto de 6-(*cis*-4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (**10**) en 10 ml de metanol. Se añadieron 54,5 mg (0,54 mmol) de trietilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron tamices moleculares recién secados, 159,3 mg (2,66 mmol) de ácido acético, 104,6 mg (0,6 mmol) de (1-etoxi-ciclopropoxi)trimetilsilano y 56,5 mg (0,9 mmol) de cianoborohidruro sódico y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadieron 5 equivalentes de (1-etoxi-ciclopropoxi)-trimetil-silano, seguido de 2 equivalentes de cianoborohidruro sódico. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó dos veces con NaOH 2 N y agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente y de la purificación por HPLC preparativa, se obtuvieron 4,5 mg de 7-cloro-6-(*cis*-4-ciclopropilamino-ciclohexiloxi)-isoquinolin-1-ol (**12**) en forma del trifluoroacetato y 16 mg de 7-cloro-6-(*cis*-4-diciclopropilamino-ciclohexiloxi)-isoquinolin-1-ol (**13**) en forma del trifluoroacetato. T_R (**12**) = 1,05 min (Método A). Masa detectada: 333,2/335,2 ($M+H^+$). T_R (**13**) = 1,15 min (Método B). Masa detectada: 373,1/375,1 ($M+H^+$).

6-(*trans*-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-isoquinolin-1-ol (14)



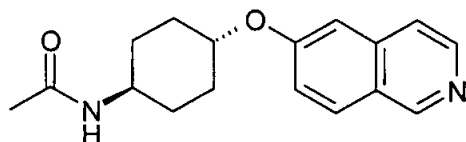
Partiendo de éster terc-butílico del ácido *trans*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico y 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6), se preparó el compuesto del título en forma del hidrocloreuro siguiendo la ruta descrita para
5 hidrocloreuro de 6-(*cis*-4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-isoquinolin-1-ol (10). $T_R = 1,08$ min (Método B). Masa detectada: 293,2/295,2 ($M+H^+$).

***trans*-4-(Isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (15)**



10 Se disolvieron 6,1 g (53 mmol) de 4-amino-ciclohexanol en 50 ml de dimetilacetamida y se añadieron 4,24 g (106 mmol) de hidruro sódico (al 60%) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos en una atmósfera de argón, se añadió una solución de 6,49 g (35,3 mmol) de hidrocloreuro de 6-fluoro-isoquinolina y la mezcla se
15 agitó a temperatura ambiente durante una noche. Para el tratamiento, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para producir 8,64 g del producto bruto, que se usó sin purificación adicional. $T_R = 0,77$ min (Método B). Masa detectada:
20 243,1 ($M+H^+$).

***trans*-N-[4-(Isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (16)**



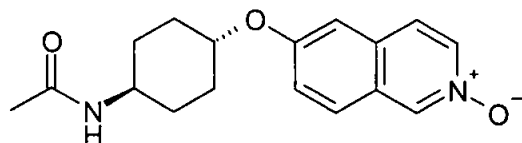
Se disolvieron 8,4 g (34,7 mmol) de 4-(isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina
25 (15) en 100 ml de diclorometano/piridina (4:1). Se añadió una solución de 3,27 g (41,6 mmol) de cloruro de acetilo en 10 ml de diclorometano a 0°C y

la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la solución se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de lavar dos veces con HCl 2 N, el producto se transfirió a la fase acuosa. Las capas de HCl se ajustaron a pH

5 alcalino mediante la adición de NaOH sólido y se extrajeron tres veces con diclorometano. El secado de las capas orgánicas con sulfato de magnesio y la evaporación del disolvente dieron 7,69 g del producto bruto. Después de la cromatografía sobre gel de sílice, se aislaron 4,48 g del compuesto del título. $T_R = 0,87$ min (Método A). Masa detectada: 285,2 ($M+H^+$).

10

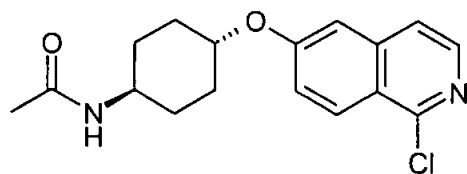
***trans*-N-[4-(2-Oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (17)**



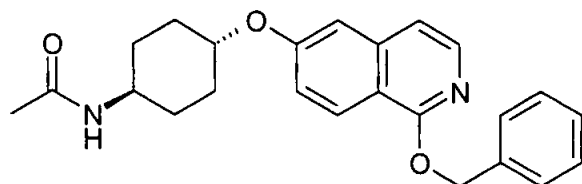
Partiendo de N-[4-(isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (16) se obtuvo el compuesto del título siguiendo el método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5). $T_R = 1,01$ min (Método A). Masa detectada: 301,2 ($M+H^+$).

15

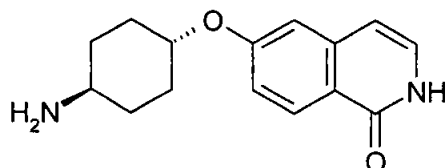
***trans*-N-[4-(1-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (18)**



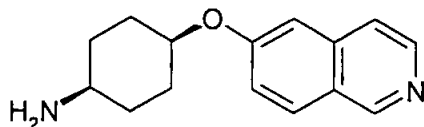
20 Se convirtió N-[4-(2-oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (17) en el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa. $T_R = 1,49$ min (Método B). Masa detectada: 319,1/321,1 ($M+H^+$).

***trans*-N-[4-(1-Benciloxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (19)**

- Se disolvieron 975 mg (3,06 mmol) de N-[4-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (**18**) en 20 ml de dimetilacetamida y se añadieron 992 mg (9,17 mmol) de alcohol bencilico. Después de la adición de 367 mg (9,17 mmol) de hidruro sódico (al 60%), la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y durante 1 h a 80°C. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó tres veces con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó.
- 10 La purificación final por HPLC preparativa produjo 680 mg del compuesto del título. $T_R = 1,75$ min (Método B). Masa detectada: 391,2 ($M+H^+$).

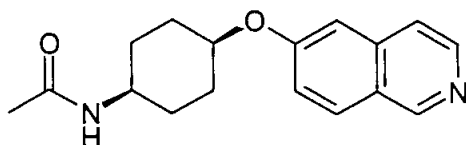
***trans*-6-(4-Amino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (20)**

- 15 Se calentaron 680 mg (1,74 mmol) de N-[4-(1-benciloxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (**19**) en HCl 2 N en un autoclave a 120°C hasta que se consiguió la conversión completa. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa. Las fracciones del producto se evaporaron y se disolvieron en HCl 2 N. Después de la liofilización, podrían obtenerse
- 20 182 mg del compuesto del título en forma del hidrocloreuro. $T_R = 0,97$ min (Método B). Masa detectada: 259,2 ($M+H^+$).

***cis*-4-(Isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (21)**

Partiendo de hidrocloreuro de 6-fluoro-isoquinolina y *cis*-4-amino-ciclohexanol, se preparó el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para el compuesto (15). $T_R = 0,64$ min (Método B). Masa detectada: 243,2 ($M+H^+$).

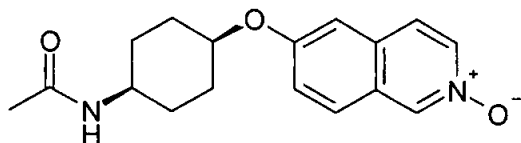
5 ***cis*-N-[4-(Isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (22)**



Partiendo de *cis*-4-(isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (21) se preparó el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para el compuesto (16). $T_R = 0,90$ min (Método B). Masa detectada: 285,1 ($M+H^+$).

10

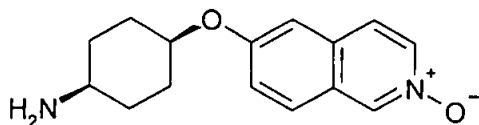
***cis*-N-[4-(2-Oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (23)**



Partiendo de *cis*-N-[4-(isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (22) se obtuvo el compuesto del título siguiendo el método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5). $T_R = 0,80$ min (Método C). Masa detectada: 301,2 ($M+H^+$).

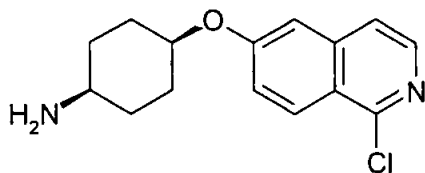
15

***cis*- 4-(2-Oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (24)**

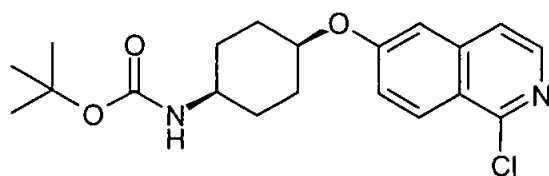


Se calentaron 2,43 g (8,1 mmol) de *cis*-N-[4-(2-oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (23) a temperatura de reflujo en 50 ml de HCl 2 N durante 16 h. La evaporación del disolvente dio 2,46 g del compuesto del título (producto bruto) en forma de la sal HCl. $T_R = 0,59$ min (Método C). Masa detectada: 517,3; 259,2; 130,2 [$(2M+H^+)$, $(M+H^+)$, $1/2(M+H^+)$].

25

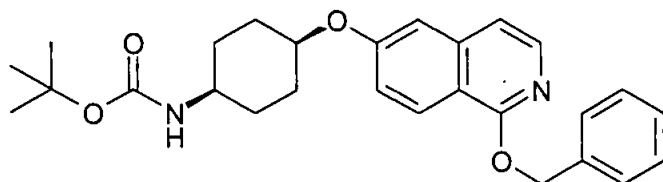
cis-4-(1-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (25)

Se calentaron 2,46 g de cis-4-(2-oxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (**24**, producto bruto) a 100°C en 20 ml de POCl₃. Después de 1 h, la mezcla se
5 enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. La solución acuosa se llevó a un pH alcalino mediante la adición de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida para producir 1,14 g del compuesto del título en forma del producto bruto, que se
10 usó sin purificación adicional. T_R = 0,90 min (Método C). Masa detectada: 277,1/279,2 (M+H⁺).

Éster terc-butilico del ácido cis-[4-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico (26)

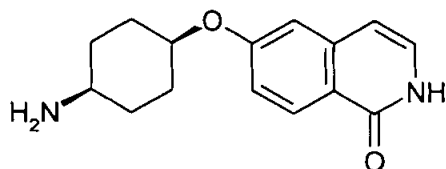
15 Se disolvieron 1,14 g de cis-4-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (**25**, producto bruto) en 20 ml de diclorometano. Se añadió una solución de 1,17 g (5,35 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo en 5 ml de diclorometano a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la
20 solución se lavó con agua, se secó y se evaporó, para producir 1,65 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. T_R = 1,77 min (Método C). Masa detectada: 377,1/379,1 (M+H⁺).

Éster terc-butílico del ácido *cis*-[4-(1-benciloxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico (27)



- Partiendo de éster terc-butílico del ácido *cis*-[4-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico (26, producto bruto) se preparó el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para *trans*-N-[4-(1-benciloxi-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-acetamida (19). La cromatografía final sobre una HPLC preparativa dio una mezcla del producto deseado y el derivado parcialmente desprotegido que tenía un grupo amino libre. $T_R = 2,01$ min (Método C).
- 10 Masa detectada: 449,2 ($M+H^+$).

***cis*-6-(4-Amino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (28)**



- El compuesto del título se preparó agitando éster terc-butílico del ácido *cis*-[4-(1-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-carbámico (27) a temperatura ambiente en metanol/HCl 2 N (1:1). Después de que se completara la conversión, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa. El trifluoroacetato obtenido se convirtió en el hidrocloreto correspondiente disolviendo el compuesto en HCl 2 N y por evaporación del disolvente. Después de disolver el residuo en agua y de la liofilización, se aisló el producto deseado (sal HCl) en forma de un sólido incoloro. $T_R = 0,75$ min (Método B). Masa detectada: 259,2 ($M+H^+$).
- 15
- 20

Procedimiento general A para la reacción de aminación reductora:

- 25 Se agitaron 0,243 mmol del bloque de construcción de amina (hidrocloreto), 0,243 mmol del aldehído y 0,365 mmol de trietilamina en 3 ml de $HC(OMe)_3$ durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a $-10^\circ C$ y se

añadieron 1,75 ml de una solución en DMF recién preparada que contenía 1,215 mmol de $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ y 1,215 mmol de HOAc. La agitación se continúa a -10°C durante 30 min y después la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente y se deja a la temperatura ambiente durante una

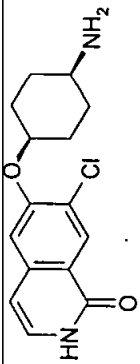
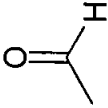
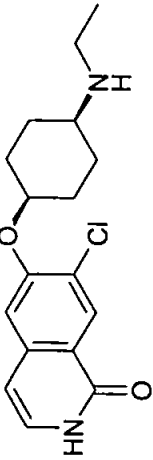
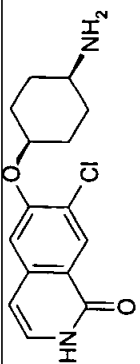
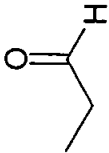
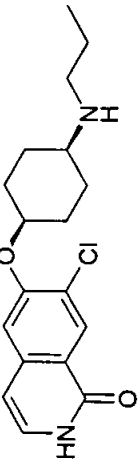
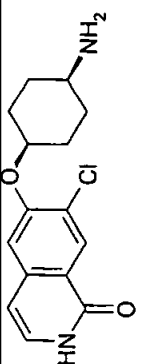
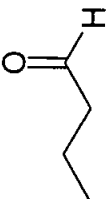
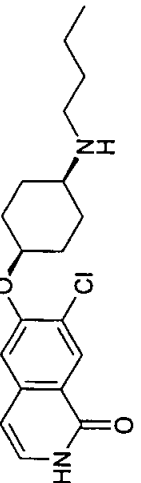
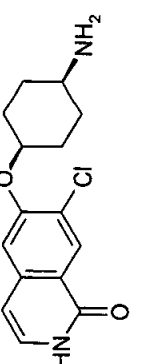
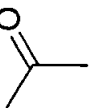
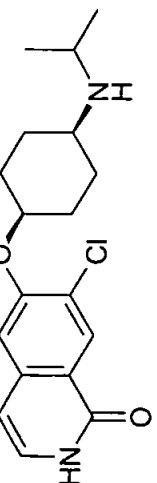
5 noche. Se añadieron 0,5 ml de agua, la mezcla se evaporó, se disolvió en DMF y los productos mono- y bis-alquilados, si se obtuvieron, se purificaron por HPLC preparativa. Los productos purificados se disolvieron en 1 ml de HCl en isopropanol (5-6M) y se dejaron durante una noche a TA (se escinden los grupos éster BOC/tBu de algunos de los productos). Se

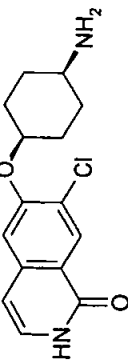
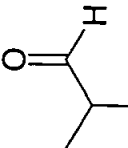
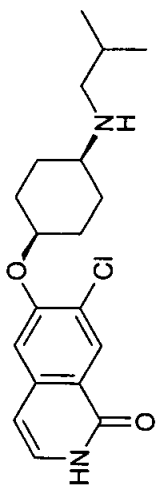
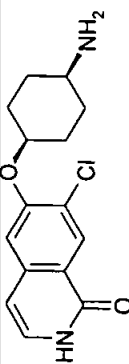
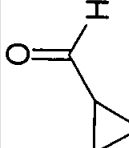
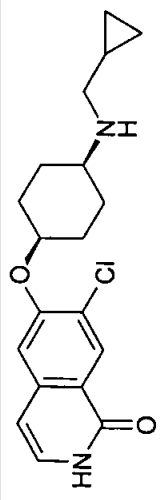
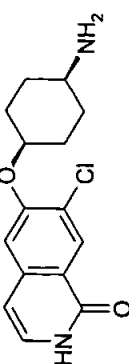
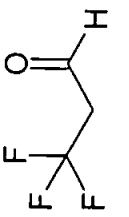
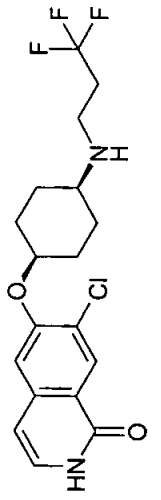
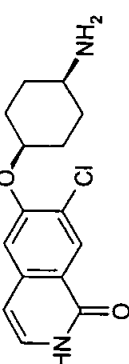
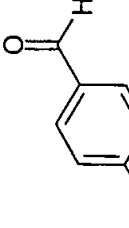
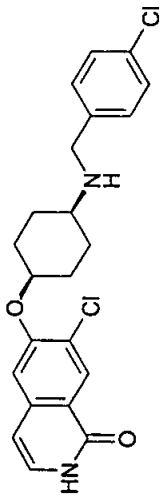
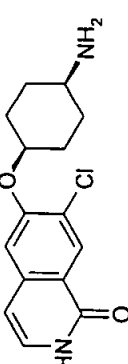
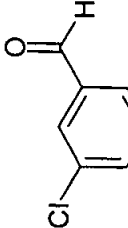
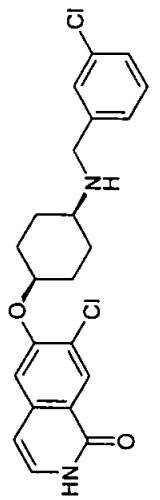
10 añadieron 2 ml de agua y la solución se liofilizó para producir los hidroclouros de los productos.

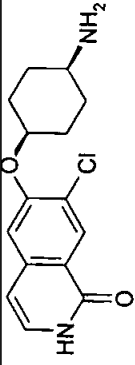
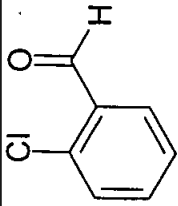
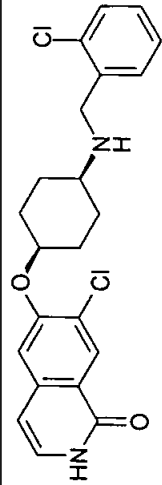
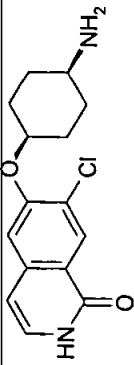
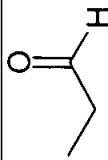
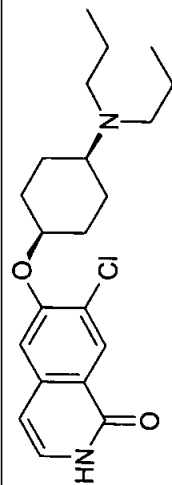
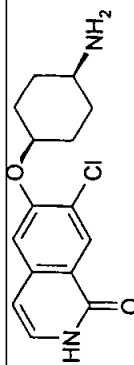
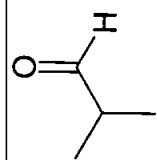
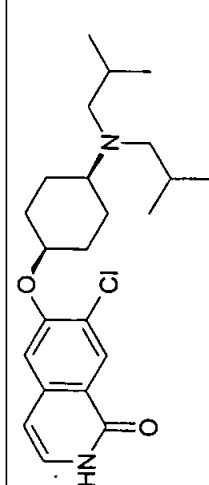
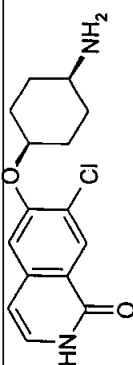
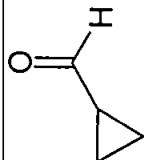
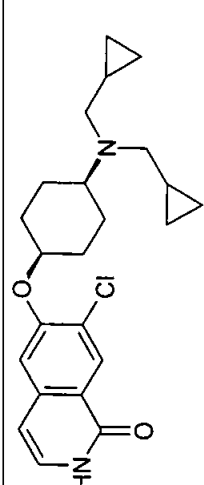
De acuerdo con este procedimiento, se obtuvieron los siguientes productos en forma de hidroclouros a partir de la amina y del componente carbonilo

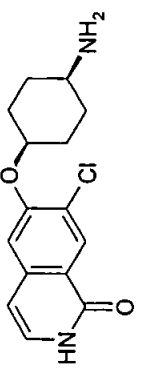
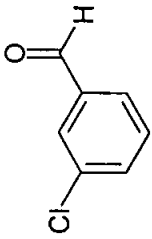
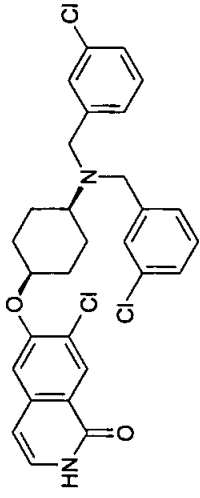
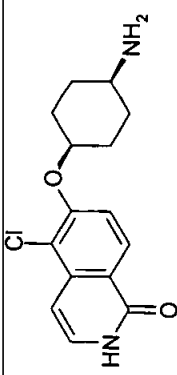
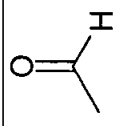
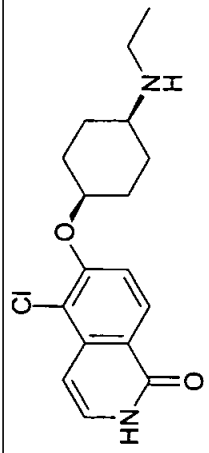
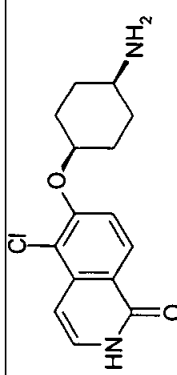
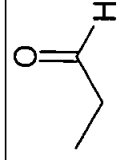
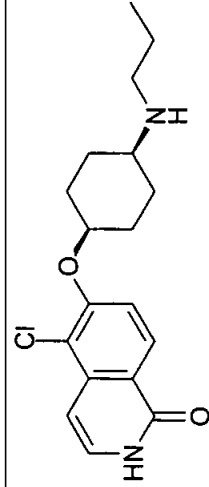
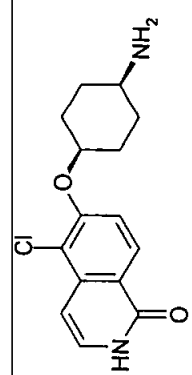
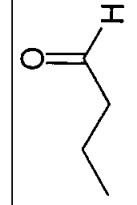
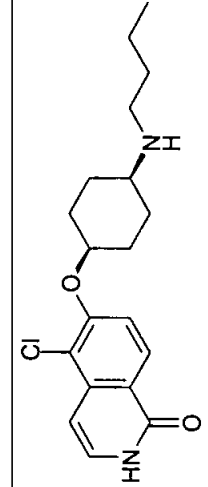
15 mencionados (Tabla 1)

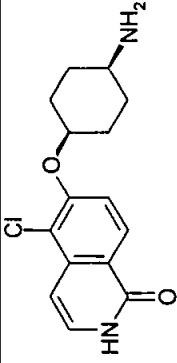
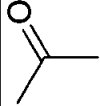
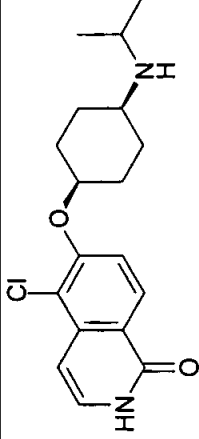
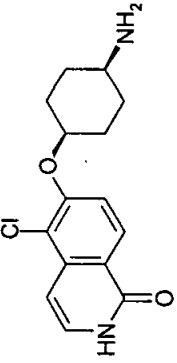
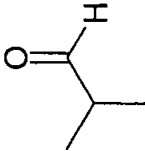
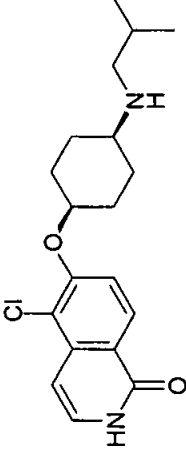
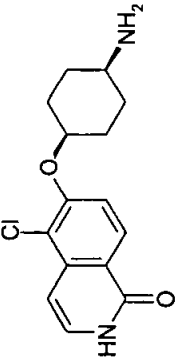
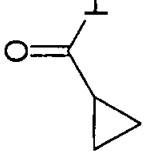
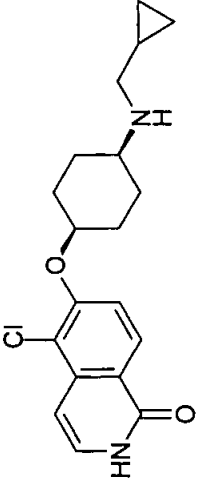
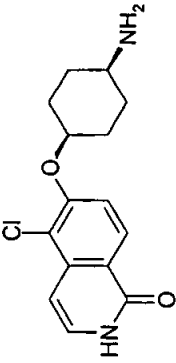
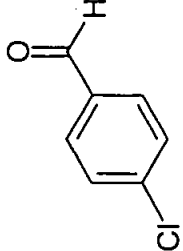
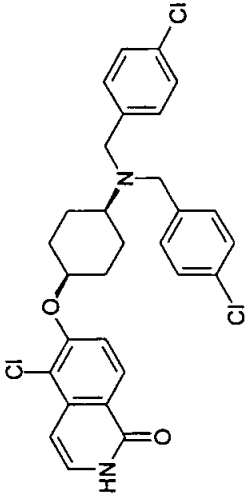
Tabla 1:

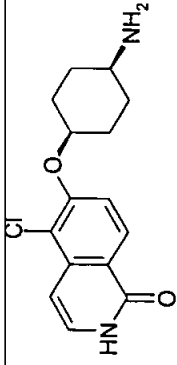
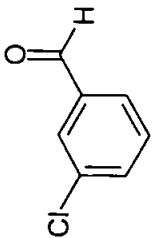
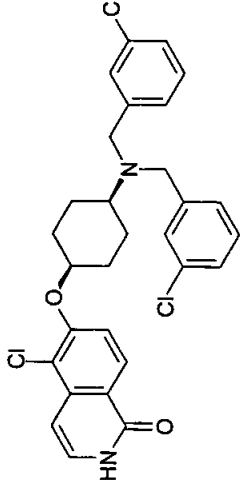
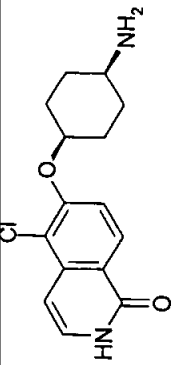
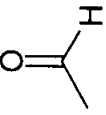
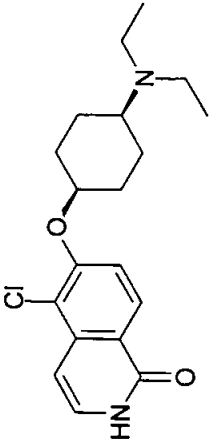
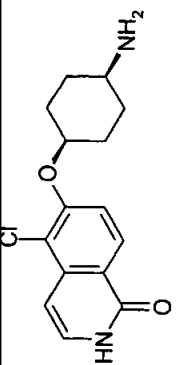
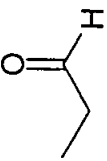
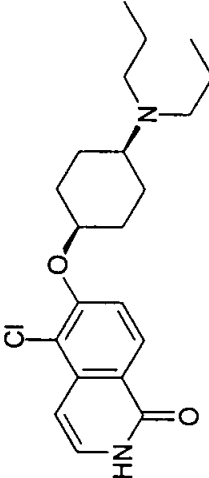
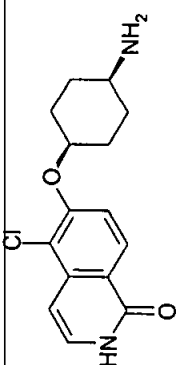
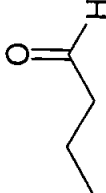
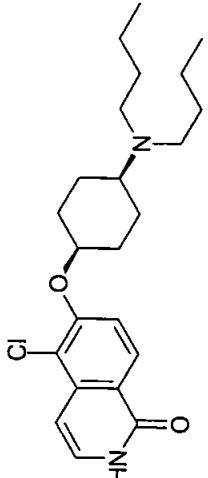
Ejem- plo	Amina	Aldehido/Cetona	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
29				321,2	0,99	A
30				335,2	1,08	A
31				349,2	1,18	A
32				335,2	1,07	A

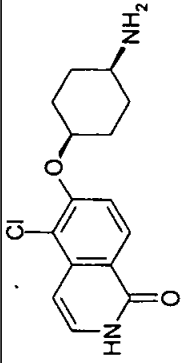
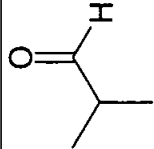
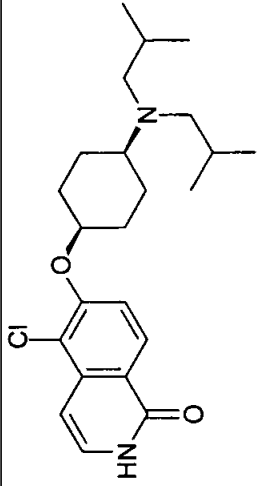
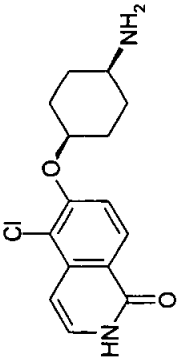
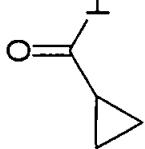
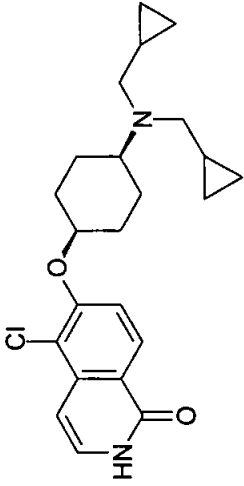
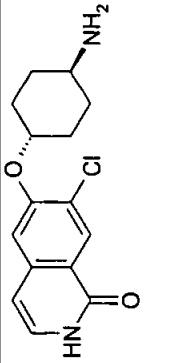
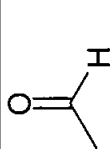
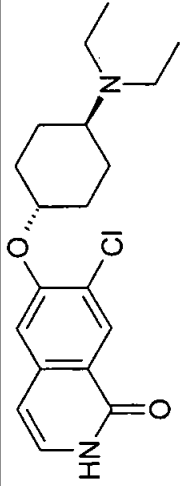
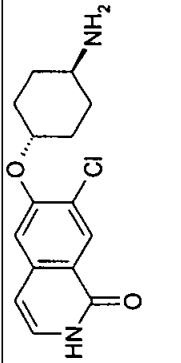
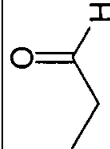
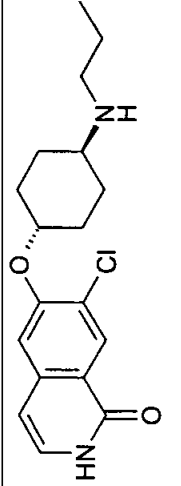
Ejemplo	Amina	Aldehído/Cetona	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
33				349,2	1,16	A
34				347,2	1,11	A
35				389,1	1,17	A
36				417,1	1,25	B
37				417,1	1,25	B

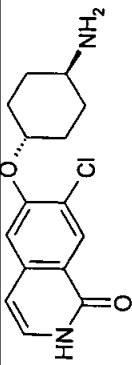
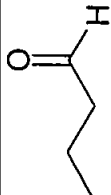
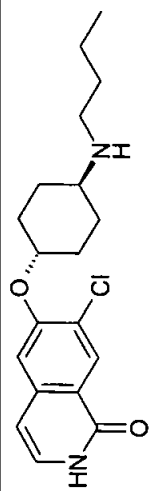
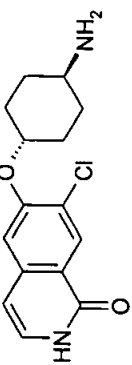
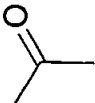
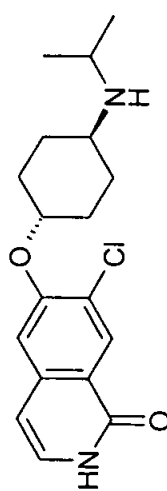
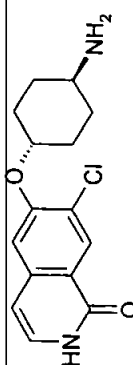
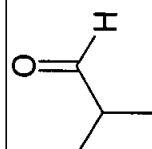
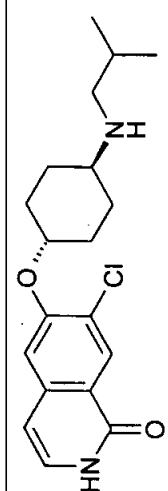
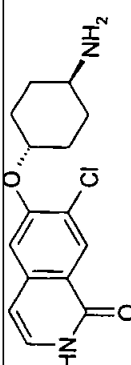
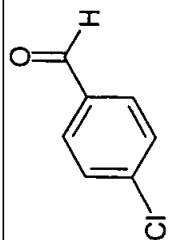
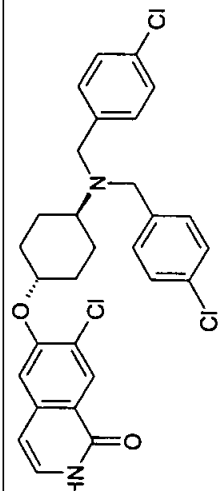
Ejem- plo	Amina	Aldehído/Cetona	Producto	[M+H] ⁺	T _R / [min]	Mét do
38				417,1	1,29	B
39				377,2	1,26	A
40				405,2	1,40	A
41				401,2	1,28	A

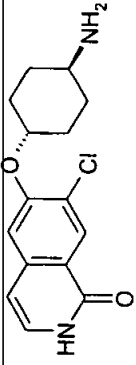
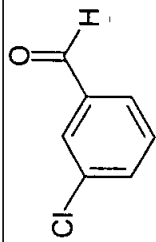
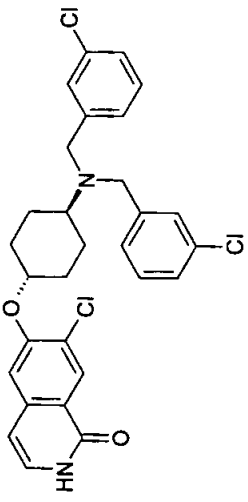
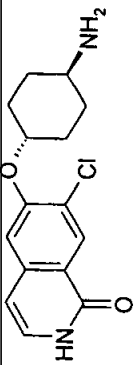
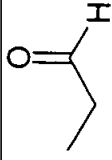
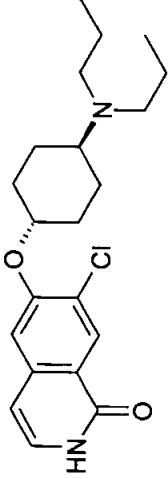
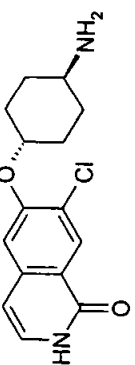
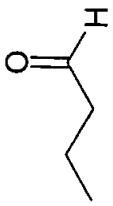
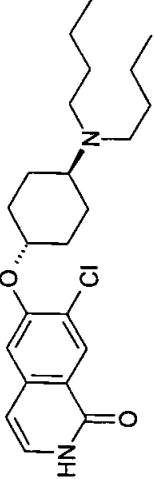
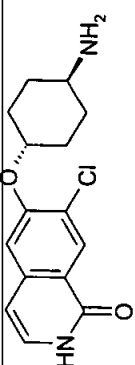
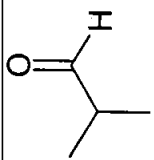
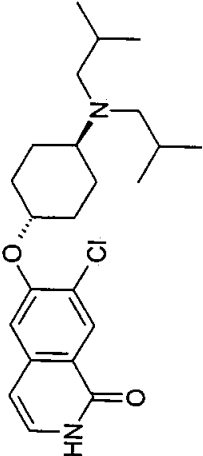
Ejem- plo	Amina	Aldehído/Cetona	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
42				541,1	1,84	A
43				321,2	1,01	A
44				335,2	1,06	B
45				349,2	1,15	B

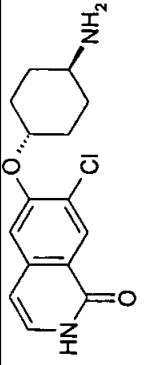
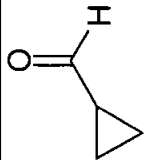
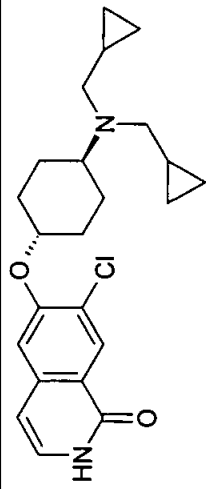
Ejem- plo	Amina	Aldehído/Cetona	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
46				335,2	1,08	B
47				349,2	1,15	B
48				347,2	1,05	B
49				541,1	1,83	A

Ejem- plo	Amina	Aldehído/Cetona	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Mét do
50				541,1	1,88	A
51				349,1	1,10	A
52				377,2	1,27	A
53				405,2	1,47	A

Ejem- plo	Amina	Aldehído/Cetona	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Métod
54				405,2	1,45	A
55				401,2	1,31	A
56				349,2	1,10	B
57				335,2	1,12	A

Ejem- plo	Amina	Aldehído/Cetona	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Mét do
58				349,2	1,24	B
59				335,2	1,11	B
60				349,2	1,22	B
61				541,1	1,86	A

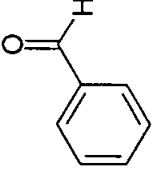
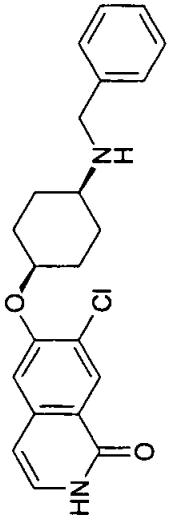
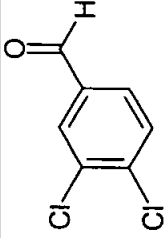
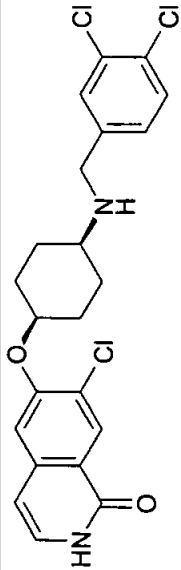
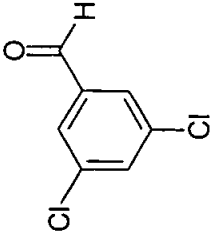
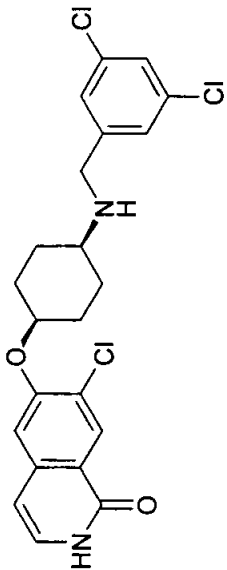
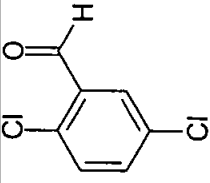
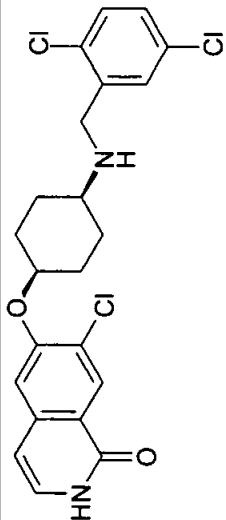
Ejem- plo	Amina	Aldehído/Cetona	Producto	[M+H] ⁺	T _R / [min]	Método
62				541,1	1,89	A
63				377,2	1,28	A
64				405,2	1,50	A
65				405,2	1,40	A

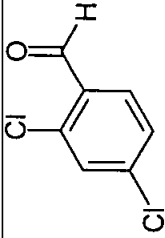
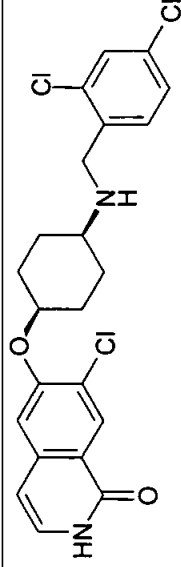
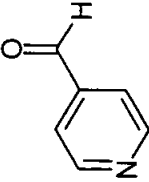
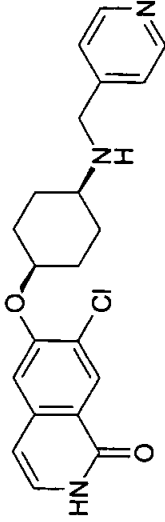
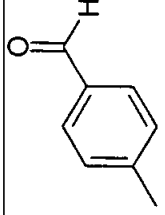
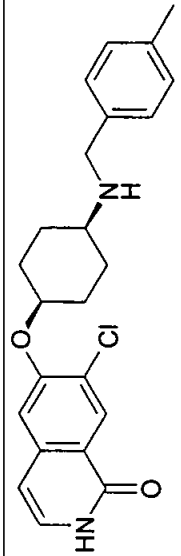
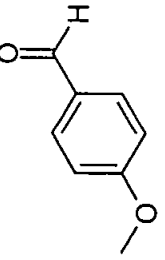
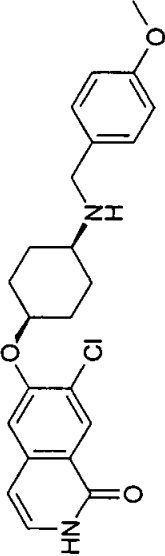
Ejem- plo	Amina	Aldehído/Cetona	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
66				401,2	1,30	A

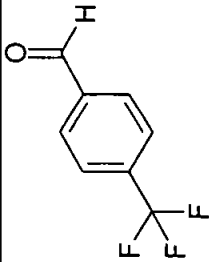
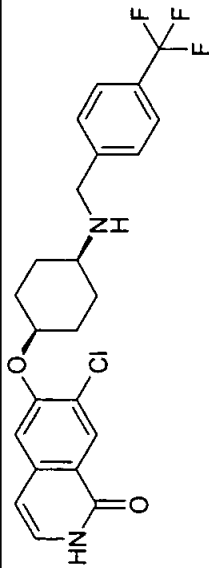
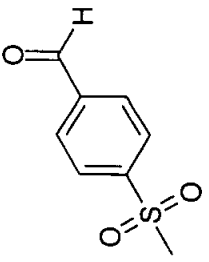
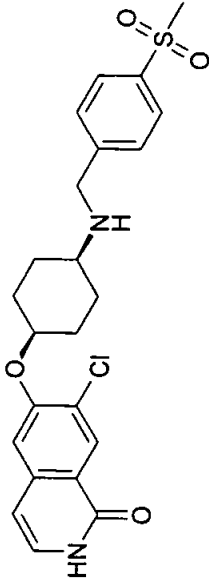
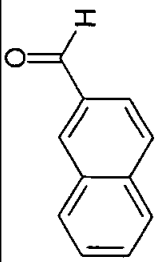
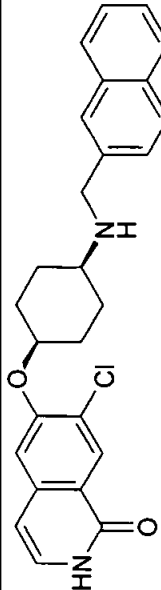
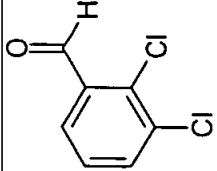
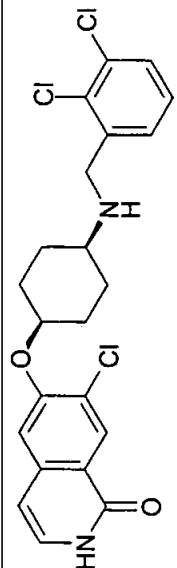
Procedimiento general B para la reacción de aminación reductora:

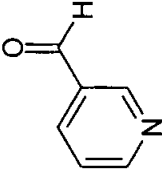
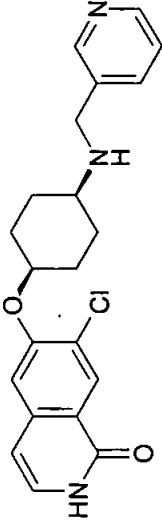
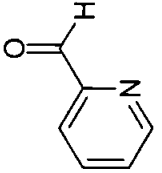
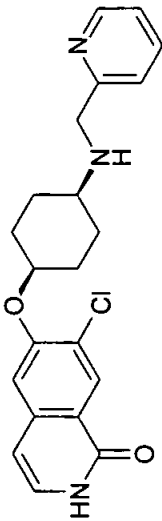
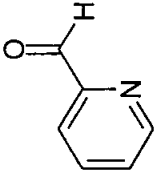
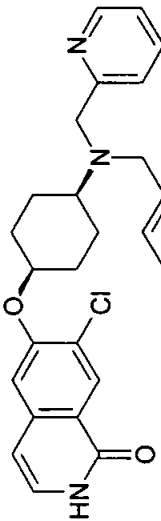
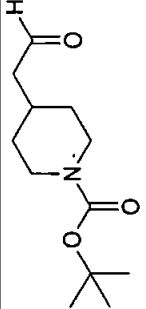
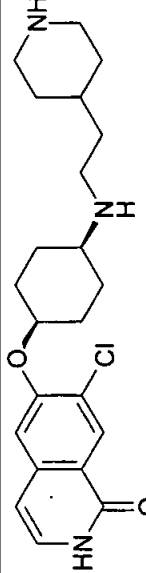
- Se disolvieron 150 mg (0,46 mmol) de hidrocloreto de 6-cis-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (**10**) en 10 ml de metanol. Después de la adición de tamices moleculares de 4 Å, 92,3 mg (0,57 mmol)
- 5 de trietilamina, 273,8 mg (4,56 mmol) de ácido acético y 0,57 mmol del aldehído correspondiente, se añadió gota a gota una solución de 86,0 mg (1,37 mmol) de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consiguió la completa conversión. En algunos casos
- 10 fue necesario calentar la mezcla a 70°C para conseguir la completa conversión. Para el aislamiento de los productos, la solución se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaOH 1 N y con una solución sat. de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Los productos mono-
- 15 o bis-alquilados, si se obtuvieron, se purificaron por HPLC preparativa o precipitaron del HCl metanólico.
- Los trifluoroacetatos obtenidos se agitaron en HCl 2 N/Metanol, se evaporaron, se disolvieron en agua y se liofilizaron para producir los productos deseados en forma de hidroclouros.
- Los productos protegidos con Boc se desprotegieron durante la evaporación
- 20 de las fracciones del producto de HPLC, que contenían TFA al 0,1%, o durante la posterior agitación en HCl 2 N/Metanol.
- De acuerdo con este procedimiento, se obtuvieron los siguientes productos en forma de hidroclouros a partir de la amina (**10**) y del aldehído
- 25 mencionado (Tabla 2)

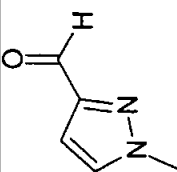
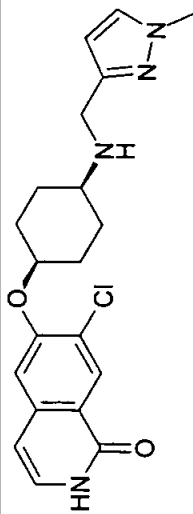
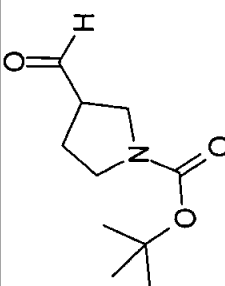
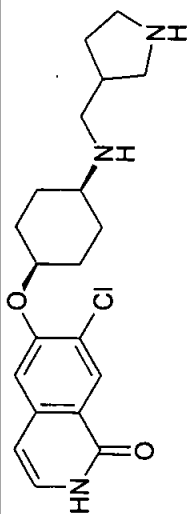
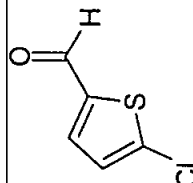
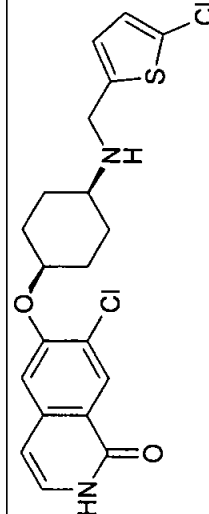
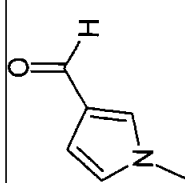
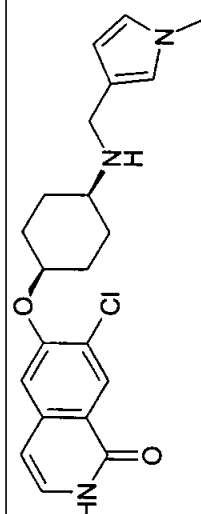
Tabla 2:

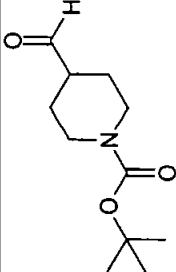
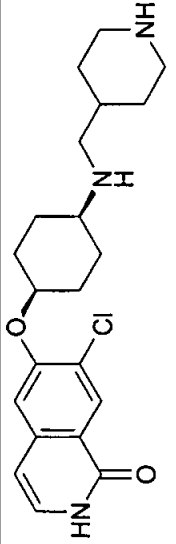
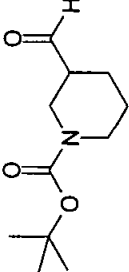
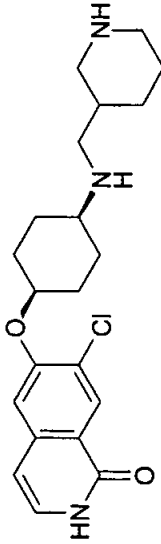
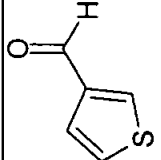
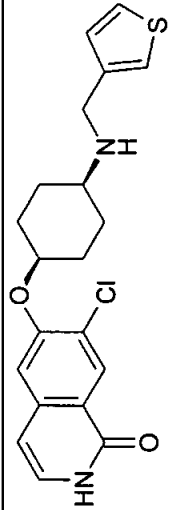
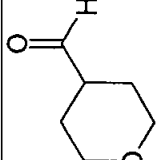
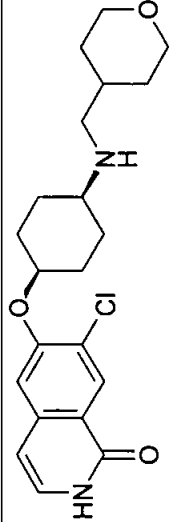
Ejemplo	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
67			383,2	1,12	B
68			451,1	1,30	B
69			451,1	1,33	B
70			451,1	1,28	B

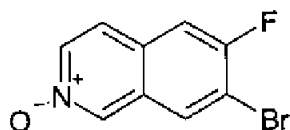
Ejemplo	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
71			451,1	1,30	B
72			384,2	0,85	B
73			397,2	1,23	B
74			413,2	1,18	B

Ejemplo	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
75			451,1	1,30	B
76			461,1	1,09	B
77			433,2	1,36	B
78			451,1	1,33	B

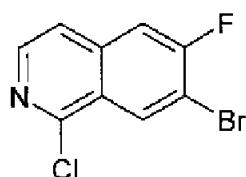
Ejemplo	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
79			384,2	0,87	B
80			384,2	1,10	B
81			475,5	0,98	C
82			404,2	0,88	B

Ejemplo	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
83			387,2	0,97	B
84			376,2	0,84	B
85			423,1	1,21	B
86			386,2	1,11	B

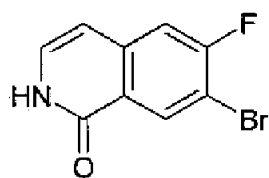
Ejemplo	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
87			390,2	0,87	B
88			390,2	0,86	B
89			389,1	1,10	B
91			391,2	1,08	B

2-Óxido de 7-bromo-6-fluoro-isoquinolina (93)

Partiendo de (92) se preparó el compuesto del título siguiendo el método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5). $T_R = 0,93$ min (Método C). Masa detectada: 242,2/244,2 ($M+H^+$).

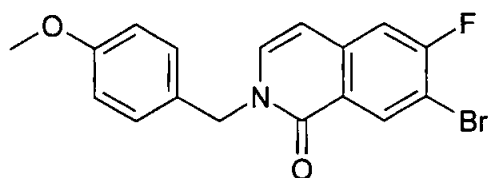
7-Bromo-1-cloro-6-fluoro-isoquinolina (94)

Partiendo de 2-óxido de 7-bromo-6-fluoro-isoquinolina (93), se sintetizó el producto deseado de acuerdo con el protocolo descrito para 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6). $T_R = 1,70$ min (Método C). Masa detectada: 260,0/262,0 ($M+H^+$).

7-Bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (95)

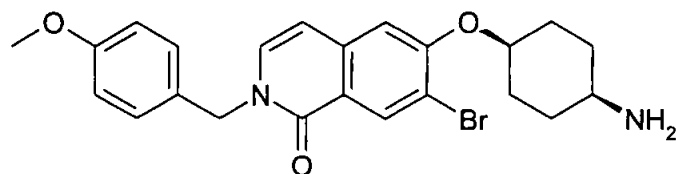
Se disolvieron 12,9 g (49,5 mmol) de 7-bromo-1-cloro-6-fluoro-isoquinolina (94) en 250 ml de ácido acético. Después de la adición de 38,7 g (0,5 mol) de acetato amónico, la solución se agitó a 100°C. Después de 3 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se vertió en agua. El precipitado se filtró y se secó para producir 9,91 g (83%) del compuesto del título. $T_R = 1,15$ min (Método C). Masa detectada: 242,2/244,1 ($M+H^+$).

7-Bromo-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (96)



- Se disolvieron 9,66 g (39,9 mmol) de 7-Bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (**95**) en 180 ml de dimetilacetamida y se añadieron 1,92 g (48,0 mmol) de hidruro sódico (al 60%). Después de 1 h a temperatura ambiente, se
- 5 añadió una solución de 7,50 g (48,0 mmol) de cloruro de 4-metoxibencilo en 25 ml de dimetilacetamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consiguió la completa conversión. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se
- 10 secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para producir 16,8 g de un aceite oscuro en forma del producto bruto, que se agitó en metanol. La filtración del precipitado dio 6,56 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. Las aguas madre se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir 2,62 g más del producto deseado. $T_R = 1,71$
- 15 min (Método C). Masa detectada: 362,3/364,3 ($M+H^+$).

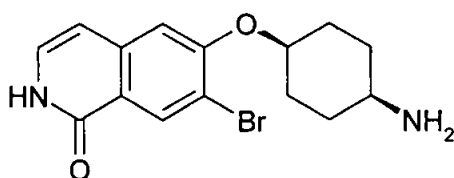
6-*cis*-(4-Amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (97**)**



- 20 Se disolvieron 135 mg (0,625 mmol) de éster terc-butílico del ácido *cis*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico en 2,5 ml de dimetilacetamida y se añadieron 30 mg (0,75 mmol) de hidruro sódico (al 60%). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 181 mg (0,5 mmol) de 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**96**) y la agitación
- 25 se continuó. Para conseguir la conversión completa, se añadieron 30 mg más de hidruro sódico (al 60%) después de 3 h. Después de agitar durante una noche, se añadieron 2 ml de ácido acético seguido de 2 ml de HCl 2 N y

la mezcla se agitó a 50°C hasta que se completó la desprotección del grupo Boc. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación final por HPLC preparativa dio 83 mg del producto en forma del trifluoroacetato. $T_R = 1,31$ min (Método B). Masa detectada: 457,2/459,2 ($M+H^+$).

6-*cis*-(4-Amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (98)

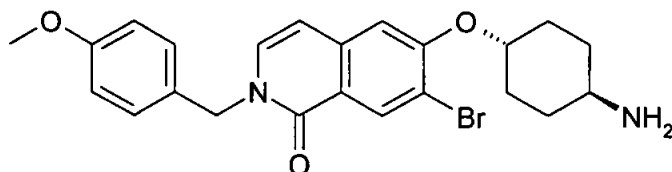


10

Se disolvieron 62 mg (0,11 mmol) de trifluoroacetato de 6-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**97**) en 2 ml de TFA y la mezcla se calentó en un horno microondas a 140°C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en HCl 2 N y se lavó dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 2 N y las soluciones acuosas combinadas se evaporaron. Los residuos se disolvieron en agua y se liofilizaron. La purificación final por HPLC preparativa dio 8 mg del producto deseado en forma del trifluoroacetato. $T_R = 0,86$ min (Método B). Masa detectada: 337,1/339,1 ($M+H^+$).

20

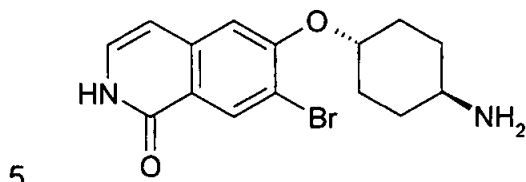
6-*trans*-(4-Amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (99)



25 Partiendo con éster terc-butilico del ácido *trans*-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico y 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**96**) se sintetizó el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para 6-*cis*-

(4-amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (97). $T_R = 1,34$ min (Método B). Masa detectada: 457,2/459,2 ($M+H^+$).

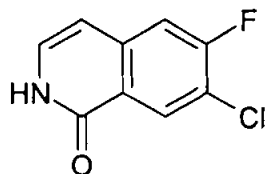
6-*trans*-(4-Amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (100)



Partiendo de 6-*trans*-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-iso-quinolin-1-ona (99) se preparó el producto deseado mediante el método descrito para 6-*cis*-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (98). El compuesto se aisló en forma del trifluoroacetato. $T_R = 0,88$ min (Método B). Masa detectada: 337,1/339,1 ($M+H^+$).

10

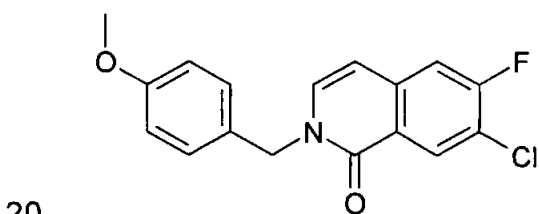
7-Cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (101)



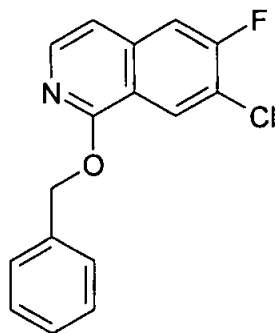
Partiendo de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6) se preparó el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para 7-bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (95). $T_R = 1,11$ min (Método C). Masa detectada: 198,2 ($M+H^+$).

15

7-Cloro-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (102)



Partiendo de 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (101) se preparó el compuesto del título siguiendo el protocolo descrito para 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (96). $T_R = 1,66$ min (Método C). Masa detectada: 318,3 ($M+H^+$).

1-Benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (103)

Se disolvieron 14,74 g (74,6 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona
5 (101) en 150 ml de tolueno. Después de la adición de 30,86 g (111,9 mmol)
de carbonato de plata y 15,31 g (89,5 mmol) de bromuro de bencilo, la
mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración
a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se
evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, se secó
10 con sulfato de magnesio y se evaporó. La purificación final por HPLC
preparativa dio 11,63 g del compuesto del título. $T_R = 2,51$ min (Método B).
Masa detectada: 288,1/290,1 ($M+H^+$).

Procedimiento General para la reacción de los cloruros de arilo 7-cloro-
15 **6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (102) y 1-benciloxi-7-**
cloro-6-fluoro-isoquinolina (103) con reactivos de grignard en catálisis
con Fe(acac)3.

Se disolvieron 2 mmol del cloruro de arilo respectivo y 35,3 mg (0,1 mmol)
de acetilacetato de hierro (III) en 24 ml de THF y se añadieron 2 ml de
20 NMP. Se añadieron 2,4 mmol del reactivo de grignard a 0°C mediante una
jeringa en una atmósfera de argón y la reacción se agitó a 0°C durante 10
minutos. Para conseguir la conversión completa, en algunos casos se
añadieron 0,6 mmol más del reactivo de grignard y la agitación se continuó
durante 10 minutos.

25 En el caso de los compuestos protegidos con N-PMB, la reacción se
interrumpió vertiéndose en HCl 1 M. Los análogos protegidos con O-bencilo
se inactivaron vertiéndose en una solución saturada de NH_4Cl .

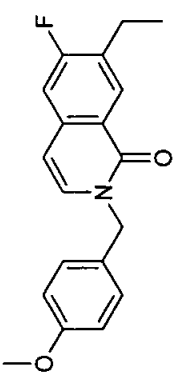
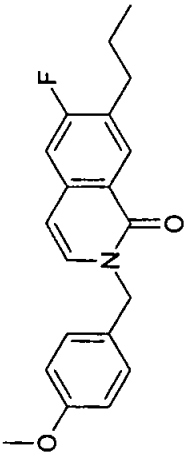
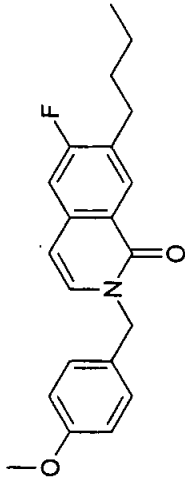
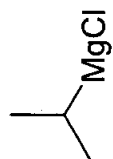
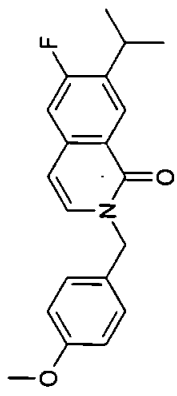
La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación final por HPLC preparativa dio los derivados 7-alkilados deseados.

5

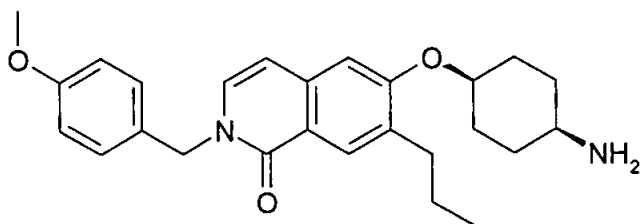
De acuerdo con este procedimiento, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir del cloruro de arilo mencionado y reactivo de Grignard (Tabla 3)

10

Tabla 3

Ejemplo	Cloruro de arilo	Reactivo de Grignard	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
104	102			312,4	1,68	C
105	102			326,4	1,81	C
106	102			340,4	1,92	C
107	102			326,4	1,80	C

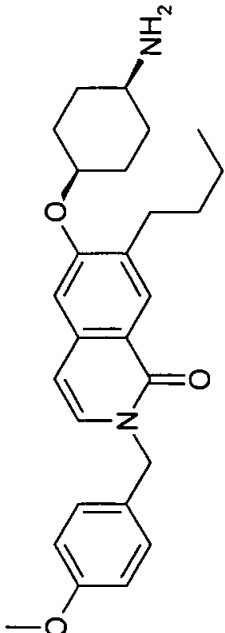
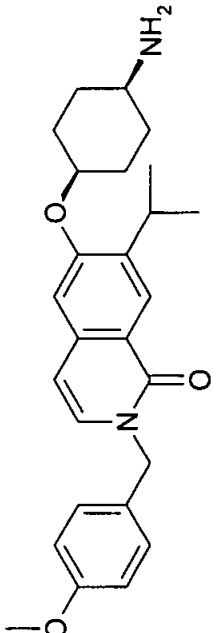
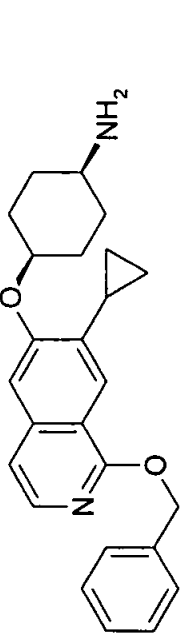
6-cis-(4-Amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-propil-2H-isoquinolin-1-ona (109)



Se disolvieron 58 mg (0,38 mmol) de hidrocloreto de cis-4-aminociclohexanol
5 en 10 ml de dimetilacetamida. En una atmósfera de argón, se añadieron 38
mg (0,96 mmol) de hidruro sódico (al 60%) y la reacción se agitó durante 30
minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de una solución de
100 mg (0,31 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-propil-2H-isoquinolin-1-
ona (**105**), la solución se agitó a 80°C. Para obtener la conversión completa,
10 se añadieron dos veces las mismas cantidades del hidrocloreto de 4-
aminociclohexanol e hidruro sódico y la temperatura se aumentó a 110°C.
Después de la conversión completa, el disolvente se retiró a presión
reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La
capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Después de la
15 purificación por HPLC preparativa, se aisló el producto deseado en forma del
trifluoroacetato. $T_R = 1,14$ min (Método C). Masa detectada: 421,6 ($M+H^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon en forma de trifluoroacetatos
mediante el protocolo descrito para 6-cis-(4-amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-
20 bencil)-7-propil-2H-isoquinolin-1-ona (**109**) (Tabla 4):

Tabla 4

Ejemplo	Fluoruro de arilo	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
110	106		435,6	1,18	C
111	107		421,6	1,13	C
112	108		389,5	1,22	C

Deprotección de las isoquinolinonas protegidas con N-PMB 109, 110 y 111

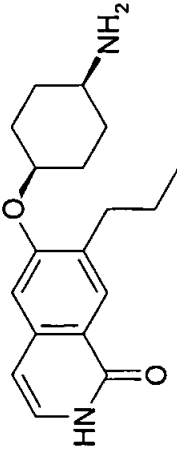
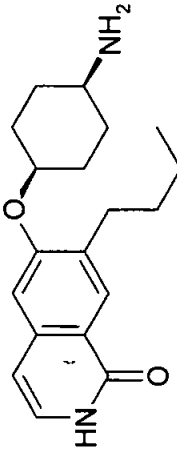
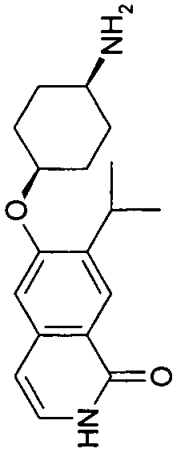
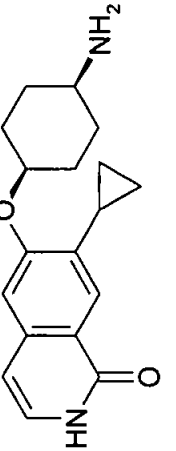
- Los compuestos de partida protegidos se calentaron en TFA en un horno microondas a 140°C hasta que se observó la conversión completa. La evaporación del disolvente y la purificación por HPLC preparativa dieron los productos desprotegidos deseados en forma de trifluoroacetatos, que se disolvieron en HCl 2 N y se evaporaron. Después de disolver el residuo en agua y de la liofilización, los compuestos se aislaron en forma de las sales HCl.

10

Deprotección de la isoquinolinona protegida con O-bencilo 112

- Se agitó 4-(1-benciloxi-7-ciclopropil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexilamina (**112**) en HCl 2 N a temperatura ambiente hasta que se completó la conversión. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa, lo cual produjo el producto deseado en forma del trifluoroacetato. El producto se disolvió en HCl 2 N y el disolvente se retiró a presión reducida. Después de disolver el residuo en agua y de la liofilización, el producto se aisló en forma de la sal HCl.
- 20 Después de la desprotección de los compuestos **109** a **112**, se aislaron los siguientes compuestos en forma de sales HCl (Tabla 5):

Tabla 5

Ejemplo	Compuesto de partida	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
113	109		301,4	0,89	C
114	110		315,4	0,93	C
115	111		301,4	0,86	C
116	112		299,4	0,82	C

Procedimiento general C para la reacción de aminación reductora:

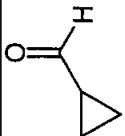
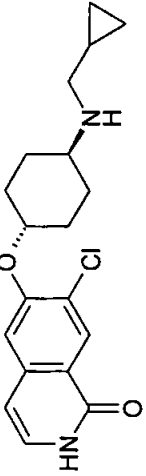
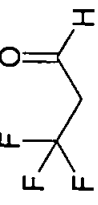
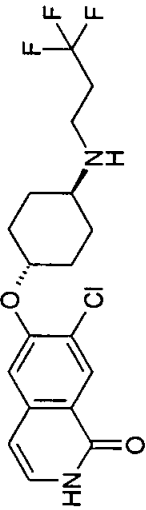
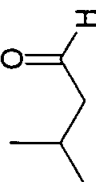
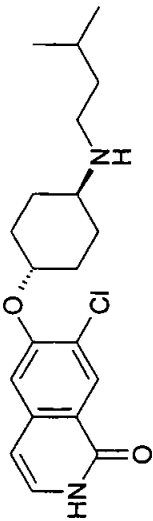
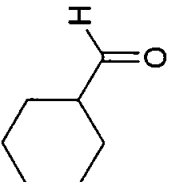
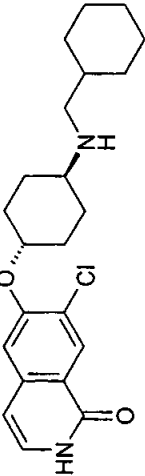
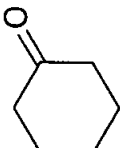
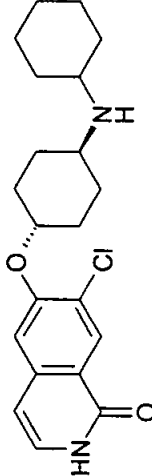
Se disolvieron 82 mg (0,25 mmol) de hidrocloreuro de 6-*trans*-(4-amino-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (**14**) en 3 ml de trimetoximetano.

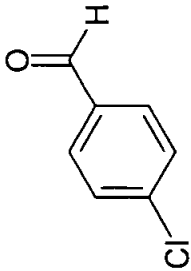
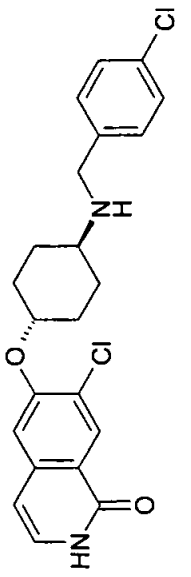
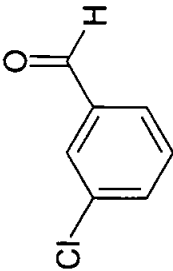
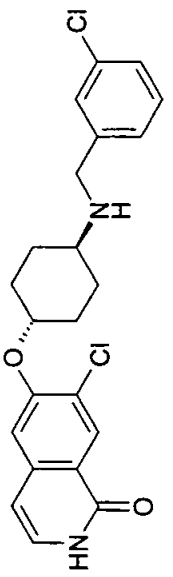
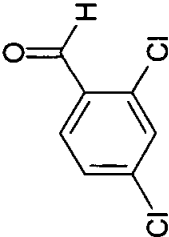
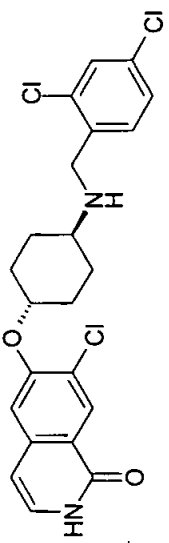
Se añadieron 0,25 mmol del aldehído o cetona correspondiente (disueltos en

- 5 0,2 ml de THF o en forma de un sólido) seguido de 48 mg (0,375 mmol) de trietilamina. Después de 1 h a temperatura ambiente, la solución se enfrió a -10°C y se añadió una solución de 265 mg (1,25 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico en 1,5 ml de DMF, seguido de 73,5 mg (1,225 mmol) de ácido acético. Después de 30 min a 0°C , la solución se dejó a
- 10 temperatura ambiente durante una noche. Para el tratamiento, se añadieron 0,5 ml de agua y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Los trifluoroacetatos obtenidos se disolvieron en 1,0 ml de una solución 5-6 M de HCl en isopropanol y se dejaron a temperatura ambiente durante una noche. Después de la adición de 2,0 ml
- 15 de agua, las soluciones se liofilizaron, produciendo el producto deseado en forma de las sales HCl.

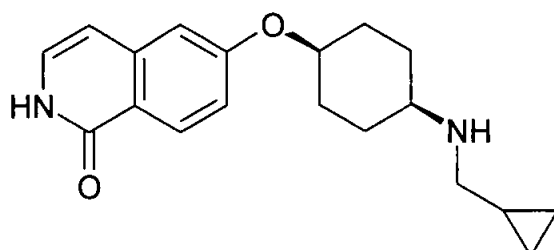
Los compuestos mostrados a continuación en la tabla 6 se sintetizaron de acuerdo con este método y se obtuvieron en forma de la sal HCl:

Tabla 6

Ejemplo	Aldehído	Producto	[M+H] ⁺	T _R / [min]	Método
117			347,1	1,11	A
118			389,1	1,13	A
119			363,1	1,26	A
120			389,1	1,34	A
121			375,5	1,34	D:

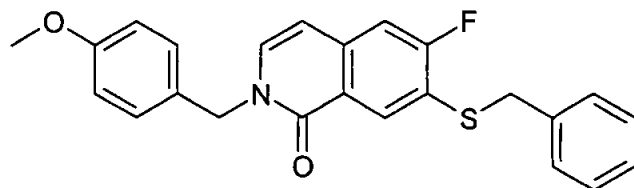
Ejemplo	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
122			417,4	1,41	D:
123			417,4	1,43	D:
124			451,3	1,46	D:

6-[cis-4-(Ciclopropilmetil-amino)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona (125)



Se obtuvo **125** en forma del hidrocloreuro usando el método general descrito anteriormente empleando ciclopropano carbaldehído y cis-6-(4-amino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (**28**) como materiales de partida. $T_R = 1,04$ min (Método B). Masa detectada: 313,2 ($M+H^+$).

7-Bencilsulfanil-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (126)

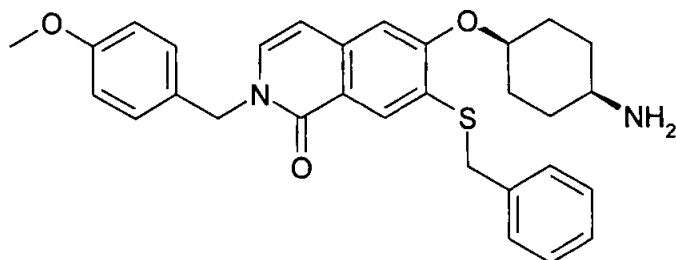


10

Se disolvieron 500 mg (1,38 mmol) de 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**96**), 627,3 mg (1,52 mmol) de benciltiolato de tributilestaño, 96,2 mg (1,66 mmol) de fluoruro potásico recién secado y 24,0 mg (0,041 mmol) de XANTPHOS en 5 ml de NMP y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Después de la adición de 19,0 mg (0,021 mmol) de Pd_2dba_3 , la mezcla de reacción se agitó a 100°C. Para conseguir la conversión completa, se añadieron 0,01 mmol más de Pd_2dba_3 y la agitación se continuó a 100°C. Después de 5 h, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se trató con una solución al 5% de KF. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con una solución saturada cloruro sódico. Después de secar con sulfato de magnesio, la capa orgánica se evaporó y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa. $T_R = 1,83$ min (Método C). Masa detectada: 406,5 ($M+H^+$).

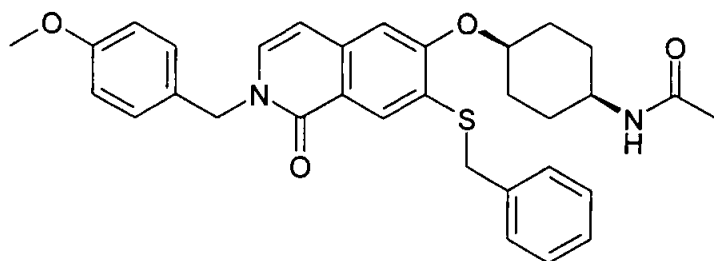
25

6-(4-Amino-*cis*-ciclohexiloxi)-7-bencilsulfanil-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (127)



- 5 Se disolvieron 90 mg (0,59 mmol) de hidrocloreto de *cis*-4-amino-ciclohexanol en 10 ml de dimetilacetamida y se añadieron 59,3 mg (1,48 mmol) de hidruro sódico (al 60%). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de 200 mg (0,49 mmol) de 7-bencilsulfanil-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**126**) en 20
- 10 ml de dimetilacetamida y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h y después a 130°C durante 3 h. Se añadieron 1,2 equivalentes más de hidrocloreto de *cis*-4-amino-ciclohexanol y 2,5 equivalentes de hidruro sódico y la temperatura se aumentó a 160°C. Después de 8 h, la solución se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo
- 15 se disuelve en diclorometano, se lava con agua y se seca con sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente y de la purificación por HPLC preparativa, el compuesto del título se aisló en forma del trifluoroacetato. $T_R = 1,18$ min (Método C). Masa detectada: 501,6 ($M+H^+$).

20 **N-{4-[7-Bencilsulfanil-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi]-*cis*-ciclohexil}-acetamida (128)**

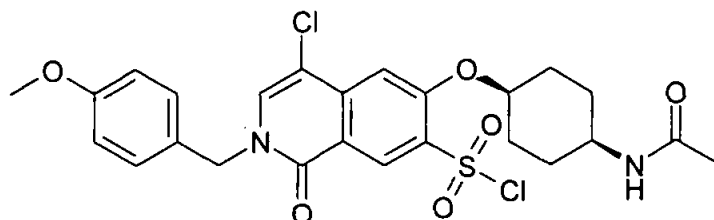


Se disolvieron 45 mg (0,073 mmol) de 6-(4-amino-*cis*-ciclohexiloxi)-7-bencilsulfanil-2-(4-metoxi-bencil)-2H-iso-quinolin-1-ona (**127**) en 5 ml de

diclorometano y se añadieron 14,8 mg (0,146 mmol) de trietilamina. Se añadieron 6,9 mg (0,088 mmol) de cloruro de acetilo a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió diclorometano y la solución se lavó con HCl 2 N y una solución saturada de bicarbonato sódico.

- 5 Después de secar con sulfato de magnesio y de la evaporación del disolvente, el compuesto del título se aisló en forma del producto bruto, que se usó sin purificación adicional. $T_R = 1,53$ min (Método C). Masa detectada: 543,6 ($M+H^+$).

10 **Cloruro de 6-(4-acetilamino-*cis*-ciclohexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-7-sulfonilo (129)**

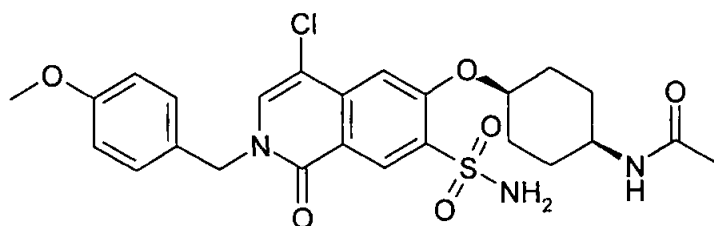


Se disolvieron 37 mg de N-{4-[7-bencilsulfanil-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-

- 15 dihidro-isoquinolin-6-iloxi]-ciclohexil}-acetamida (**128**, producto bruto) en 5 ml de diclorometano. Se añadieron 16,4 mg (0,273 mmol) de ácido acético, 4,9 mg (0,273 mmol) de agua y 273 μ l (0,273 mmol) de cloruro de sulfurilo (1 M en diclorometano) a 0°C. Después de 30 minutos, se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con una solución de bicarbonato sódico (al 2%), agua y una solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó con
- 20 Na_2SO_4 y se evaporó. El producto bruto obtenido de esta manera se usó sin purificación adicional. $T_R = 1,55$ min (Método C). Masa detectada: 553,5 ($M+H^+$).

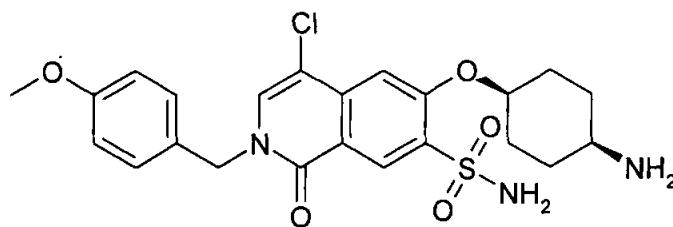
N-{4-[4-Cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-7-sulfamoil-1,2-dihidro-

- 25 **isoquinolin-6-iloxi]-*cis*-ciclohexil}-acetamida (130)**



A una solución de 29 mg de cloruro de 6-(4-acetilamino-*cis*-ciclohexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-7-sulfonilo (**129**, producto bruto) en 2 ml de THF se le añadieron 2 ml de una solución acuosa al 33% de amoníaco. Después de 1 h a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se usó sin purificación adicional. $T_R = 1,22$ min (Método C). Masa detectada: 534,5 ($M+H^+$).

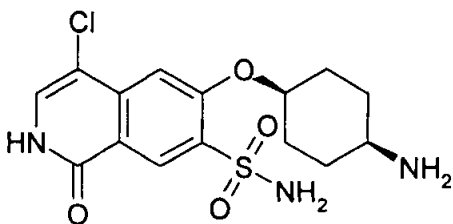
Amida del ácido 6-(4-amino-*cis*-ciclohexiloxi)-4-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-7-sulfónico (131)



10

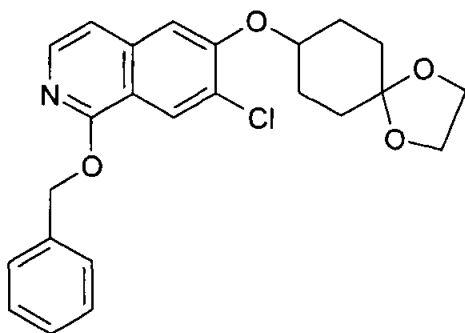
Se disolvieron 32 mg de N-{4-[4-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-7-sulfamoi-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi]-*cis*-ciclohexil}-acetamida (**130**, producto bruto) en 5 ml de etanol y 15 ml de HCl 2 N y la mezcla se calentó durante 2 h a 90°C. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en HCl 6 N y el calentamiento a 90°C se continuó durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución acuosa se evaporó y el compuesto del título se aisló en forma de la sal HCl (producto bruto). $T_R = 1,00$ min (Método C). Masa detectada: 492,5 ($M+H^+$).

Amida del ácido 6-(4-amino-*cis*-ciclohexiloxi)-4-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolina-7-sulfónico (132)



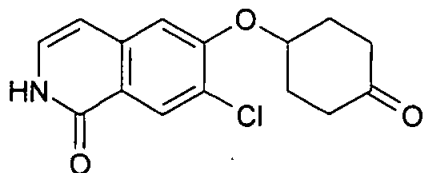
Se disolvió **131** bruto en 15 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se calentó durante 3 h a 140°C en condiciones de microondas. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa, lo cual produjo el compuesto del título en forma del trifluoroacetato. $T_R = 0,90$ min (Método B). Masa detectada: 372,3 ($M+H^+$).

1-Benciloxi-7-cloro-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-isoquinolina (133)



Se disolvieron 1,26 g (8,34 mmol) de dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol en 50 ml de dimetilacetamida y se añadieron 695,2 mg (17,4 mmol) de hidruro sódico (al 60%). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de 2,0 g (6,95 mmol) de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (**103**) en 50 ml de dimetilacetamida y la agitación se continuó a temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, lo cual produjo 3,30 g del producto bruto, que se usó sin purificación adicional. $T_R = 2,05$ min (Método C). Masa detectada: 426,5 ($M+H^+$).

7-Cloro-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (134)



Se agitaron 3,30 g de 1-benciloxi-7-cloro-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-isoquinolina (**133**, producto bruto) en 30 ml de HCl 6 N/acetona (1:2) a

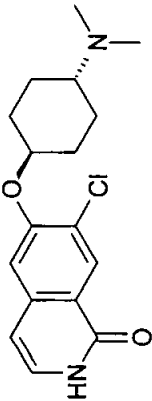
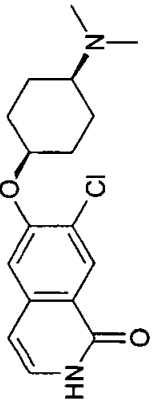
temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa. $T_R = 1,34$ min (Método B). Masa detectada: 292,0 ($M+H^+$).

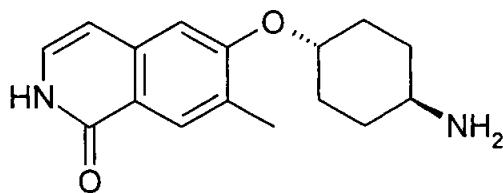
5

Partiendo de 7-cloro-6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (**134**), los siguientes compuestos se sintetizaron en forma de hidrocloruros por analogía con el procedimiento general *B* para las reacciones de aminación reductora (Tabla 7):

10

Tabla 7

Ejemplo	Amina	Producto	Comentario	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
135			isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> separados por HPLC prep.; isómero <i>cis</i> obtenido con una pureza de aprox. 80%.	321,1	0,99	B
136			isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> separados por HPLC prep.; isómero <i>cis</i> obtenido con una pureza de aprox. 85%.	321,1	0,92	B

6-(trans-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (137)**a) 6-Fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona**

5

A una solución de 10,0 g (55,5 mmol) de ácido 3-fluoro-4-metil-cinámico en 80 ml de acetona se le añadieron posteriormente a 0°C 6,74 g (66,6 mmol) de trietilamina en 10 ml de acetona seguido de 7,83 g (72,2 mmol) de cloroformiato de etilo. Después de agitar durante 2 h de 0 a 5°C, se añadió una solución de 4,0 g (61,1 mmol) de azida sódica en 9,5 ml de agua. Después de agitar durante 1 h más, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua enfriada con hielo y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se añadieron 40 ml de difenil éter y el cloroformo se retiró cuidadosamente al vacío. Después, el residuo se añadió gota a gota a 50 ml de difenil éter, que se había precalentado a 245°C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 h más a 230–250°C. Después de enfriar a 150°C, la mezcla de reacción se vertió en 270 ml de heptano, después se enfrió de nuevo en un baño de hielo, el producto precipitado se filtró por succión y se obtuvieron 4,1 g de 6-fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

b) 6-Fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

A una solución de 9,17 g (51,8 mmol) de 6-fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona en 80 ml de DMF se le añadieron 20,2 g (62,1 mmol) de carbonato de cesio y después 8,92 g (56,9 mmol) de cloruro de 4-metoxibencilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos, la mezcla de reacción se vertió en 600 ml de agua, se agitó durante 1 h, y después el producto precipitado se aisló por succión. A partir de las aguas madre, se aisló más

producto por cromatografía con heptano/acetato de etilo (80:20). Los productos combinados se recrystalizaron en acetato de etilo y se obtuvieron 8,39 g de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

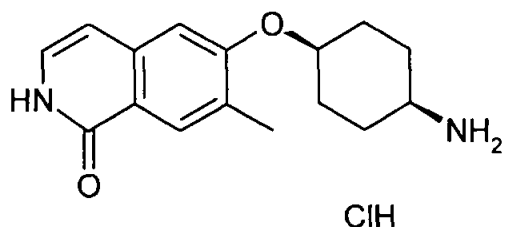
- 5 c) 6-(trans-4-Amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-oná

A una solución de 1,48 g (9,75 mmol) de hidrocloreuro de trans-4-aminociclohexanol en 20 ml de dimetilacetamida se le añadieron 1,95 g
10 (48,77 mmol) de hidruro sódico (al 60%) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Posteriormente, se añadieron 2,90 g (9,75 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona en 30 ml de dimetilacetamida y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla se vertió en 300 ml de agua enfriada con hielo y el producto bruto
15 precipitado se purificó por cromatografía. Primero, el material de partida restante se eluyó con acetato de etilo/heptano (2:1) y finalmente el producto deseado se eluyó con metanol puro, dando 1,98 g de 6-(trans-4-amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

- 20 d) Hidrocloreuro de 6-(trans-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Se calentaron 2,64 g (6,7 mmol) de 6-(trans-4-amino-ciclohexiloxi)-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona y 15,3 g (134,5 mmol) de ácido
25 trifluoroacético durante 2 h en un horno microondas a 150°C. Después, el exceso de ácido trifluoroacético se retiró por destilación al vacío y el residuo se diluyó con 130 ml de ácido clorhídrico 1 M. La fase acuosa se lavó 3 veces con cloruro de metileno y después se liofilizó para dar un hidrocloreuro, que se recrystalizó en isopropanol. Esto formó 1,1 g de hidrocloreuro de 6-
30 (trans-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**137**). $T_R = 0,92$ min (Método B). Masa detectada: 273,22 ($M+H^+$).

6-(cis-4-Amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (138)



a) Hidrocloruro de cis-4-aminociclohexanol

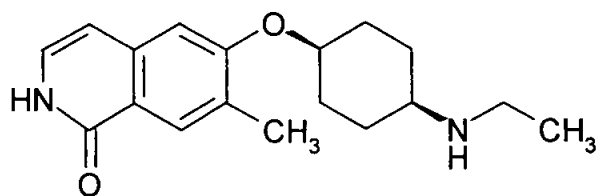
- 5 A una solución de 30,0 g (0,265 mol) de ciclohexanona oxima en 300 ml de cloruro de metileno y 38 ml de etanol se le añadieron lentamente 34,5 g (0,318 mol) de hipoclorito de terc-butilo a 0°C. La solución azul oscura resultante se enfrió a -20°C, después se añadieron 31,9 g (0,398 mol) de 1,3-ciclohexadieno y la mezcla se almacenó en un congelador a 5°C durante
- 10 2 días hasta que desapareció el color azul. La mezcla de reacción se concentró hasta el 50% de su volumen y después se añadieron lentamente 600 ml de éter dietílico. Después de agitar durante una noche, el precipitado resultante se aisló por succión para producir 29,0 g de hidrocloruro de 2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-eno. Se hidrogenaron 5,0 g (0,045 mol) de este
- 15 material con 3,0 g (0,013 mol) de óxido de platino a una presión de 2 bar de hidrógeno. Después de 7 h, el catalizador se retiró por filtración y se añadió una solución de 20 ml ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Después de la evaporación, el residuo se recrystalizó en 30 ml de isopropanol, dando 3,1 g de hidrocloruro de cis-4-aminociclohexanol.

20

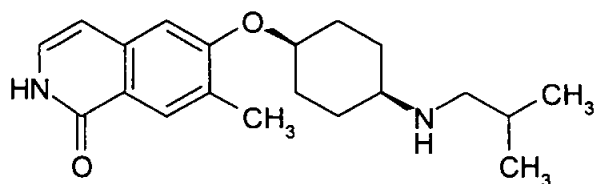
b) Hidrocloruro de 6-(cis-4-aminociclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

- A partir de 2,55 g (16,8 mmol) de hidrocloruro de cis-4-aminociclohexanol y 5,0 g (16,8 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (137, etapa b) se prepararon 0,98 g de hidrocloruro de 6-(cis-4-aminociclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona como se ha descrito en ejemplo
- 25 137 etapas c y d.

$T_R = 0,99$ min (Método B). Masa detectada: 273,18 ($M+H^+$).

6-(cis-4-Etilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (139)

Se agitaron 0,2 g (0,65 mmol) de hidrocloreto de 6-(cis-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**138**), 69 mg (0,68 mmol) de trietilamina y 35 mg (0,78 mmol) de acetaldehído en 13 ml de metanol seco durante 4 h a 5°C. Después de la adición de 37 mg (0,97 mol) de borohidruro sódico, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Como se observó una conversión incompleta de la amina de partida, se añadieron secuencialmente de nuevo las mismas cantidades de actetaldehído y borohidruro sódico durante 2 h. Después de otra agitación durante 2 horas, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y el metanol se evaporó. El residuo acuoso se lavó con acetato de etilo y después se saturó con carbonato potásico y se extrajo con cloruro de metileno para dar 145 mg de 6-(cis-4-étilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**139**). $T_R = 0,89$ min (Método A). Masa detectada: 301,20 ($M+H^+$).

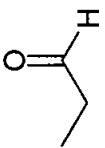
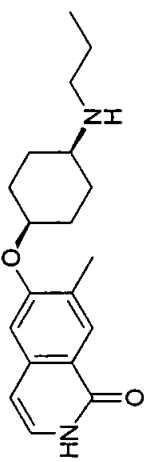
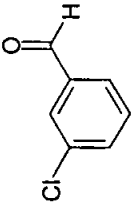
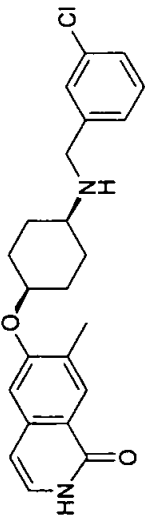
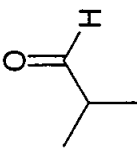
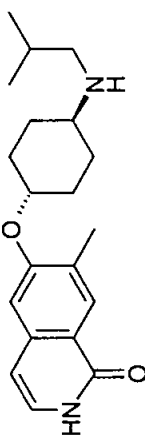
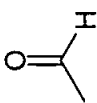
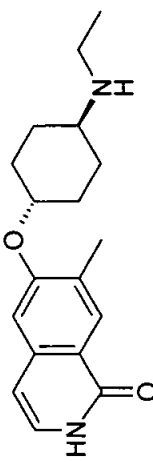
6-(cis-4-Isobutilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (140)

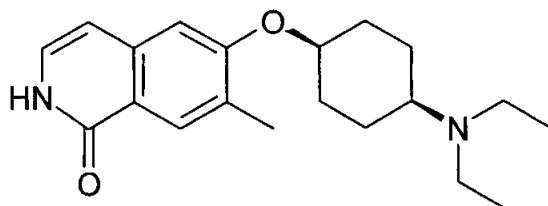
20

A partir de 0,2 (0,65 mmol) de hidrocloreto de 6-(cis-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**138**) e isobutiraldehído se obtuvieron de manera análoga al ejemplo **139** 151 mg de 6-(4-isobutilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona. $T_R = 1,10$ min (Método A). Masa detectada: 329,20 ($M+H^+$).

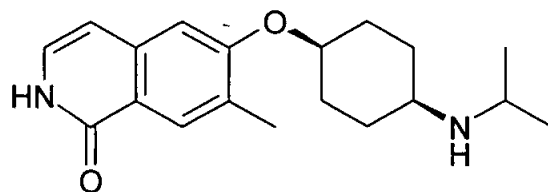
25

Tabla 8

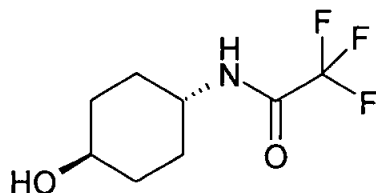
Ejemplo	Amina	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
141	138			315,22	0,96	A
142	138			397,12/399,15	1,22	B
143	137			329,16	1,14	B
144	137			301,15	1,00	B

6-(cis-4-Dietilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (146)

Una mezcla de reacción que consistía en 150 mg (0,49 mmol) de
hidrocloruro de 6-(cis-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona
5 (ejemplo **138**), 38 mg (0,63 mmol) de ácido acético, 43 mg (0,97 mmol) de
acetaldehído, tamices moleculares y 515 mg (2,4 mmol) de
triacetoxiborohidruro sódico en 5 ml de cloruro de metileno se agitó durante
una noche. La mezcla de reacción se añadió a 10 ml de una solución 1 M de
hidróxido sódico y se extrajo dos veces con una mezcla de cloruro de
10 metileno e isopropanol. Después del secado y la evaporación, se obtuvieron
122 mg de 6-(cis-4-dietilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona
(**146**). $T_R = 0,99$ min (Método B). Masa detectada: 329,17 ($M+H^+$).

6-(cis-4-Isopropilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (147)

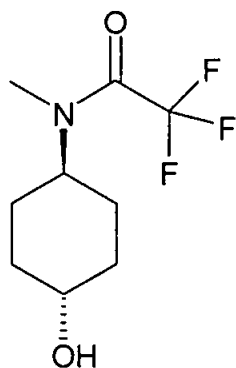
15 De manera análoga al ejemplo **146**, se obtuvieron 121 mg de 6-(cis-4-
isopropilamino-ciclohexiloxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (**147**) a partir de
150 mg (0,49 mmol) de hidrocloruro de 6-(cis-4-amino-ciclohexiloxi)-7-metil-
2H-isoquinolin-1-ona (**138**) por reacción con acetona. $T_R = 1,07$ min (Método
20 B). Masa detectada: 315,13 ($M+H^+$).

2,2,2-Trifluoro-N-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida (148)

Se suspendieron 25 g de hidrocloreuro de trans-4-aminociclohexanol en 250 ml de dioxano seco y se añadieron 30 ml de una solución de metilato sódico (al 30% en metanol, 1 equivalente). Se añadieron 39,3 ml de trifluoroacetato de etilo y la mezcla de reacción se dejó en agitación hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se evaporó, se recogió en 50 ml de HCl 0,1 N y se extrajo varias veces con 3:1 de diclorometano:isopropanol. La capa orgánica combinada se extrajo una vez con HCl 0,1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar 29,0 g de **148**. $T_R = 0,69$ min (Método C). Masa detectada: 212,2 ($M+H^+$).

10

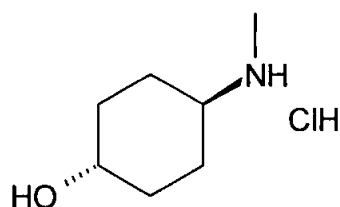
2,2,2-Trifluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-acetamida (149)



Se disolvieron 5 g de 2,2,2-trifluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida (**148**) en 25 ml de dimetilacetamida, se añadieron 625 mg de hidruro sódico al 95% y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadieron lentamente 1,64 ml de yodometano y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de que se completó, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo tres veces con metil terc-butyl éter y la capa orgánica combinada se extrajo una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en agua y se liofilizó para retirar los restos de dimetilacetamida para proporcionar 4,0 g de producto. $T_R = 0,95$ min (Método C). Masa detectada: 226,2 ($M+H^+$).

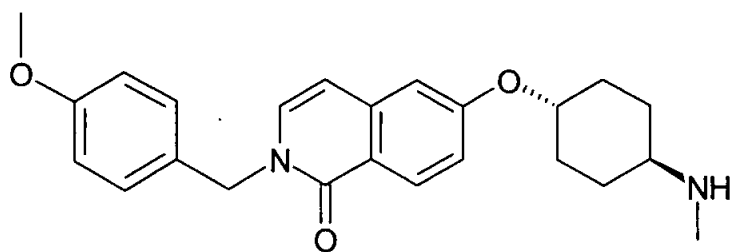
20

trans-4-Metilamino-ciclohexanol (150)



Se suspendieron 2 g de 2,2,2-trifluoro-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-acetamida (**149**) en 10 ml de HCl 1 N y la mezcla se calentó en un microondas a 150°C hasta que se completó la conversión. La solución
5 resultante se liofilizó y el residuo se recogió en agua y se liofilizó de nuevo dos veces para producir 1,45 g de 4-metilamino-ciclohexanol (**150**). $T_R = 0,13$ min (Método C). Masa detectada: 130,3 ($M+H^+$).

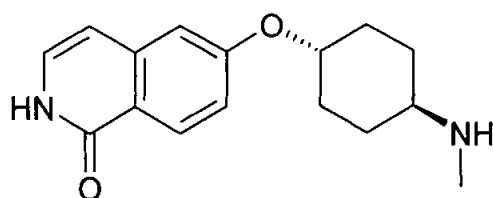
10 **2-(trans-4-Metoxi-bencil)-6-(4-metilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (151)**



Se suspendieron 630 mg de hidruro sódico (al 95%) en 40 ml de dimetilacetamida. Se añadieron gota a gota 1,45 g de 4-metilamino-ciclohexanol (**150**), disueltos en 40 ml de dimetilacetamida, y 15 min
15 después se añadieron 2,48 g de 6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (**177**), disueltos en otros 40 ml de dimetilacetamida. La mezcla de reacción se agitó a 80°C hasta que se completó la reacción. La mezcla se vertió sobre una mezcla de hielo-agua, se extrajo tres veces con metil-terc-butyl éter y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se
20 evaporó. Se añadió agua y el producto bruto se sometió a liofilización para retirar los restos de dimetilacetamida.

El producto obtenido es lo suficientemente puro para otra conversión. $T_R = 1,24$ min (Método B), masa detectada: 393,2 ($M+H^+$).

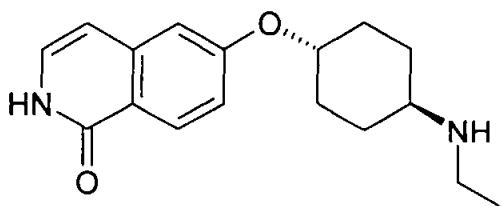
25 **6-(trans-4-Metilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (152)**



Se disolvieron 2,46 g de 2-(4-metoxi-bencil)-6-(4-metilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (**151**) en 15 ml de TFA y la mezcla se calentó en un
5 horno microondas a 150°C durante 2 h. Se añadió metanol y la mezcla de reacción se evaporó. La solución se recogió en HCl 1 N y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se extrajeron dos veces con HCl 1 N, las capas de HCl combinadas se liofilizaron y el residuo se recogió en agua y se liofilizó de nuevo para
10 producir 1,31 g de 6-(4-metilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (**152**) en forma del hidrocloreuro. $T_R = 0,81$ min (Método B). Masa detectada: 273,2 ($M+H^+$).

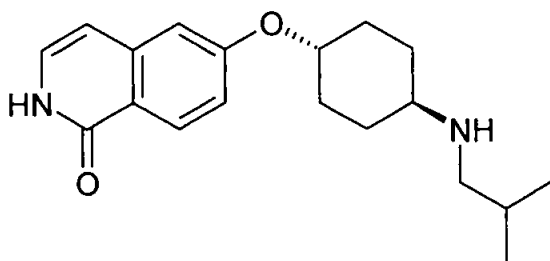
Los dos productos siguientes se obtuvieron en forma de hidrocloreuros mediante la misma secuencia de reacción descrita para la síntesis de **152**,
15 usando haluros de alquilo apropiados para la alquilación de **148**.

6-(trans-4-Etilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (153)



20 $T_R = 0,85$ min (Método B). Masa detectada: 287,1 ($M+H^+$).

6-(trans-4-Isopropilamino-ciclohexiloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (154)



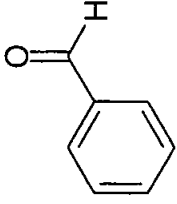
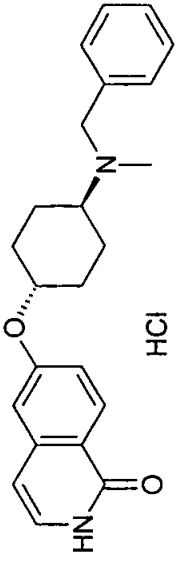
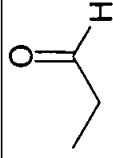
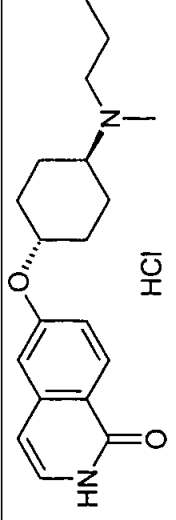
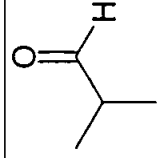
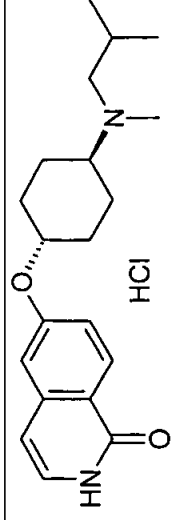
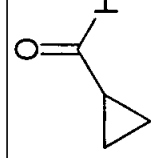
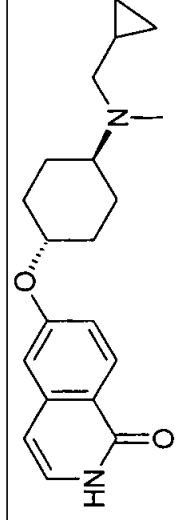
$T_R = 1,16$ min (Método B). Masa detectada: 315,2 ($M+H^+$).

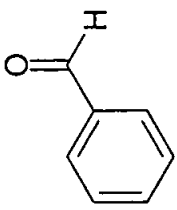
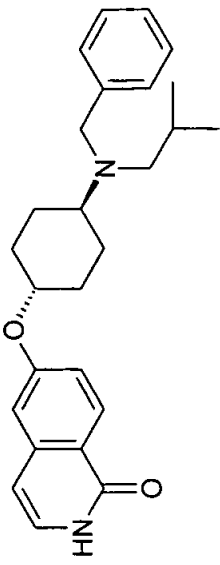
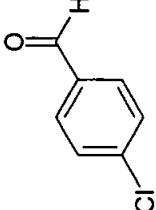
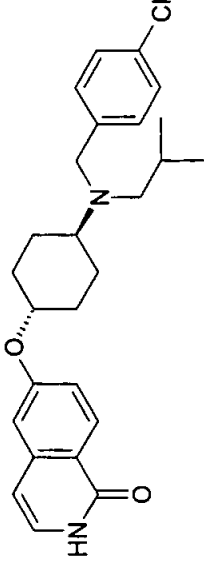
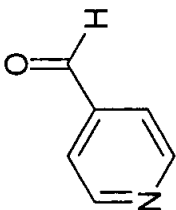
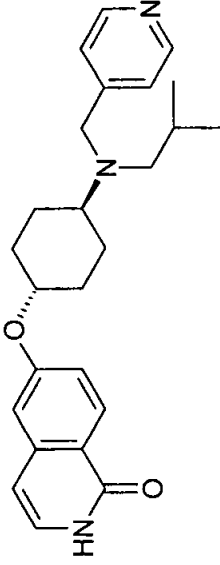
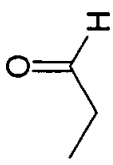
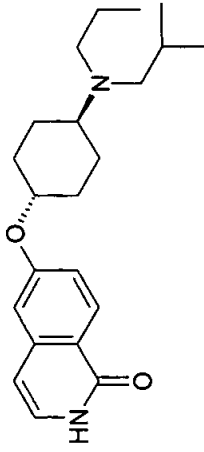
Procedimiento general D para la reacción de aminación reductora:

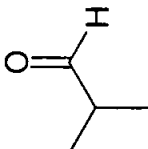
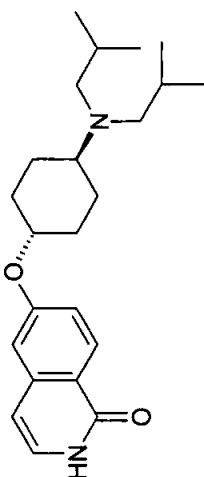
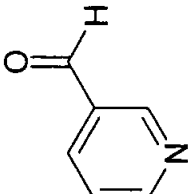
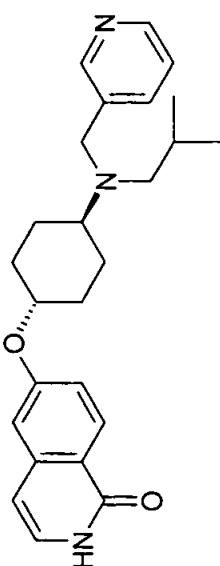
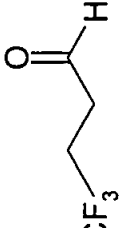
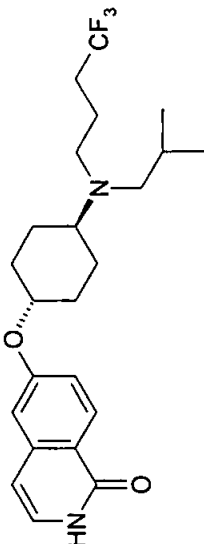
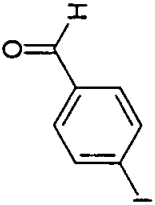
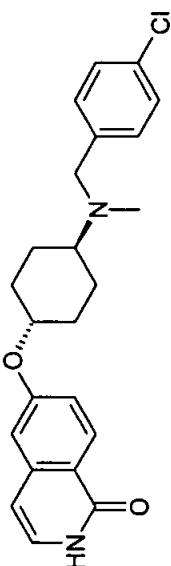
- 5 Se disuelven 250 mg de **153** (o de otra isoquinolonona-amina monosustituida) en 8 ml de diclorometano y 6 ml de DMF. Se añaden 3 equiv. de aldehído, 1,3 equiv. de ácido acético, 300 mg de tamices moleculares y 3 equiv. de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a 55°C. La mezcla se vierte en 5 ml de NaOH
- 10 1 N y se añaden 25 ml de diclorometano y 10 ml de isopropanol. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae tres veces con 1:3 de isopropanol:diclorometano. La capa orgánica combinada se evapora a sequedad y el residuo se purifica por HPLC y finalmente se convierte en las sales HCl correspondientes mediante la adición de HCl 2 N y posterior
- 15 liofilización.

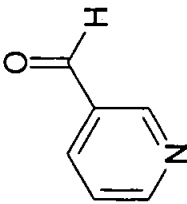
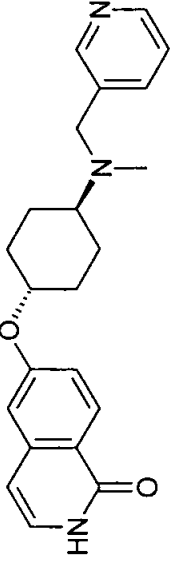
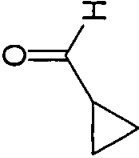
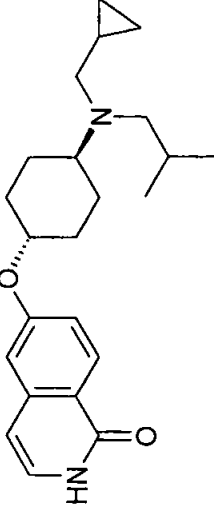
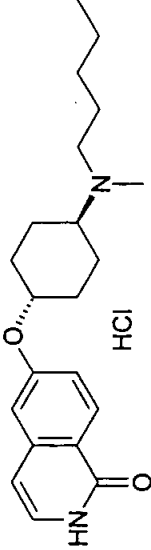
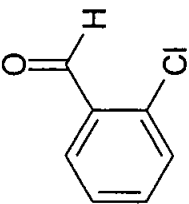
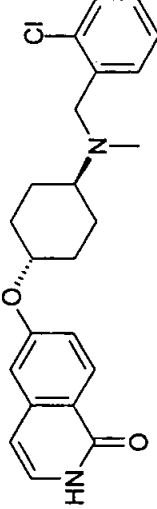
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento y se obtuvieron en forma de la base libre o de hidrocloruros (Tabla 9)

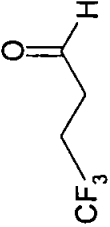
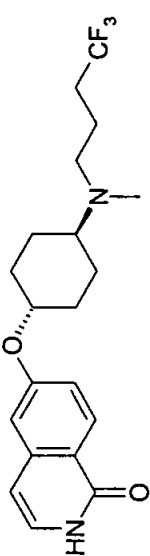
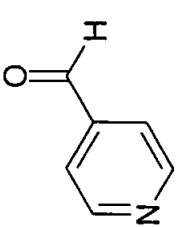
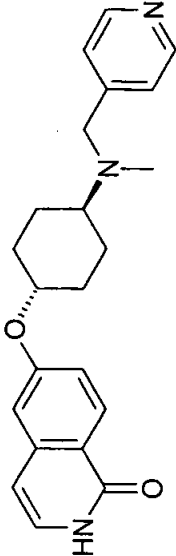
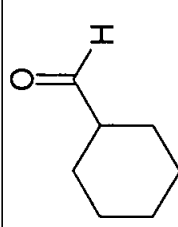
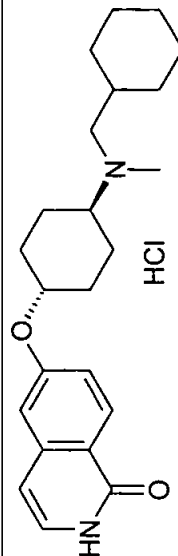
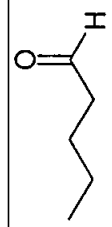
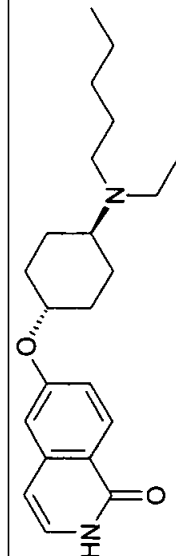
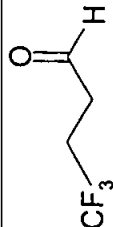
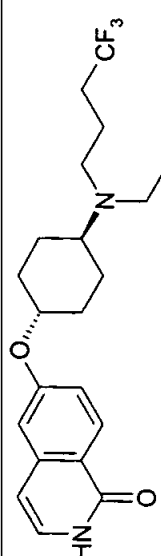
Tabla 9

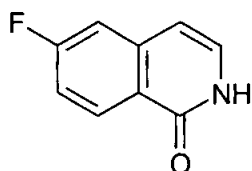
Ejemplo	Isoquinolinona	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Mét do
155	152			363,2	1,14	A
156	152			315,2	1,02	D:
157	152			329,2	1,05	D:
158	152			327,2	1,00	D:

Ejemplo	Isoquinolinona	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
159	154			405,1	1,25	A
160	154			439,3	1,51	A
161	154			406,2	1,08	A
162	154			357,2	1,10	B

Ejemplo	Isoquinolinona	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
163	154			371,2	1,15	B
164	154			406,3	0,94	A
165	154			425,2	1,26	B
166	152			397,1	1,21	E

Ejemplo	Isoquinolinona	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Métod
167	152			364,2	0,77	E
168	154			369,1	1,10	B
169	152			343,2	1,20	B
170	152			397,2	1,16	B

Ejemplo	Isoquinolinona	Aldehído	Producto	[M+H ⁺]	T _R / [min]	Método
171	152			383,1	1,09	B
172	152			364,1	0,73	B
173	152			369,2	1,21	B
174	153			357,2	1,18	B
175	153			397,1	1,14	B

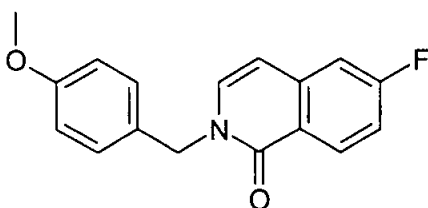
6-Fluoro-isoquinolinona (176)

Se añadieron en porciones 4,8 ml (90,3 mmol, 1,5 equiv.) de cloruro de tionilo a una solución de 10 g (60,2 mmol) de ácido 3-fluorocinámico en 44 ml de cloroformo y 1 ml de DMF. La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después, los disolventes se destilaron para producir 11,4 g del cloruro de ácido bruto, que se usó sin purificación adicional.

El cloruro de ácido se disolvió en 45 ml de acetona. A 0°C, se añadieron en porciones 8,03 g de NaN₃ (123,5 mmol, 2 equiv.). Después, se añadieron 41 ml de agua mientras la temperatura se mantenía por debajo de 5°C. La reacción se agitó durante 1,5 h más. Después, se añadieron 55 ml de cloroformo. La mezcla se extrajo con 80 ml de agua seguido de 40 ml de salmuera. Después del secado sobre Na₂SO₄ y de la filtración, se añadieron 14 ml de difenil éter y la mayor parte del cloroformo se retiró al vacío (sin calentamiento). Debería evitarse una retirada total del cloroformo.

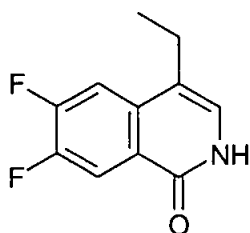
La solución que contenía la azida, difenil éter y el cloroformo restante se añadió gota a 260°C durante 15 minutos a una solución de 10 ml de tributilamina en 97 ml de difenil éter. Puede observarse una reacción vigorosa durante la adición. La reacción se agitó durante 20 minutos más a 260°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 270 ml de n-heptano. El producto precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter para producir 5,65 g del compuesto del título. MS (DCI) Masa detectada: 164,0 (M+H⁺).

6-Fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (177)



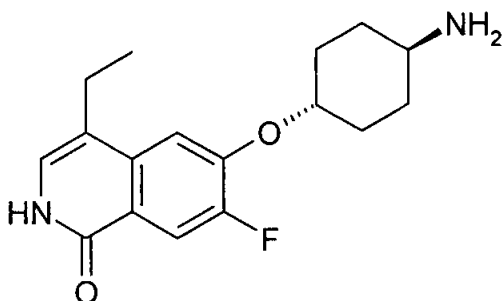
Se añadieron 169 μ l de cloruro de p-metoxibencilo (1,24 mmol, 1,1 equiv.) a una suspensión de 200 mg de 6-fluoro-isoquinolinona (**176**) (1,13 mmol) y 368 mg de Cs_2CO_3 (1,36 mmol, 1,2 equiv.) en 3 ml de DMF. La mezcla se agitó durante 2 h y después se vertió sobre hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 300 mg del compuesto del título. Método B de LCMS, tiempo de retención 1,76 min, masa detectada 284,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **4-Etil-6,7-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona (178)**



Se obtuvo 4-etil-6,7-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona (**178**) mediante el mismo método descrito para la síntesis de **176**, usando ácido (3,4-difluoro-fenil)-pent-2-enoico como material de partida. $T_R = 1,46$ min (Método B). Masa detectada: 210,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). El ácido acrílico usado se sintetizó a partir del aldehído correspondiente de manera similar a la descrita en la bibliografía (véase por ejemplo: J. Med. Chem. 2005, 48, 71-90).

20 **6-(trans-4-Amino-ciclohexiloxi)-4-etil-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (179)**



Se sintetizó 6-(4-amino-ciclohexiloxi)-4-etil-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (179) en forma del hidrocloreuro mediante una secuencia de reacción similar a la descrita para la conversión de 137 (etapas b, c y d), usando 178 como material de partida. $T_R = 0,97$ min (Método B). Masa detectada: 305,2 (M+H⁺).

Métodos de LC/MS:

10 Método A:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2
 Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O + TFA al 0,05%
 de 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min)
 Flujo 1 ml/min

15

Método B:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2
 Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O + TFA al 0,05%
 de 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min)
 Flujo 1 ml/min

20

Método C:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2
 Gradiente: ACN: H₂O + TFA al 0,05%
 de 4:96 (0 min) a 95:5 (2,0 min) a 95:5 (2,4 min)
 Flujo 1 ml/min

25

Método D:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2,1
 Gradiente: Grad ACN + TFA al 0,08%:H₂O + TFA al 0,1%
 (Ácido Fórmico)
 5 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min)
 Flujo 1,3 ml/min

Determinación de la inhibición de Rho quinasa

- 10 Para medir la inhibición de Rho-quinasa, se determinaron los valores de C_{150} según el protocolo siguiente:

Tampón: Tris 25 mM pH 7,5; BSA al 0,02%; Glicerol al 5%; Triton X100 al 0,008%; DMSO al 2%, DTT 1 mM; MgCl₂ 1 mM; $\gamma^{33}\text{P}$ ATP 0,5 $\mu\text{Ci/pocillo}$

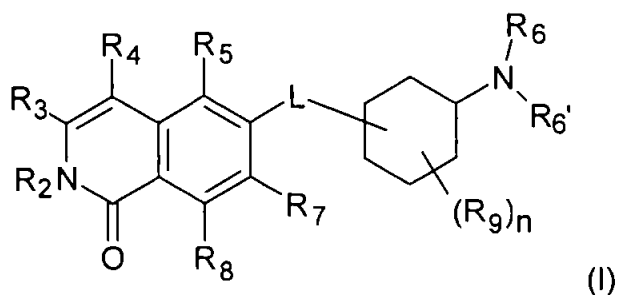
- 15 Enzima: ROCKII o ROK α) (Upstate, N° de Catálogo 14-451) 0,1 ng/ μl
 Concentración final de ATP en la mezcla de reacción 40 μM
 Sustrato biotinilado, diluido a 0,25 μM con tampón descrito más arriba (sin ATP)
- 20 1, 10 μl de tampón Tris ($\pm$ Inhibidor)
 2, Añadir 30 μl de solución de enzima
 3, Comenzar la reacción con 30 μl de mezcla sustrato/ATP/ATP33
 4, Incubar durante 20 min a la temperatura ambiente
 5, Parar la reacción con 30 μl de EDTA 50 mM
- 25 6, Transferir 50 μl de la solución interrumpida a la Streptavidin Flash Plate plus (placa con estreptavidina), Perkin Elmer, SMP 103A
 7, Incubar durante 30 min a la temperatura ambiente
 8, Lavar 4 veces con 300 μl de PBS/Tween 20 al 0,1%
 9, Se determinó la radiactividad en el pocillo

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

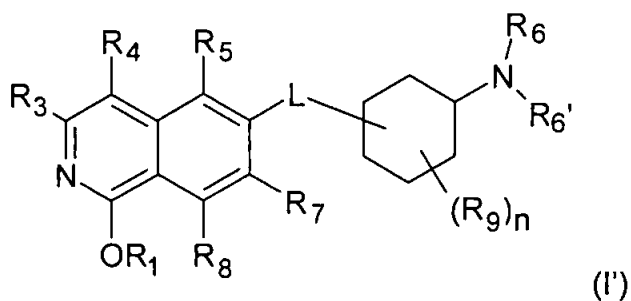
Compuesto N°	pCI50
10	+++++
11	+++++
12	+++++
13	+++++
14	+++++
20	+++++
29	+++++
37	+++++
41	+++++
44	+++++
45	+++++
46	+++++
48	+++++
53	++++
56	+++++
58	+++++
65	+++++
66	++++
67	+++++
69	+++++
70	+++++
71	+++++
77	+++++
125	+++++
137	+++++
138	+++++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



- 5 o de fórmula (I')



donde

- 10 R_1 es H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-cicloalquilo (C_3-C_8), [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-heterociclilo (C_5-C_{10}), [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-arilo (C_6-C_{10}), C(O)-alquilo (C_1-C_6), C(O)-alquenilo (C_2-C_6), C(O)-alquinilo (C_2-C_6), C(O)-[alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-cicloalquilo (C_3-C_8), C(O)-[alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-heterociclilo (C_5-C_{10}) o C(O)-[alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-arilo (C_6-C_{10}),

15

- R_2 es H, alquilo (C_1-C_6), [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-R', [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-O-alquilo (C_1-C_6), [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-O-R', [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-NH₂, [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-NH-alquilo (C_1-C_6), [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-N[alquilo (C_1-C_6)]₂, [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-CH[R']₂,
 20 [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-C(O)-R', [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-C(O)NH₂, [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-C(O)NH-R' o [alquileo (C_1-C_6)]₀₋₁-C(O)N[R']₂ ;

R_3 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alquilenos (C_1-C_6)- R' , OH, O- R'' , NH_2 , NHR'' , $NR''R''$ o $NH-C(O)-R''$,

5 R_4 es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquilenos (C_1-C_6)- R' ;

10 R_5 es H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), alquilenos (C_2-C_6), R' , alquilenos (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquilenos (C_2-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquilenos (C_1-C_6)-heterociclilo (C_5-C_{10}), NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2H$, $NH-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-SO_2-R'$, $NH-C(O)$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-C(O)-R'$, $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂, $C(O)OH$ o $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6);

15 R_6 y R_6' son independientemente entre sí H, R' , alquilo (C_1-C_8), alquilenos (C_1-C_6)- R' , alquilenos (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6), alquilenos (C_1-C_6)-O- R' , alquilenos (C_1-C_6)- $CH[R']_2$, alquilenos (C_1-C_6)- $C(O)-R'$, alquilenos (C_1-C_6)- $C(O)NH_2$, alquilenos (C_1-C_6)- $C(O)NH-R'$ o alquilenos (C_1-C_6)- $C(O)N[R']_2$;

20 R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), O-[alquilenos (C_1-C_6)]₀₋₁- R' , alquilenos (C_2-C_6), R' , alquilenos (C_2-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), alquilenos (C_1-C_6)- R' , NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2H$, $NH-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-SO_2-R'$, SO_2-NH_2 , SO_2-NHR' , $NH-C(O)$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-C(O)-R'$, $C(O)N$ [alquilo (C_1-C_6)]₂, $C(O)OH$ o $C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6);

25

R_9 es halógeno o alquilo (C_1-C_6);

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

30 L es O o O-alquilenos (C_1-C_6);

donde R' es cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo (C_5-C_{10}) o arilo (C_6-C_{10}); y

R'' es cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo (C₅-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-R', alquilenos (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-O-R' o alquilenos (C₁-C₆)-NR_xR_y; y

5

donde R_x y R_y son independientemente entre sí alquilo (C₁-C₆), heterociclilo (C₅-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquilenos (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilenos (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenos (C₁-C₄)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₄)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilenos (C₁-C₄)-N[arilo (C₆-C₁₀)]₂, o

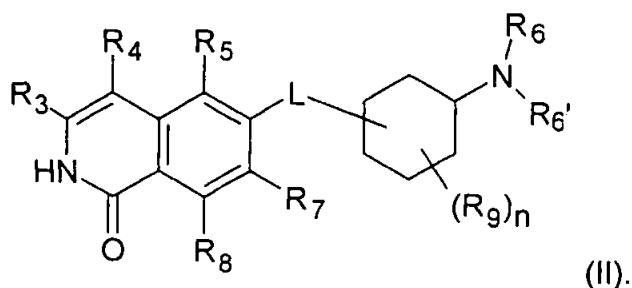
10 alquilenos (C₁-C₄)-N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]₂; y

donde en los restos R₄, R₅, R₇ y R₈ un átomo de hidrógeno del grupo alquilo o alquilenos puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂ o un

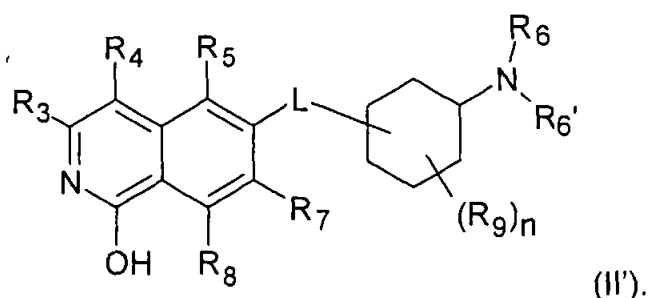
15 grupo alquilo o alquilenos puede estar halogenado una o más veces;

y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas y/o derivados fisiológicamente funcionales.

20 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por un compuesto de fórmula (II)



25 3. Un compuesto de fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por un compuesto de fórmula (II')



4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_6 y R_6' son independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_6), R' ,
5 alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4)-heterociclilo (C_5-C_{10}), alquileno (C_1-C_4)-C(O)-heterociclilo (C_5-C_{10}), alquileno (C_1-C_4)-C(O)-arilo (C_6-C_{10}) o alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}).
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a
10 4, en el que R_6 y R_6' son independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_6), heterociclilo (C_5-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4)-heterociclilo (C_5-C_{10}) o alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}).
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a
15 5, en el que R_6 es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), y R_6' es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), (C_5-C_{10})heterociclilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4)-heterociclilo (C_5-C_{10}) o alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}).
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_6 es H, alquilo (C_1-C_6) y R_6' es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), heterociclilo (C_5-C_{10}), alquileno (C_1-C_4)-heterociclilo (C_5-C_{10}) o alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}).
- 25 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, R_6 es H, alquilo (C_1-C_6) y R_6' es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), alquileno (C_1-C_4)-heterociclilo (C_5-C_{10}) donde el grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con alquilo (C_1-C_4)

o halógeno, o es alquileo (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}) donde el grupo arilo está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4) o SO_2 -alquilo (C_1-C_4).

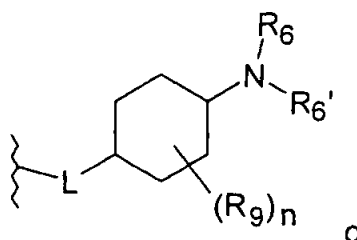
- 5 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R_6 es H, alquilo (C_1-C_6) y R_6' es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8).
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_6 es H y R_6' es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8).
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R_6 y R_6' son H.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R_5 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), R' , NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquileo (C_1-C_6)- R' .
- 20 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), R' , NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquileo (C_1-C_6)- R' .
- 25 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquileo (C_1-C_2)-arilo (C_6-C_{10}).
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo o heteroarilo (C_5-C_6).
- 30 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R_5 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_6).

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R_5 es H o halógeno.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 17, en el que R_5 es H.
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R_4 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquilenilo (C_1-C_6)- R' .
- 10 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que R_4 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquilenilo (C_1-C_6)- R' .
- 15 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que R_4 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), NH-arilo (C_6-C_{10}) o alquilenilo (C_1-C_2)-arilo (C_6-C_{10}).
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 21, en el que R_4 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_6).
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que R_4 es H o alquilo (C_1-C_6).
- 25 24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que R_4 es H.
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), alquilenilo (C_2-C_6), R' o alquilenilo (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_8).
- 30

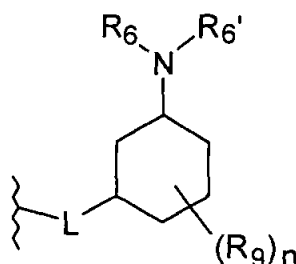
26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), fenilo, heteroarilo (C_5-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o alquileo (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6).
- 5 27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que R_7 y R_8 son independientemente entre sí H, halógeno, alquilo (C_1-C_4), O-alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6).
- 10 28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el que R_7 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6) y R_8 es H.
- 15 29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que R_7 y R_8 son H.
30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en el que R_9 es halógeno o alquilo (C_1-C_4).
- 20 31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en el que R_9 es Cl, F, metilo o etilo.
32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en el que n es 0, 1, 2 ó 3.
- 25 33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en el que n es 0 ó 1.
34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 29, en el que n es 0.

35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en el que R_3 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquileo (C_1-C_4)- R' , O- R'' o NHR''.
- 5 36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en el que R_3 es H, alquilo (C_1-C_6) o NHR''.
37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en el que R_3 es H, alquilo (C_1-C_4), NH-heterociclilo (C_5-C_6) o NH-fenilo.
- 10 38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en el que R_3 es H, alquilo (C_1-C_4), NH-heteroarilo (C_5-C_6) que contiene uno o más átomos N o NH-fenilo.
- 15 39. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en el que R_3 es H.
40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en el que L se une a la posición 4 del anillo ciclohexilo

20



L se une a la posición 3 del anillo ciclohexilo



41. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en el que L se une a la posición 4 del anillo ciclohexilo.
42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en el que L es O-metileno, O-etileno u O.
43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en el que L es O-metileno, O-etileno u O unido a la posición 4 del anillo ciclohexilo.
44. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en el que L es O.
45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- R₃ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-R', OH, O-R'', NH₂ o NHR'';
- R₄ es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilenos (C₁-C₆)-R';
- R₅ es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₂-C₆), R', alquilenos (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenos (C₂-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenos (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), NH₂, NH-R', NH-SO₂H, NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-R', NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)OH o C(O)O-alquilo (C₁-C₆);
- R₆ y R₆' son independientemente entre sí H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₈), alquilenos (C₁-C₆)-R', alquilenos (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-O-R', alquilenos (C₁-C₆)-CH[R']₂, alquilenos (C₁-C₆)-C(O)NH₂, alquilenos (C₁-C₆)-C(O)NH-R' o alquilenos (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂;

R₇ y R₈ son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), R', alquenileno (C₂-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenos (C₁-C₆)-R', NH₂, NH-R', NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-R', SO₂-NH₂, SO₂-NHR', NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)OH o C(O)O-alquilo (C₁-C₆);

R₉ es halógeno o alquilo (C₁-C₆);

10 n es 0, 1, 2; y

L es O u O-alquilenos (C₁-C₃);

o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas y/o derivados fisiológicamente funcionales.

46. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

20 R₃ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₂)-R' o NHR'';

R₄ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilenos (C₁-C₂)-R';

25 R₅ es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), R', alquilenos (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquenileno (C₂-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenos (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), NH₂, NH-R', NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆) o C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂;

R₆ y R₆' son independientemente entre sí H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₈) o alquilenos (C₁-C₃)-R';

R₇ y R₈ son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), R', alquenileno (C₂-C₃)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenos (C₁-C₃)-R', NH-R', NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆) o SO₂-NH₂;

5 R₉ es halógeno o alquilo (C₁-C₆);

n es 0 ó 1; y

L es O u O-metileno;

10

o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas y/o derivados fisiológicamente funcionales.

15

47. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R₃ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₂)-R' o NHR'';

20

R₄ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alquilenos (C₁-C₂)-R';

25

R₅ es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), R', alquilenos (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquenileno (C₂-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenos (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), NH-R';

R₆ es H, cicloalquilo (C₃-C₆) o alquilo (C₁-C₄);

R₆' es H, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₈) o alquilenos (C₁-C₃)-R';

30

R₇ y R₈ son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), R', alquenileno (C₂-C₃)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenos (C₁-C₃)-R', NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆) o SO₂-NH₂;

R₉ es halógeno o alquilo (C₁-C₄);

n es 0 ; y

5 L es O;

o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas estereoisoméricas y/o derivados fisiológicamente funcionales.

10 48. Un compuesto de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o formas estereoisoméricas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 para uso como un medicamento.

15 49. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o formas estereoisoméricas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 para producir un medicamento.

20 50. Uso de un compuesto de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o formas estereoisoméricas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la Rho-quinasa y/o con la fosforilación mediada por la Rho-quinasa de la cadena ligera de miosina.

25 51. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o formas estereoisoméricas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico,
30 enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia isquémica de órganos (lesión

terminal de órganos), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos
5 trombóticos, ictus, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro y disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos,
10 aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis o desarrollo y progresión de cáncer.

52. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un
15 compuesto de la fórmula (I) o (I') y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o formas estereoisoméricas de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, excipientes y vehículos fisiológicamente tolerados y, cuando sea apropiado, otros aditivos y/u otros ingredientes activos.

20

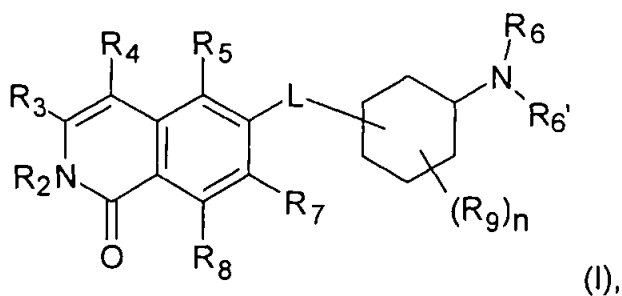
25

30

Resumen

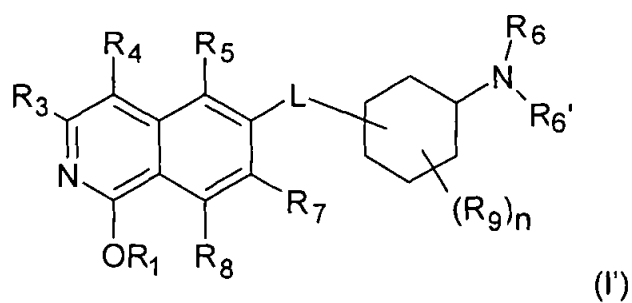
DERIVADOS DE CICLOHEXILAMINISOQUINOLONA EN CALIDAD DE
5 INHIBIDORES DE RHO-QUINASA

La invención se refiere a derivados de isoquinolona sustituidos con 6-ciclohexilamina de fórmula (I)



10

o a derivados de isoquinolina de la fórmula (I')



útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la
15 Rho-quinasa y/o la fosforilación mediada por la Rho-quinasa de la fosfatasa
de la cadena ligera de miosina, y a composiciones que contienen tales
compuestos.

20

191


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

Fecha de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

Clasificación Internacional:

 Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

 Inventor(es) **OLIVER PLETTENBURG; ARMIN HOFMEISTER; DIETER KADEREIT; JOACHIM BRENDDEL; MATTHIAS LÖEHN**

 Moderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) País
	05016153.8	26/07/2005	EP

Fecha inicio fase nacional: 22 de julio de 2007

(87) Publicación internacional

Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

 Fecha: **01/02/2007**

 Fecha de presentación de la solicitud: **20/07/2006**

 N° publicación: **WO 2007/012422 A1**

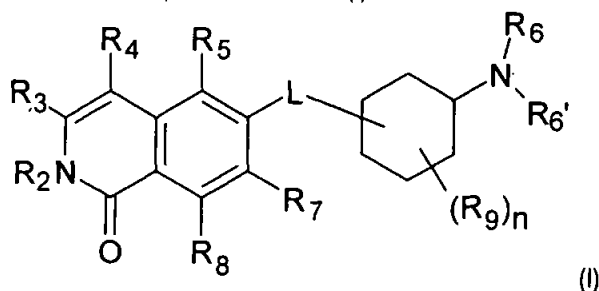
 N° de solicitud **PCT/EP2006/007140**

 Título: **DERIVADOS DE CICLOHEXAMINISOQUINOLONA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE RHO-QUINASA**

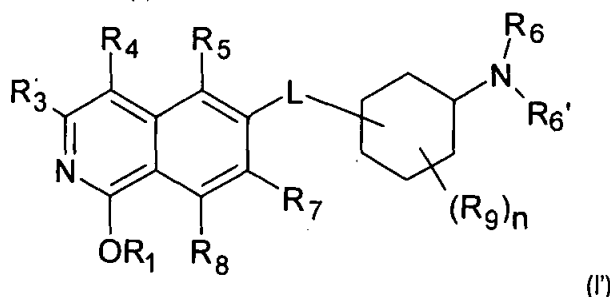
(21) N° de solicitud: 08-6487					(51) int. Cl.: C07D 217/24 ; A61P 9/12 ; A61K 31/412				
(22) Fecha de solicitud: 24-01-2008					(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS				
(30) Prioridad		(31) N° Prioridad		(32) Fecha		(33) País		(72) Inventor(es) OLIVER PLETTENBURG Y OTROS	
		05016153.8		26/07/2005		EP			
					(74) Apoderado: LUIS PATIÑO				
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 26/02/2008					(87) Publicación internacional				
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha: 01/02/2007				
Fecha de presentación de la solicitud: 20/07/2006					N° publicación: WO 2007/012422 A1				
N° de solicitud PCT/EP2006/007140									
(54) Título: DERIVADOS DE CICLOHÉXILAMINISOQUINOLONA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE RHO-QUINASA									

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula (I)



o de fórmula (I')



donde

R₁ es H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-cicloalquilo (C₃-C₈), [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-heterociclilo (C₅-C₁₀), [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-arilo (C₆-C₁₀), C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-alquenilo (C₂-C₆), C(O)-alquinilo (C₂-C₆), C(O)-[alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-cicloalquilo (C₃-C₈), C(O)-[alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-heterociclilo (C₅-C₁₀) o C(O)-[alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-arilo (C₆-C₁₀),

R₂ es H, alquilo (C₁-C₆), [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-R', [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-O-alquilo (C₁-C₆), [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-O-R', [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-NH₂, [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-NH-alquilo (C₁-C₆), [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-CH[R']₂, [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-C(O)-R', [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-C(O)NH₂, [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-C(O)NH-R' o [alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-C(O)N[R']₂;

R₃ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₁-C₆)-R', OH, O-R'', NH₂, NHR'', NR''R''' o NH-C(O)-R'',

R₄ es H, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilenilo (C₁-C₆)-R';

R₅ es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), R', alquilenilo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquenileno (C₂-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenilo (C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), NH₂, NH-R', NH-SO₂H, NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-R', NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)OH o C(O)O-alquilo (C₁-C₆);

R₆ y R_{6'} son independientemente entre sí H, R', alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₁-C₆)-R', alquilenilo (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₁-C₆)-O-R', alquilenilo (C₁-C₆)-CH[R']₂, alquilenilo (C₁-C₆)-C(O)-R', alquilenilo (C₁-C₆)-C(O)NH₂, alquilenilo (C₁-C₆)-C(O)NH-R' o alquilenilo (C₁-C₆)-C(O)N[R']₂;

R₇ y R₈ son independientemente entre sí H, halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-[alquilenilo (C₁-C₆)]₀₋₁-R', alquenilo (C₂-C₆), R', alquenileno (C₂-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenilo (C₁-C₆)-R', NH₂, NH-R', NH-SO₂H, NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-R', SO₂-NH₂, SO₂-NHR', NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)-R', C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂, C(O)OH o C(O)O-alquilo (C₁-C₆);

R₉ es halógeno o alquilo (C₁-C₆);

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

L es O o O-alquilenilo (C₁-C₆);

donde R' es cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo (C₅-C₁₀) o arilo (C₆-C₁₀); y

R'' es cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo (C₅-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₁-C₆)-R', alquilenilo (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₁-C₆)-O-R' o alquilenilo (C₁-C₆)-NR_xR_y; y

donde R_x y R_y son independientemente entre sí alquilo (C₁-C₆), heterociclilo (C₅-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquilenilo (C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilenilo (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilenilo (C₁-C₄)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₁-C₄)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilenilo (C₁-C₄)-N[arilo (C₆-C₁₀)]₂, o alquilenilo (C₁-C₄)-N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]₂; y

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 801
Vorg.
Eing.: 08. Aug. 2007
☐ WV
☐ ablegen
☐ Vert. wie Vorg./angegeg.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/007140

TL

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 25 July 2007 (25.07.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION To: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Patentabteilung Industriepark Höchst, Geb. K801 65926 Frankfurt am Main ALLEMAGNE
Applicant's or agent's file reference DE2005/037	
International application No. PCT/EP2006/007140	International filing date (day/month/year) 20 July 2006 (20.07.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt am Main Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SANOFI-AVENTIS ,74, avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66
---	--



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	(✓)
- Descripción de la invención	(X)	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	(✓)

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 ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- 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 del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: Claudia M. Nariño

Fecha: _____

195

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
poderado(a) y/o Representante de
ANOFI AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	8 6487
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/007140
	Fecha inicio fase nacional	26/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3120

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

La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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

LIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 FEB. 2008
dpall