



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 677**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06830425 .2**

96 Fecha de presentación : **06.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1963304**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Derivados de isoquinolina.**

30 Prioridad: **08.12.2005 EP 05111813**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.11.2009**

73 Titular/es: **N.V. Organon**  
**Kloosterstraat 6**  
**5349 AB Oss, NL**

72 Inventor/es: **Ray, Peter, Christopher**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

**ES 2 327 677 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de isoquinolina.

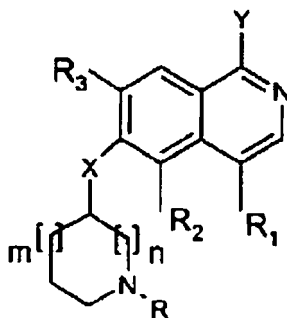
5 Esta invención se refiere a derivados de isoquinolina, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, así como a la utilización de estos derivados en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con ROCK-I.

10 La inmensa mayoría de las rutas de transmisión de señales están controladas por la fosforilación reversible de proteínas. Actualmente existen 500 proteína quinasas conocidas aproximadamente, que son responsables de la fosforilación de proteínas y por tanto del control de los acontecimientos de generación de señales celulares. Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por acontecimientos mediados por proteína quinasas y se ha hecho un sustancial esfuerzo en la química médica para encontrar inhibidores de proteína quinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos. La familia de proteína quinasas se clasifica en tirosina quinasas y serina/treonina quinasas, sobre la base del residuo de aminoácido que fosforilan. Recientemente, se han descubierto también histidina quinasas (que fosforilan el nitrógeno del imidazol del residuo de histidina).

15 La subfamilia AGC de quinasas pertenece a la familia de quinasas de serina y treonina y participa en una variedad de procesos de generación de señales. Esta subfamilia incluye la proteína quinasa formadora de espirales enrollada asociada a Rho (ROCK). Se han descrito dos isoformas de ROCK: ROCK-I/ROK $\beta$ /p160ROCK y ROCK-II/ROK $\alpha$ /Rho-quinasa. Estas dos proteínas comparten un 65% de similitud a nivel de aminoácidos y un 92% en sus dominios quinasas. ROCK-I y ROCK-II estaban entre los primeros efectores de las GTPasas pequeñas de la familia Rho que fueron descubiertos. La ruta de generación de señales de Rho-ROCK controla la adhesión de las formas celulares, la contractilidad, la motilidad y la invasión celular. Los inhibidores de primera generación Y-27632 y Fasudil han sido utilizados ampliamente para elucidar las funciones biológicas de ROCK-I y ROCK-II en diferentes enfermedades y/o trastornos. Como resultado, se ha sugerido que los inhibidores de ROCK tienen un valor terapéutico en el asma bronquial, en el vasoespasmio cerebral, en el vasoespasmio coronario, en la disfunción eréctil, el glaucoma, el parto prematuro, la proliferación de músculo liso vascular, la hipertrofia miocárdica, el malignoma, el daño inducido por isquemia/reperfusión, la disfunción endotelial, la enfermedad y la colitis de Crohn, el sobrecrecimiento de neuritas, la Enfermedad de Raynaud, la angina, la enfermedad de Alzheimer, la hiperplasia prostática benigna, el cáncer, el dolor neuropático, la hipertensión y la aterosclerosis (Mueller, B.K. y col., Nature Reviews Drug Discovery 4, 387-398 (2005); Hirooka Y. y Shimokawa H., Am. J. Cardiovasc. Drugs 5(1), 31-39 (2005); Hu, E. y Lee, D., Current Opinion Ther. Targets 9(4), 715-736 (2005)).

20 Derivados 5-sustituídos de isoquinolina han sido descritos como inhibidores de la ruta Rho/Rho quinasas en la Solicitud de Patente Internacional WO 2004/00955 (EP 1541559; Asahi Kasei Pharma Corporation). Derivados N-sustituídos de 5-isoquinolilamina fueron descritos como inhibidores de Rho quinasas en la Solicitud de Patente Internacional WO 2004/024717 (EP 1550660; Kirin Brewery Kabashiki Kaisha). Permanece la necesidad de compuestos adicionales útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por Rho quinasas tales como la hipertensión, la aterosclerosis y el glaucoma.

25 Con ese objetivo la presente invención proporciona derivados de isoquinolina que tienen la Fórmula general I



Fórmula I

60 en la cual

X es O, S o NH;

65 Y es OH o NH<sub>2</sub>;

m es 0, 1 ó 2;

## ES 2 327 677 T3

n es 1 ó 2;

R<sub>1</sub> es H, cuando Y es NH<sub>2</sub>; o R<sub>1</sub> es H, alquilo(C<sub>1-4</sub>) o halógeno cuando Y es OH;

5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H, alquilo(C<sub>1-4</sub>) o halógeno;

R es H o alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido opcionalmente con OH, alquil(C<sub>1-4</sub>)oxi, alquil(C<sub>1-4</sub>)oxicarbonilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), que puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y S, arilo(C<sub>6-10</sub>), aril(C<sub>6-10</sub>)oxi o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando cada grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>), alquil(C<sub>1-4</sub>)oxi, alquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo y halógeno;

10 o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, que pueden ser utilizados en el tratamiento de enfermedades mediadas por Rho quinasas tales como la hipertensión, la aterosclerosis y el glaucoma.

15 El término alquilo(C<sub>1-6</sub>), según se utiliza en la definición de la Fórmula I, significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, tal como hexilo, pentilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

20 El término alquilo(C<sub>1-4</sub>), según se utiliza en la definición de la Fórmula I, significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, tal como butilo, isobutilo, butilo terciario, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

25 El término cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) significa un grupo cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de carbono, tal como cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo y ciclopropilo. El grupo cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) puede contener además un heteroátomo seleccionado de O y S, según está ejemplificado en tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiopirranilo y tetrahidrotienilo.

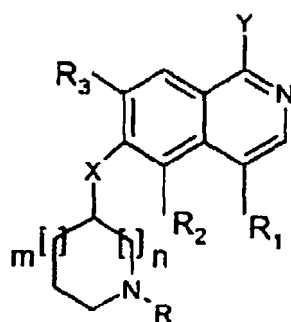
30 En los términos alquil(C<sub>1-4</sub>)oxi, alquil(C<sub>1-4</sub>)oxicarbonilo y alquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-4</sub>) tiene el significado definido anteriormente.

El término halógeno significa F, Cl, Br o I.

35 El término arilo(C<sub>6-10</sub>) significa fenilo o naftilo.

En la definición de la Fórmula I, el grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, está ejemplificado por pirrolilo, tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo. Grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros especificados son 2-furilo, 3-furilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

En una realización de la invención, se proporcionan derivados de isoquinolina que tienen la Fórmula general I



Fórmula I

en la cual

X es O, S o NH;

65 Y es OH o NH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H;

## ES 2 327 677 T3

R<sub>3</sub> es H o alquilo(C<sub>1-4</sub>);

m es 0 ó 1;

5 n es 1 ó 2;

R es H o alquilo(C<sub>1-4</sub>), sustituido opcionalmente con cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), que puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y S, arilo(C<sub>6-10</sub>) o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando cada grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>), alquil(C<sub>1-4</sub>)oxi y halógeno; o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Existe preferencia por los derivados de isoquinolida de Fórmula I en los que Y es OH.

15 Compuestos preferidos adicionales de Fórmula I son aquellos en los que X es O.

En los compuestos más preferidos de la invención de Fórmula I, R<sub>3</sub> es independientemente H, metilo o halógeno, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H. En compuestos preferidos adicionales de la invención R representa H, alquilo(C<sub>1-4</sub>), sustituido opcionalmente con fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando el grupo fenilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo(C<sub>1-4</sub>), alquil(C<sub>1-4</sub>)oxi y uno o más halógenos.

Los más preferidos son los derivados de isoquinolina de Fórmula I en los que Y es OH, m es 1, n es 1 ó 2 y R es H.

25 Derivados de isoquinolina de la invención específicamente preferidos son:

- (S)-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;

- (S)-7-metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;

30 - 6-(perhidroazepin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;

- (S)-6-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;

35 - (S)-6-[1-(4-metilbencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;

- 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;

- (R)-6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina;

40 - 6-[1-(2-fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;

- (3S)-6-[1-(1-feniletil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;

45 - 6-(piperidin-4-ilsulfanil)-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-(1-tiofen-2-ilmetilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina;

- (S)-6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina;

50 - (R)-6-[1-(2-fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona;

- (S)-6-[1-(4-fluorobencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;

55 - (S)-4-bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-[1-(4-metoxibencil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona;

60 - (S)-6-[1-furan-3-ilmetil-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;

- 6-[1-fenetilpiperidin-3-iloxi]isoquinolin-1-ilamina;

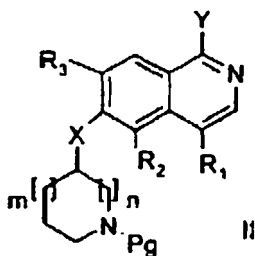
65 - 6-[1-(3-metoxibencil)piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona;

- (S)-6-[1-(1H-pirrol-3-ilmetil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;

## ES 2 327 677 T3

- (S)-6-[1-(2-oxo-2-feniletíl)-piperidin-3-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- (S)-6-(pirrolidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5 - 6-(1-ciclohexilmetilpiperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-(piperidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina;
- 6-(1-furan-2-ilmetilpiperidin-4-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 10 - (R)-6-(pirrolidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina;
- (S)-4-metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 15 - (S)-6-(pirrolidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina;
- 6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- (S)-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina;
- 20 - 6-(piperidin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina;
- (R)-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 25 - (S)-6-[1-(2-fenoxietíl)-piperidin-3-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-7-metilisoquinolin-1-ilamina;
- 6-[1-(3-hidroxiopropil)-piperidin-4-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 30 - 6-[1-(2-hidroxiétíl)-piperidin-4-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- (R)-6-(pirrolidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 35 - 6-[1-(3-metilbencil)-piperidin-4-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 7-metil-6-[1-(4-metilbencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;
- (S)-5-bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 40 - 6-[1-(4-metoxibencil)-piperidin-4-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

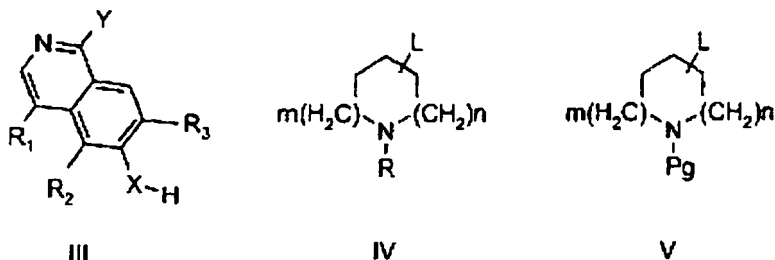
Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados a partir de un compuesto de Fórmula II, en el que Y, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n y m tienen el significado previamente definido, cualquier grupo reactivo en Y y X llevando opcionalmente un grupo protector, y Pg es un grupo *N*-protector, mediante la eliminación de dicho grupo *N*-protector (Pg) y la *N*-alquilación posterior con un haluro apropiado de Fórmula R-Hal, o aminación reductora con un aldehído apropiado derivado del grupo R, después de lo cual se elimina cualquier grupo protector remanente.



El término grupo *N*-protector significa un grupo utilizado comúnmente para la protección de un grupo amino, como el grupo aloxicarbonilo (Alloc), el grupo *ter*-butiloxicarbonilo (Boc), el grupo benciloxicarbonilo (*Z*) o el grupo 9-fluorenil-metiloxicarbonilo (Fmoc). La eliminación de los grupos protectores puede tener lugar de diferentes maneras, dependiendo de la naturaleza de esos grupos protectores. Una visión general de los grupos protectores de amino y de métodos para su eliminación está presentada en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Edición, 1991, John Wiley & Sons, Inc.

## ES 2 327 677 T3

Los compuestos de Fórmula I y II en los que X es O o S pueden ser preparados a partir del acoplamiento de un compuesto de Fórmula III, en el que Y, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado previamente definido, con un compuesto de Fórmula IV, en el que n, m y R tienen el significado previamente definido, o de Fórmula V en el que m, n y Pg tienen el significado previamente definido y en el que L es OH, utilizando las condiciones estándar de Mitsunobu (R.L. Elliot, H. Kopecka, D.E. Gunn, H.N. Lin y D.S. Garvey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6, 2283 (1996); K. Wisniewski, A.S. Koldziejczyk y B. Falkiewicz, *J. Pept. Sc.*, 4, 1 (1998).

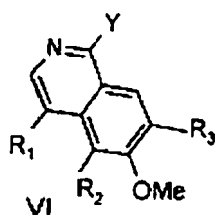


Alternativamente, puede emplearse también el desplazamiento de Williamson mediado por S<sub>N</sub>2 de un grupo saliente adecuado de Fórmula IV o de Fórmula V (donde L = OMs, OTs, I, Br o Cl) utilizando fenoles o tioles de Fórmula III (donde X = O o S) y una base apropiada.

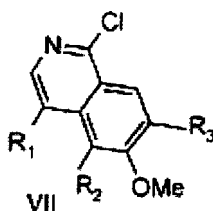
Los compuestos de Fórmula I en los que X = S, son preparados mediante el desplazamiento de Williamson mediado por S<sub>N</sub>2 de un grupo saliente adecuado de Fórmula IV o de Fórmula V (donde L = OMs, OTs, I, Br o Cl) utilizando una base apropiada. Los tioles de Fórmula III (en los que X = S) fueron preparados tratando el fenol de Fórmula III (donde X = O e Y = OH o un grupo amino protegido como un uretano tal como Alloc, ftaloilo o una amida tal como un benzoilo) con cloruro de dimetiltiocarbamoilo para dar el O-éster correspondiente. La conversión de Newman-Karnes (Newman, M.S. y Karnes, H.A., *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 3980) del O-éster en el S-éster fue llevada a cabo utilizando irradiación con microondas. La hidrólisis posterior del S-éster produjo tioles de Fórmula III (en los que X = S e Y = OH o un grupo amino protegido como un uretano tal como Alloc, ftaloilo o amida tal como un benzoilo).

Los compuestos de Fórmula I en los que X = NH pueden ser preparados mediante la conversión del OH fenólico de los compuestos de Fórmula III en el bromuro correspondiente, que es posteriormente acoplado a un derivado amina de Fórmula V (L = NH<sub>2</sub>) mediante una reacción de aminación catalizada por paladio (Wolfe, J.P., Tomori, H., Sadighi, J.P., Yin, J. y Buchwald, S.L., *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 1158-1174).

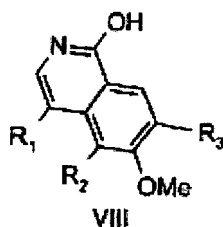
La desmetilación de los metil aril éteres de Fórmula VI (en los que Y = OH o NH<sub>2</sub>) para dar los compuestos fenólicos correspondientes de Fórmula III (en los que X = O e Y = OH o NH<sub>2</sub>) puede ser llevada a cabo mediante reacción con BBr<sub>3</sub> [J.F.W. McOmie y D.E. West, *Org. Synth.*, Collect. Vol. V, 412 (1973)] o con EtSNa [A.S. Kende y J.P. Rizzi, *Tetrahedron Lett.*, 22, 1779 (1981)] o con HBr.



Un compuesto de Fórmula VIII es un material de partida adecuado para preparar compuestos de Fórmula VII. El grupo cloro del compuesto VII puede ser transformado directamente en un grupo amina mediante calentamiento del primero con amonio bajo presión. Alternativamente, el grupo cloro del compuesto VII puede ser convertido en un grupo fenoxi mediante reacción con fenol bajo condiciones alcalinas. El tratamiento del derivado fenoxi (compuesto VI en el que Y = OPh) con acetato de amonio produce el derivado amina de Fórmula VI (Y = NH<sub>2</sub>). El compuesto VI (Y = NH<sub>2</sub>) puede ser también obtenido mediante tratamiento del compuesto VII con azida de sodio y la reducción posterior de la azida de arilo con PPh<sub>3</sub>.

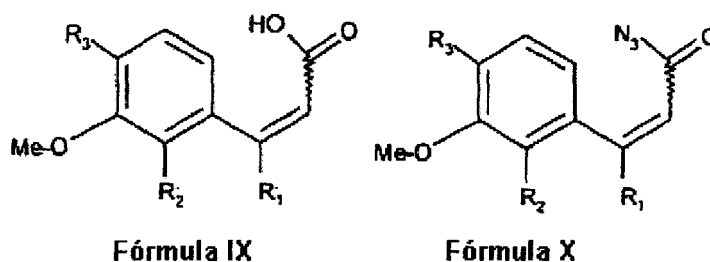


El compuesto VII puede ser obtenido a partir del compuesto VIII mediante tratamiento con oxiclورو fosforoso. El compuesto VII puede ser preparado también convirtiendo la 6-metoxiisoquinolina (Hendrickson, J.B., Rodriguez, C., J. Org. Chem., 1983, 48, 3344-3346) en la sal de *N*-óxido, por ejemplo con un perácido, tal como ácido *m*-cloroperbenzoico, seguido por tratamiento con HCl, y la reacción posterior de esta sal de *N*-óxido con un reactivo de cloración, tal como cloruro de fosforilo (J. Robinson, J. Am. Chem. Soc., 69, 1941, 1939).



La 1-amino-6-bromoisquinolina utilizada en la preparación de los compuestos de Fórmula II en los que X = NH, Y = NH<sub>2</sub> y R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub> son H, es preparada mediante condensación de Knoevenagel de 3-bromobenzaldehído para producir el ácido 3-bromocinnámico. El ácido es convertido en el cloruro de acilo y transformado posteriormente en la azida de acilo, que experimenta reordenación de Curtius bajo calentamiento para producir el isocianato intermedio. El isocianato intermedio es calentado adicionalmente, teniendo como resultado el cierre del anillo intramolecular para dar 6-bromoisquinolinona. La formación de la 1-amino-6-bromoisquinolina puede ser conseguida utilizando los mismos procedimientos descritos para el compuesto VI (en el que Y = NH<sub>2</sub>), utilizando 1-cloro-6-bromoisquinolina, que es generada mediante el tratamiento de 6-bromoisquinolinona con POCl<sub>3</sub>.

Además, la preparación de los compuestos de Fórmula II en los que X = O, Y = NH<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> = metilo, requiere la 6-metoxi-7-metil-isoquinolin-1-ilamina que es preparada utilizando procedimientos similares a los del protocolo anterior para la 1-amino-6-bromoisquinolina. En general, los compuestos de Fórmula VI, en los que Y es OH, pueden ser preparados a partir de los ácidos cinnámicos correspondientes de Fórmula IX. Los ácidos son convertidos en los cloruros de acilo que son posteriormente transformados en las azidas de acilo de Fórmula X, que experimentan reordenación de Curtius tras calentamiento para producir isocianatos intermedios, en los cuales tras un calentamiento adicional tiene como resultado una reacción de cierre del anillo intramolecular para dar lugar a una isoquinolinona de Fórmula VI.

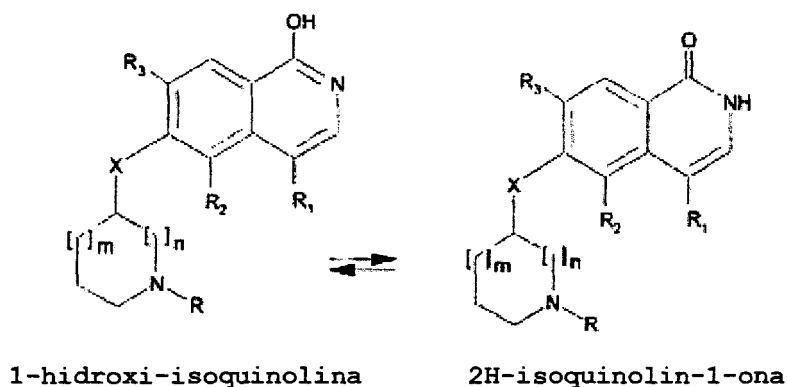


Además, los compuestos de Fórmula I y II (en los que Y = OH) pueden ser convertidos en compuestos de Fórmula I y II (en los que Y = NH<sub>2</sub>) mediante tratamiento con POCl<sub>3</sub> seguido por un tratamiento adicional con amonio.

Además, los compuestos de Fórmula II en los que Y es OH, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H y R<sub>1</sub> es halógeno pueden ser preparados mediante halogenación con la *N*-halosuccinamida apropiada. Alternativamente, los compuestos de Fórmula III en los que Y es OH, X es O, R<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> son H y R<sub>1</sub> es halógeno, pueden ser preparados mediante halogenación bajo condiciones ácidas con el dihalógeno apropiado (por ejemplo, Br<sub>2</sub>).

Además, los compuestos de Fórmula VI, en los que Y es H, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son H y R<sub>2</sub> es Br, pueden ser preparados a partir de 6-metoxiisoquinolina de acuerdo con P. Chen y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13 (2003) 1345-1348. El bromuro correspondiente puede ser convertido en el derivado metilo mediante transmetilación y la reacción posterior con un electrófilo adecuado tal como yodometano. Alternativamente, puede formarse el derivado formilo o ceto a partir del electrófilo adecuado y ser reducido posteriormente para dar el alquil derivado apropiado. Alternativamente, puede emplearse el acoplamiento cruzado, catalizado por paladio, con organoestannanos.

Se comprende que los compuestos de la invención en los que Y es OH pueden presentarse también en la forma O de la amida tautomérica y por tanto pueden ser descritos también como 2H-isoquinolin-1-onas.



25 Los derivados de isoquinolina de Fórmula I y sus sales pueden contener al menos un centro de quiralidad y existen por tanto como estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros. La presente invención incluye los estereoisómeros anteriormente mencionados dentro de su ámbito y cada uno de los enantiómeros R y S individuales de los compuestos de Fórmula I y sus sales, sustancialmente libres, esto es asociados con menos de un 5%, preferiblemente menos de un 2%, en particular menos de un 1%, del otro enantiómero, y mezclas de tales enantiómeros en cualquier proporción incluyendo las mezclas racémicas que contienen sustancialmente cantidades iguales de los dos enantiómeros.

30 Los métodos para la síntesis asimétrica o la separación quiral mediante los cuales se obtienen los estereoisómeros puros, son bien conocidos en la técnica, por ejemplo la síntesis con inducción quiral o partiendo de sustratos quirales comercialmente disponibles, o la separación de los estereoisómeros utilizando por ejemplo cromatografía en medio quiral, o mediante cristalización con un contraión quiral.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de un derivado de isoquinolina de la invención pueden ser obtenidas tratando una base libre de un compuesto de Fórmula I con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético y ácido metanosulfónico.

40 Los compuestos de la invención pueden existir en forma no solvatada así como en forma solvatada con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, etcétera. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención.

45 Se ha encontrado que los derivados de isoquinolina de la presente invención poseían actividad inhibitoria sobre ROCK-1 humana recombinante *in vitro*, y como tales son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROCK-1 tales como hipertensión, aterosclerosis y glaucoma.

50 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen un derivado de isoquinolina de acuerdo con la Fórmula general I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en mezcla con agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, con otros agentes terapéuticos. El término "aceptable" significa que es compatible con los demás ingredientes de la composición y que no es nocivo para los receptores de la misma.

55 Las composiciones incluyen, por ejemplo, aquellas que son adecuadas para administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, epidural, intratecal, intramuscular, transdérmica, pulmonar, local o rectal, etcétera, todas ellas en formas de dosificación unidad para la administración. Una vía de administración preferida es la vía oral.

60 Para la administración oral, el ingrediente activo puede ser presentado como unidades discretas tales como tabletas, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones, etcétera.

65 Para la administración parenteral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden presentarse en recipientes de dosis unidad o de múltiples dosis, por ejemplo líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales y ampollas cerrados herméticamente, y pueden ser también almacenadas en condiciones de desecación-congelación (liofilización) requiriéndose únicamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes de su utilización.

Mezclado con tales agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo según se describe en la referencia estándar, Gennaro, A.R. y col., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, ver especialmente la Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing), el agente activo puede ser comprimido para formar unidades de dosificación sólidas tales como píldoras, tabletas, o puede ser procesado para formar cápsulas, supositorios o parches. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables el agente activo puede ser aplicado como una composición fluida, por ejemplo como una preparación para inyección, en forma de solución, suspensión, emulsión, o como un nebulizador, por ejemplo un nebulizador nasal.

Para la preparación de unidades de dosificación sólidas, se contempla la utilización de aditivos convencionales tales como agentes de carga, colorantes, aglutinantes poliméricos, etcétera. En general, puede utilizarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Vehículos adecuados con los cuales el agente activo de la invención puede ser administrado como una composición sólida incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa, etcétera, o mezclas de los mismos, utilizados en cantidades adecuadas. Para administración parenteral, pueden utilizarse suspensiones acuosas, soluciones en suero salino isotónico y soluciones inyectables estériles, que contengan agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como propilén glicol o butilén glicol.

La invención incluye además una composición farmacéutica, según se ha descrito anteriormente en la presente, en combinación con un material de envasado adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envasado instrucciones para el empleo de la composición para los usos descritos en la presente anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados a humanos en cantidad suficiente y durante un tiempo suficiente para aliviar los síntomas. De forma ilustrativa, los niveles de dosificación para humanos pueden estar en el rango de 0,001-50 mg por kg de peso corporal, preferiblemente una dosificación de 0,01-20 mg por kg de peso corporal.

La invención está ilustrada por los ejemplos siguientes.

### General

Se utilizan las abreviaturas siguientes:

Eluyente: x-y% de solvente A en solvente B, significa que se utilizó un gradiente del eluyente del x% (v/v) del solvente A en el solvente B hasta el y% (v/v) del solvente A en el solvente B.

#### Ejemplo 1

##### *(S)*-6-(1-Bencilpirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

Se agitaron 1-amino-6-hidroxiisoquinolina (50 mg, 0,312 mmoles), preparada según está descrito en WO 00/24718 (Akzo Nobel, N.V.) y 2-ter-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina en poliestireno (284 mg,  $-2,2 \text{ mmoles} \cdot \text{g}^{-1}$ ,  $\sim 0,624 \text{ mmoles}$ ) a temperatura ambiente en acetonitrilo (4 ml) durante 15 minutos. Se añadió el éster 1-bencilpirrolidin-3-il del ácido (R)-metanosulfónico (0,312 mmoles) y la mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 60 horas. La mezcla fue filtrada y el precipitado lavado con acetonitrilo. El filtrado fue concentrado y purificado posteriormente mediante HPLC preparativa para dar (S)-6-(1-bencilpirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina (40 mg), EI-MS: m/z = 320,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2

##### *(R)*-6-(1-Bencilpirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

Este compuesto fue preparado a partir del éster 1-bencilpirrolidin-3-il del ácido (S)-metanosulfónico y 1-amino-6-hidroxiisoquinolina mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, para dar el producto (R)-6-(1-bencilpirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina, EI-MS: m/z = 320,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3

##### *(S)*-6-(Piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A: Éster *ter*-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-piperidin-carboxílico

Se añadió dicarbonato de di-*ter*-butilo (8,7 g, 11,6 mmoles) a una suspensión de clorhidrato de (R)-3-hidroxi-piperidina (5,0 g, 40,0 mmoles) e hidrógeno carbonato de sodio (24,2 g, 29,0 mmoles) en metanol (70 ml). Después de la adición, la reacción fue sonicada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, tiempo durante el cual la temperatura alcanzó los 40°C. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el material bruto repartido entre acetato de etilo

## ES 2 327 677 T3

(200 ml) y agua (200 ml). Después de la separación de las capas, la capa orgánica fue lavada secuencialmente con hidrógeno carbonato de sodio (100 ml), agua (100 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml) y agua (100 ml), antes de ser secada con sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-hidroxi-piperidin-carboxílico fue obtenido como un aceite incoloro que solidificaba al reposar.

5

### B: Éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,73 mg, 22,5 mmoles) a una solución enfriada (baño de hielo, 0-4°C), agitada, del éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-hidroxi-piperidin-carboxílico (3,0 g, 15 mmoles) y trietilamina (3,12 ml, 22,5 mmoles) en diclorometano (30 ml). Después de la adición la reacción fue agitada a esta temperatura durante 30 minutos, antes de dejarla templar hasta temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió hidrógeno carbonato de sodio acuoso (50 ml), seguido por agitación vigorosa durante 30 minutos. La reacción fue diluida con diclorometano (300 ml) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso (300 ml), y después del reparto la fase orgánica fue lavada con agua (200 ml), secada con sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida para producir el éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico como un sólido semicristalino.

15

### C: Éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(1-amino-isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico

A una solución del éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (209 mg, 1,04 mmoles), trietilfosfina (300 mg, 1,249 mmoles), 1-amino-isoquinolin-6-ol (200 mg, 1,249 mmoles) en THF (4 ml) y DMF (394  $\mu$ l) a 0°C, bajo argón, se añadió gota a gota durante 5 minutos dietilazodicarboxilato (197 ml). La mezcla fue posteriormente templada hasta temperatura ambiente y agitada durante 48 horas. Posteriormente se añadió agua y la mezcla se hizo básica con NaOH diluido. La mezcla fue extraída con acetato de etilo (X3), secada (sulfato de sodio), filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar lugar a un residuo. La cromatografía instantánea del residuo en sílice (eluyente: metanol 2-10% en diclorometano con amonio acuoso al 1%) produjo el éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(1-amino-isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (72 mg), EI-MS:  $m/z = 344,1$   $[M+H]^+$ .

25

En un *procedimiento alternativo* para la preparación del éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(1-amino-isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico, una suspensión de 1-amino-6-hidroxiisoquinolina (0,8 g, 5,0 mmoles), éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (1,76 g) y 2-*ter*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (3,4 g, ~2,2 mmoles/g de carga) en acetonitrilo (10 ml), fue calentada a 160°C durante un periodo de 15 minutos utilizando el microondas. El exceso de reactivo soportado fue eliminado por filtración, lavando con acetonitrilo seguido por metanol, y el filtrado fue evaporado hasta sequedad bajo presión reducida. La purificación fue llevada a cabo mediante cromatografía en sílice (eluyente: metanol 2-10% en acetato de etilo) para producir el éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(1-amino-isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (72 mg), EI-MS:  $m/z = 344,1$   $[M+H]^+$ .

30

### D: (*S*)-6-(Piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

Una mezcla del éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(1-amino-isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (72 mg) en diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y posteriormente la cromatografía instantánea del residuo (eluyente: metanol 2-10% en diclorometano con amonio acuoso al 1%) produjo (*S*)-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina, EI-MS:  $m/z = 244,4$   $[M+H]^+$ .

35

#### Ejemplo 4

##### 6-(Piperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

Este compuesto fue preparado a partir del éster *ter*-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (455 mg, 2,26 mmoles) y 1-amino-6-hidroxiisoquinolina (435 mg, 2,71 mmoles) mediante el procedimiento de Mitsunobu descrito en 3C. La desprotección posterior de Boc según el procedimiento descrito en 3D produjo 6-(piperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina (140 mg), EI-MS:  $m/z = 244,6$   $[M+H]^+$ .

40

#### Ejemplo 5

##### 6-(Piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

Este compuesto fue preparado a partir del éster *ter*-butílico del ácido 3-hidroxipiperidin-1-carboxílico racémico (207 mg, 1,02 mmoles) y 1-amino-6-hidroxiisoquinolina (198 mg, 1,23 mmoles) mediante el procedimiento de Mitsunobu descrito en 3C. La desprotección posterior de Boc de acuerdo con el procedimiento descrito en 3D produjo 6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina racémica (30 mg), EI-MS:  $m/z = 244,4$   $[M+H]^+$ .

45

## ES 2 327 677 T3

### Ejemplo 6

#### (*S*)-6-(Pirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

5 Este compuesto fue preparado a partir del éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (195 mg, 1,04 mmoles) y 1-amino-6-hidroxi-quinolina (200 mg, 1,25 mmoles) mediante el procedimiento de Mitsunobu descrito en 3C. La desprotección posterior de Boc según el procedimiento descrito en 3D produjo (*S*)-6-(pirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina, EI-MS:  $m/z = 230,3$   $[M+H]^+$ .

10

#### Procedimiento alternativo

Una solución del éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-metanosulfoniloxipirrolidin-1-carboxílico (2,95 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) fue añadida gota a gota a una solución agitada de 1-amino-6-hidroxiisoquinolina (1,2 g, 7,4 mmoles) y  $K_2CO_3$  (1,02 g, 7,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 100°C. La mezcla fue agitada durante 1 hora, se enfrió posteriormente y se añadió agua a la misma. La mezcla fue acidificada con ácido acético glacial y posteriormente diluida con metanol. La mezcla fue cargada en una columna SCX preacidificada utilizando metanol y eluida con amonio 2 M en metanol para dar lugar a (*S*)-6-(pirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina bruta, que fue purificada mediante cromatografía instantánea en sílice (eluyente: metanol al 10% en DCM con hidróxido de amonio al 1%), EI-MS:  $m/z = 230,3$   $[M+H]^+$ .

20

### Ejemplo 7

#### (*S*)-6-(1-Bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A: Éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-isoquinolin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

30 A una solución del éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(1-amino-isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (380 mg, 1,11 mmoles) y trietilamina (1,5 ml, 11,1 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (1,5 ml), se añadió dicloruro de ftaloilo (170  $\mu$ l, 1,16 mmoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y vertida posteriormente en agua con agitación rápida. La mezcla fue extraída con diclorometano (3 x 50 ml) y concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. La cromatografía instantánea del residuo en sílice (eluyente: acetato de etilo al 0-100% en heptano) produjo el éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-isoquinolin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (390 mg), EI-MS:  $m/z = 474,3$   $[M+H]^+$ .

35

#### B: (*S*)-2-[(6-Piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-il]-isoindol-1,3-diona

40

Una mezcla del éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-isoquinolin-6-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (340 mg) en diclorometano (14 ml) y ácido trifluoroacético (2,8 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y posteriormente la cromatografía instantánea del residuo en sílice (eluyente: metanol 2-10% en diclorometano) produjo (*S*)-2-[(6-piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-il]-isoindol-1,3-diona (310 mg), EI-MS:  $m/z = 374,3$   $[M+H]^+$ .

45

#### C: (*S*)-2-[6-(1-Bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-il]-isoindol-1,3-diona

50 A una solución de (*S*)-2-[(6-piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-il]-isoindol-1,3-diona (30 mg, 62  $\mu$ moles) en DMF (3 ml) se añadió carbonato de potasio (10 mg, 74  $\mu$ moles) y bromuro de bencilo (9  $\mu$ l, 74  $\mu$ moles). La mezcla fue agitada durante 4 horas a temperatura ambiente, posteriormente el solvente fue eliminado *in vacuo* y se añadió agua. La mezcla fue extraída con diclorometano, secada (sulfato de magnesio) y concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. La cromatografía instantánea del residuo en sílice (eluyente: acetato de etilo 0-100% en heptano) produjo (*S*)-2-[6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-il]-isoindol-1,3-diona, EI-MS:  $m/z = 464,3$   $[M+H]^+$ .

55

#### D: (*S*)-6-(1-Bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

60 A una solución de la (*S*)-2-[6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-il]-isoindol-1,3-diona anterior (20 mg, 43  $\mu$ moles) en etanol (2 ml) se añadió hidrazina monohidrato (~3  $\mu$ l, 65  $\mu$ moles). La mezcla fue calentada a 50°C durante 2 horas y concentrada posteriormente *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar lugar a (*S*)-6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina, EI-MS:  $m/z = 334,3$   $[M+H]^+$ .

65

## ES 2 327 677 T3

### E: Procedimiento alternativo

Se añadió un par de gotas de ácido acético glacial a una solución de 6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina racémica (52 mg, 0,214 mmoles) y benzaldehído (26 ml, 0,256 mmoles) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla fue agitada durante 20 minutos y posteriormente se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (68 mg, 0,321 mmoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas y posteriormente concentrada *in vacuo*. La mezcla fue luego repartida entre diclorometano e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica fue separada y concentrada posteriormente *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar lugar a 6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina (73 mg), EI-MS:  $m/z = 334,3$   $[M+H]^+$ .

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento descrito en 7E, utilizando el aldehído apropiado y 6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina o 6-(pirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina racémica o enantiopura:

7F: 6-[1-(1H-Pirrol-2-ilmetil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 1H-Pirrol-2-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 323,5$   $[M+H]^+$ .

7G: 6-(1-Tiofen-2-ilmetil-piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A través de Tiofen-2-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 340,1$   $[M+H]^+$ .

7H: (S)-6-[1-(4-Fluorobencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 4-Fluorobenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 352,5$   $[M+H]^+$ .

7I: (S)-6-(1-Fenetilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A través de Fenilacetaldehído: EI-MS:  $m/z = 348,3$   $[M+H]^+$ .

7J: (S)-6-(1-Furan-3-ilmetilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A través de Furan-3-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 324,5$   $[M+H]^+$ .

7K: (S)-6-[1-(1H-Pirrol-2-ilmetil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 1H-Pirrol-2-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 323,5$   $[M+H]^+$ .

7L: (S)-6-[1-(1H-Pirrol-3-ilmetil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 1H-Pirrol-3-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 323,5$   $[M+H]^+$ .

7M: (S)-6-[1-(3-Metilbencil)-pirrolidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 3-Metilbenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 334,5$   $[M+H]^+$ .

7N: (S)-6-[1-(3-Fluorobencil)-pirrolidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 3-Fluorobenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 338,4$   $[M+H]^+$ .

7O: (S)-6-[1-(4-Metanosulfonilbencil)-pirrolidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 4-Metanosulfonilbenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 398,4$   $[M+H]^+$ .

7P: (S)-6-(1-Bencilpirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A través de 1-Benzaldehído: EI-MS:  $m/z = 320,1$   $[M+H]^+$ .

## ES 2 327 677 T3

7Q: (*S*)-6-[1-(3-Metoxibencil)-pirrolidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 3-Metoxibenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 350,5$  [M+H]<sup>+</sup>.

5

7R: (*S*)-6-[1-(1*H*-Pirrol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 1*H*-Pirrol-3-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 309,4$  [M+H]<sup>+</sup>.

10

7S: 6-(1-Furan-2-ilmetilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A través de Furan-2-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 324,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

15

7T: 6-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de Tetrahidro-piran-4-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 341,9$  [M+H]<sup>+</sup>.

20

7U: 6-[1-(4-*ter*-Butilbencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 4-*ter*-Butilbenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 390,4$  [M+H]<sup>+</sup>.

25

7V: (*R*)-6-(1-Bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A través de 1-Benzaldehído: EI-MS:  $m/z = 334,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

30

### Ejemplo 8

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante los procedimientos descritos en 7C y 7D utilizando el bromuro de bencilo sustituido apropiadamente:

35

8A: (*S*)-6-[1-(3,4-Diclorobencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de Bromuro de 3,4-diclorobencilo: EI-MS:  $m/z = 402,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

40

8B: (*S*)-6-[1-(4-Metilbencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de Bromuro de 4-metilbencilo: EI-MS:  $m/z = 384,5$  [M+H]<sup>+</sup>.

45

### Ejemplo 9

6-[1-(3-Fenilpropil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

Este compuesto fue preparado mediante el procedimiento descrito en 7C y 7D utilizando bromuro de 3-fenilpropilo. EI-MS:  $m/z = 362,5$  [M+H]<sup>+</sup>.

50

### Ejemplo 10

10A: 6-(Metilpiperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

55

Se añadieron tres gotas de ácido acético glacial a una solución de 6-(piperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina (35 mg, 0,14 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml), seguido por la adición de formaldehído (solución acuosa al 37%, 200 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg) a la mezcla, que fue agitada durante 72 horas. Se añadió hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y posteriormente se acidificó la mezcla con ácido acético. La mezcla fue cargada en una columna SCX preacidificada, lavada con metanol y eluida posteriormente con amonio 2 M en metanol. El producto bruto fue aislado y purificado posteriormente utilizando HPLC preparativa para dar lugar a 6-(metilpiperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina (19 mg), EI-MS:  $m/z = 258,5$  [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

10B: 6-(1-Etilpiperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

La 6-(1-etilpiperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina fue preparada igual que anteriormente utilizando acetaldehído, EI-MS:  $m/z = 272,6$  [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 11

*6-(1-Bencilpiperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina*

5 Se añadió una gota de ácido acético glacial a una solución de 6-(piperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina (20 mg, 0,082 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml), seguido por la adición de benzaldehído (20 ml). La mezcla fue tratada posteriormente con triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg) y agitada durante 2 horas. Se añadió agua (0,5 ml), se agitó la mezcla durante una noche y se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa para dar lugar a 6-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina (28 mg), EI-MS:  $m/z = 334,3 [M+H]^+$ .

10

## Ejemplo 12

*6-(Piperidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina*

15

A: *N*-(6-Hidroxiisoquinolin-1-il)-benzamida

20 Se añadió anhídrido benzoico (10,27 g) a una solución de 1-aminoisoquinolin-6-ol (3,312 g) en piridina (53 ml) a temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a 125°C durante 1 hora, la piridina fue eliminada bajo presión reducida y el exceso de piridina fue eliminado mediante azeotropización con tolueno (x2). Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano (x3), se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para dar lugar a un precipitado sólido. La recrystalización con diclorometano-éter dietílico produjo el éster 1-bencilaminoisoquinolin-6-ílico del ácido benzoico (6 g), EI-MS:  $m/z = 369,1 [M+H]^+$ .

25 Una solución de NaOH (981 mg) en agua H<sub>2</sub>O (65 ml) fue añadida a una solución del éster 1-bencilaminoisoquinolin-6-ílico del ácido benzoico (6 g) en metanol (65 ml) y tetrahidrofurano (65 ml). La mezcla fue agitada durante 1,5 horas a temperatura ambiente y posteriormente los compuestos orgánicos fueron eliminados *in vacuo*. La mezcla fue diluida con agua y extraída posteriormente con acetato de etilo (x1). La fase acuosa fue luego acidificada con ácido clorhídrico diluido (pH ~ 3,5). La adición de acetato de etilo tuvo como resultado un precipitado sólido que fue filtrado y lavado con MeOH frío y luego con heptano para producir *N*-(6-hidroxiisoquinolin-1-il)-benzamida (3,6 g), EI-MS:  $m/z = 265,1 [M+H]^+$ .

30

B: *N*-(6-Mercaptoisoquinolin-1-il)-benzamida

35

A una solución de *N*-(6-hidroxiisoquinolin-1-il)-benzamida (100 mg, 0,379 mmoles), trietilamina (105 ml, 0,758 mmoles) y piridina (306 ml, 3,79 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetiltiocarbamoilo (70 mg, 0,568 mmoles) a 0°C, bajo nitrógeno. La mezcla fue calentada a 65°C y agitada durante 48 horas. Los compuestos orgánicos fueron eliminados bajo presión reducida y el exceso de piridina fue eliminado mediante azeotropización con tolueno (x2). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo la mezcla con diclorometano (x2), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para dar lugar a un residuo. La cromatografía instantánea del residuo (eluyente: acetato de etilo 5-50% en heptano) produjo el éster *O*-(1-benzoilaminoisoquinolin-6-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico (70 mg), EI-MS:  $m/z = 352,7 [M+H]^+$ .

40

45 Una solución del éster *O*-(1-benzoilaminoisoquinolin-6-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico (70 mg) en *o*-diclorobenceno (3 ml) fue irradiada en un microondas a 230°C durante 30 minutos. La cromatografía instantánea de la mezcla (eluyente: acetato de etilo 5-50% en heptano) produjo el éster *S*-(1-benzoilaminoisoquinolin-6-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico (70 mg), EI-MS:  $m/z = 352,7 [M+H]^+$ .

45

50 Una solución de NaOH (92 mg) en agua H<sub>2</sub>O (1 ml) fue añadida a una solución del éster *S*-(1-benzoilaminoisoquinolin-6-ílico) del ácido dimetiltiocarbámico (70 mg) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml). La mezcla fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente y posteriormente durante 1 hora adicional a 56°C. Los compuestos orgánicos fueron eliminados *in vacuo* y posteriormente la mezcla fue diluida con agua y acidificada con ácido clorhídrico diluido (pH ~ 3,5). La mezcla fue extraída con acetato de etilo (x3), secada (sulfato de sodio) y concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. La cromatografía instantánea del residuo (eluyente: acetato de etilo 1-5% en heptano) produjo *N*-(6-mercaptoisoquinolin-1-il)-benzamida como un residuo amarillo (30 mg).

55

C: *6-(Piperidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina*

60

Se añadieron carbonato de potasio (44 mg, 0,32 mmoles) y éster *ter*-butílico del ácido 3-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (70 mg, 0,264 mmoles) a una solución del residuo de *N*-(6-mercaptoisoquinolin-1-il)-benzamida anterior en DMF (2 ml). La mezcla fue irradiada en un microondas a 160°C durante 600 segundos y concentrada posteriormente *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el éster *ter*-butílico del ácido 3-(1-benzoilaminoisoquinolin-6-il-sulfanil)-piperidin-1-carboxílico (18 mg), EI-MS:  $m/z = 464,3 [M+H]^+$  y  $m/z = 486,5 [M+Na]^+$ .

65

## ES 2 327 677 T3

Se añadieron ácido acético glacial (2 ml) y ácido clorhídrico 6 M (4,25 ml) al éster *ter*-butílico del ácido 3-(1-benzoilamonoisoquinolin-6-il-sulfanil)-piperidin-1-carboxílico (18 mg, 0,039 mmoles) y la mezcla fue sometida a reflujo durante 24 horas. La mezcla fue posteriormente concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue cargado en una columna SCX preacidificada utilizando metanol y eluida posteriormente con amonio 2 M en metanol para producir 6-(piperidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina que fue posteriormente purificada utilizando HPLC preparativa, EI-MS:  $m/z = 260,3 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 13

#### 13A: (*S*)-6-(Pirrolidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina

Este compuesto fue preparado mediante el procedimiento descrito en 12C utilizando el éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico para dar (*S*)-6-(pirrolidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina, EI-MS:  $m/z = 246,4 [M+H]^+$ .

#### 13B: (*R*)-6-(Pirrolidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina

Este compuesto fue preparado mediante el procedimiento descrito en 12C utilizando el éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico para dar (*R*)-6-(pirrolidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina, EI-MS:  $m/z = 246,4 [M+H]^+$ .

#### 13C: 6-(Piperidin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina

Este compuesto fue preparado mediante el procedimiento descrito en 12C utilizando el éster *ter*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico para dar 6-(piperidin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina, EI-MS:  $m/z = 260,3 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 14

#### 6-(Piperidin-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamina

A una solución desgasificada de 1-amino-6-bromoisoquinolina (554 mg), preparada según está descrito en WO 98/47876 (Akzo Nobel, N.V.), éster *ter*-butílico del ácido 3-aminopiperidin-1-carboxílico (823 mg), 2-(di-*ter*-butilfosfino)-bifenilo y *ter*-butóxido de sodio (367 mg) en dioxano (10 ml) bajo argón, se añadió tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0). La mezcla fue desgasificada adicionalmente con argón y calentada posteriormente a 120°C durante 90 minutos. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente y luego diluida con metanol. La mezcla bruta fue cargada en una columna SCX preacidificada y los productos básicos eluidos con amonio 2 M en metanol para dar lugar a un residuo bruto (700 mg). El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para producir el éster *ter*-butílico del ácido 3-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-piperidin-1-carboxílico. Una mezcla del éster *ter*-butílico del ácido 3-(1-aminoisoquinolin-6-ilamino)-piperidin-1-carboxílico en diclorometano (6 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla fue concentrada y purificada posteriormente mediante HPLC preparativa seguido por la carga en una columna SCX preacidificada, y la base libre fue eluida con amonio 2 M en metanol para dar 6-(piperidin-3-ilamino)-isoquinolin-1-ilamina, EI-MS:  $m/z = 243,7 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 15

#### 7-Metil-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

##### A: Bromhidrato de 1-amino-7-metil-isoquinolin-6-ol

Una mezcla de 3-metoxi-4-metilbenzaldehído (19,3 g, 0,129 moles), carbometoxi metileno trifenilfosforano (51 g) en tolueno (250 ml) fue sometida a reflujo durante 24 horas. La mezcla fue amortiguada con cloruro de amonio acuoso y extraída con acetato de etilo y concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea utilizando acetato de etilo-heptano (1:1) para producir el éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrílico (27 g, 0,126 moles). Una mezcla del éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrílico (27 g), hidróxido de sodio (14 g), agua (70 ml), metanol (140 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) fue sometida a reflujo a 50°C durante 1 hora. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y posteriormente se añadió agua. La mezcla fue filtrada y se añadió HCl 5 M hasta que tuvo lugar la precipitación. La mezcla fue filtrada y el precipitado sólido lavado con agua y secado *in vacuo* para dar ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrílico (23,5 g, 0,122 moles). Se añadieron posteriormente tolueno (750 ml) y cloruro de tionilo (11 ml) al ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrílico (20 g, 0,104 moles) a temperatura ambiente. La suspensión fue sometida a reflujo durante 2 horas a la vez que se agitaba vigorosamente para dar lugar a una solución transparente ligeramente amarilla. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo*, posteriormente se añadió tolueno y la mezcla fue reconcentrada *in vacuo* para dar cloruro de 3-(3-metoxi-4-

metilfenil)acrililo para ser utilizado en la etapa siguiente. El cloruro de 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrililo fue disuelto en acetona (800 ml). La solución resultante fue añadida lentamente (15 minutos) a 0°C a una mezcla de azida de sodio (13 g) en agua (100 ml) y acetona (100 ml) mientras se agitaba vigorosamente y se refrigeraba con un baño de hielo. Una vez que la adición fue completa, la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 90 minutos con agitación vigorosa. La mezcla de reacción fue vertida posteriormente sobre agua de hielo fundente (300 ml). Después de agitar durante 15 minutos la mezcla fue filtrada y el residuo sólido lavado con un exceso de agua. El residuo sólido remanente fue disuelto en diclorometano (45 ml). El agua liberada fue eliminada con un embudo de separación. La capa de diclorometano fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y filtrada para dar una solución en diclorometano de azida de 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrililo para uso inmediato en la etapa siguiente. La solución de azida en diclorometano fue añadida en porciones (¡con cuidado!) utilizando un embudo de grifo a éter dietílico (50 ml) precalentado a 150°C, mientras se agitaba suavemente, en un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una trampa de Dean-Stark. Durante la adición tiene lugar el desprendimiento de gas nitrógeno bajo la formación del isocianato. El diclorometano añadido es evaporado y recogido con la trampa de Dean-Stark. Una vez que la adición fue completa (~30 minutos) y no se observaba el desprendimiento de gas, la mezcla fue calentada a reflujo (~250°C) a la vez que se agitaba (a ~200°C no se evaporaba más diclorometano y la trampa de Dean-Stark se retiró rápidamente). La mezcla de reacción es mantenida a ~250°C durante 1 hora, enfriada posteriormente hasta 125°C y vertida en una mezcla de acetona y heptano (1:10). Precipitó un sólido y el mismo fue filtrado y secado *in vacuo* para dar 6-metoxi-7-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona (12 g, 63,49 mmoles). Una suspensión de 6-metoxi-7-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona (5 g, 26,45 mmoles) fue tratada a temperatura ambiente con oxiclورو de fósforo (22 ml). La mezcla fue calentada a 100°C durante 1 hora con agitación y posteriormente concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. Se añadió tolueno al residuo que fue concentrado adicionalmente *in vacuo* para dar lugar a un residuo que fue recogido en tolueno y añadido lentamente a carbonato de sodio acuoso saturado. Posteriormente se separó la capa de tolueno. La capa acuosa fue mezclada adicionalmente y extraída con tolueno. Las capas de tolueno combinadas fueron secadas (MgSO<sub>4</sub>) y concentradas *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue triturado con éter dietílico, filtrado posteriormente y secado *in vacuo* para dar 1-cloro-6-metoxi-7-metil-isoquinolina (4 g, 19,32 mmoles). Una mezcla de 1-cloro-6-metoxi-7-metil-isoquinolina (9 g, 43,48 moles), fenol (16,3 g), hidróxido de potasio (9,45 g) y xileno (100 ml) fue sometida a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción fue vertida en hidróxido de sodio acuoso (4 M) y se separó la capa de xileno. La capa acuosa fue extraída dos veces con tolueno. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentradas *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea utilizando diclorometano para dar 6-metoxi-7-metil-1-fenoxi-isoquinolina (9 g, 33,96 mmoles). Una mezcla de la 6-metoxi-7-metil-1-fenoxi-isoquinolina bruta (9 g, 33,96 mmoles) y acetato de amonio (26 g) fue fundida con agitación a 170°C durante 5 horas. La mezcla fue repartida entre hidróxido de sodio acuoso (2 M) y acetato de etilo. Las fases fueron separadas y la fase orgánica extraída con ácido clorhídrico acuoso diluido. La fase acuosa ácida fue neutralizada hasta pH 12 utilizando hidróxido de sodio (2 M), extraída con acetato de etilo, secada (MgSO<sub>4</sub>) y secada posteriormente *in vacuo* para dar 6-metoxi-7-metil-isoquinolin-1-ilamina (5,11 g, 27,18 mmoles). Una mezcla de 6-metoxi-7-metil-isoquinolin-1-ilamina (5,11 g, 27,18 mmoles) y ácido bromhídrico acuoso al 48% (150 ml) fue calentada a 125°C durante 2 días. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y triturada con éter dietílico, secada *in vacuo* para dar bromhidrato de 1-amino-7-metil-isoquinolin-6-ol (5 g), EI-MS: *m/z* = 175,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### B: 7-Metil-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A una solución del éster *ter*-butílico del ácido 3-hidroxipiperidin-1-carboxílico (231 mg, 1,1 mmoles), trifenilfosfina (301 mg, 1,15 mmoles), 1-amino-7-metil-isoquinolin-6-ol (200 mg, 1,15 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C, bajo argón, se añadió gota a gota dietilazodicarboxilato (181 µl, 1,15 mmoles). La mezcla fue posteriormente templada hasta temperatura ambiente y agitada durante 24 horas. Se añadió metanol y la mezcla fue cargada en una columna SCX preacidificada, lavada con metanol y eluida posteriormente con amonio 2 M en metanol. El producto bruto fue aislado y purificado posteriormente utilizando HPLC preparativa para dar el éster *ter*-butílico del ácido 3-(1-amino-7-metilisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico. Una mezcla del éster *ter*-butílico del ácido 3-(1-amino-7-metilisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla fue concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue cargado en una columna SCX preacidificada, lavado con metanol y eluido posteriormente con amonio 2 M en metanol. El producto bruto fue aislado y purificado posteriormente utilizando HPLC preparativa para dar 7-metil-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina, EI-MS: *m/z* = 258,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16

##### 7-Metil-6-(piperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

Una suspensión de 1-amino-7-metilisoquinolin-6-ol (430 mg, 2,4 mmoles), éster *ter*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (1,0 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (510 mg, 3,7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (8 ml) fue sometida a microondas a 100°C durante 10 minutos. Se añadió un equivalente adicional del éster *ter*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) y la mezcla fue sometida a microondas a 100°C durante 10 minutos adicionales. La mezcla fue diluida con agua, acidificada con ácido acético y diluida adicionalmente con metanol. La mezcla fue cargada en una columna SCX preacidificada, lavada con metanol y eluida posteriormente con amonio 2 M en metanol. El producto bruto fue aislado y purificado posteriormente utilizando cromatografía instantánea en sílice (eluyente: diclorometano:metanol:hidróxido de amonio, 9:1:0,1) para producir el éster

## ES 2 327 677 T3

5 *ter*-butílico del ácido 4-(1-amino-7-metilisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (327 mg). Una mezcla del éster *ter*-butílico del ácido 4-(1-amino-7-metilisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) fue agitada durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue cargado en una columna SCX preacidificada, lavado con metanol y eluido posteriormente con amonio 2 M en metanol para dar lugar a 7-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina (270 mg), EI-MS:  $m/z = 258,4 [M+H]^+$ .

### 10 Ejemplo 17

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 utilizando el éster *ter*-butílico del ácido (R)- o (S)-3-metanosulfoniloxipirrolidin-1-carboxílico:

15 17A: (R)-7-Metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

EI-MS:  $m/z = 244,1 [M+H]^+$ .

20 17B: (S)-7-Metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

EI-MS:  $m/z = 244,3 [M+H]^+$ .

### 25 Ejemplo 18

18A: 6-(1-Bencilpiperidin-4-iloxi)-7-metilisoquinolin-1-ilamina

30 Se añadió un par de gotas de ácido acético glacial a una solución de 7-metil-6-(piperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina (30 mg, 0,117 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml), seguido por la adición de benzaldehído (50  $\mu$ l). La mezcla fue tratada posteriormente con triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg) y agitada durante 2 horas. Se añadió agua (1 ml), se agitó la mezcla durante 30 minutos y se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa para dar 6-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-7-metilisoquinolin-1-ilamina (24 mg), EI-MS:  $m/z = 348,3 [M+H]^+$ .

35 Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento descrito anteriormente utilizando el aldehído apropiado:

40 18B: 7-Metil-6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A través de formaldehído: EI-MS:  $m/z = 272,3 [M+H]^+$ .

45 18C: 6-[1-(4-Clorobencil)-piperidin-4-iloxi]-7-metilisoquinolin-1-ilamina

A través de 4-clorobenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 381,9 [M+H]^+$ .

50 18D: 7-Metil-6-[1-(4-metilbencil)-piperidin-4-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 4-metilbenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 362,3 [M+H]^+$ .

### 55 Ejemplo 19

Los compuestos siguientes fueron preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 utilizando 7-metil-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina y el aldehído apropiado:

60 19A: 6-(1-Bencilpiperidin-3-iloxi)-7-metilisoquinolin-1-ilamina

A través de 1-benzaldehído: EI-MS:  $m/z = 348,0 [M+H]^+$ .

65 19B: 7-Metil-6-[1-(4-metilbencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 4-benzaldehído: EI-MS:  $m/z = 362,3 [M+H]^+$ .

## ES 2 327 677 T3

### Ejemplo 20

Los compuestos siguientes fueron preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 utilizando (R)- o (S)-7-metil-6-(pirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina y benzaldehído:

20A: (R)-6-(1-Bencilpirrolidin-3-iloxi)-7-metilisquinolin-1-ilamina

EI-MS: m/z = 334,0 [M+H]<sup>+</sup>.

20B: (S)-6-(1-Bencilpirrolidin-3-iloxi)-7-metilisquinolin-1-ilamina

EI-MS: m/z = 334,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21

6-[1-(2-Fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A una solución de 6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina (30 mg, 123  $\mu$ moles) en DMF (1 ml) se añadió carbonato de potasio (18 mg, 129  $\mu$ moles) seguido por una solución de (2-bromoetoxi)benceno (26 mg, 129  $\mu$ moles) en acetonitrilo (0,5 ml). La mezcla fue agitada durante 16 horas a temperatura ambiente, posteriormente se eliminó el solvente *in vacuo* y se añadió hidrógeno carbonato de sodio acuoso. La mezcla fue extraída con cloroformo/isopropanol (3:1), secada (sulfato de magnesio) y concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar 6-[1-(2-fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina (12,5 mg), EI-MS: m/z = 364,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento descrito anteriormente utilizando el bromuro o cloruro apropiado y 6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina o 6-(pirrolidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina enantiopura o racémica:

21A: (S)-6-[1-(2-Fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina fue preparada a partir del procedimiento anterior utilizando (S)-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina. EI-MS: m/z = 364,6 [M+H]<sup>+</sup>.

21B: 3-[3-(1-Aminoisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-il]-propan-1-ol

A través de 3-bromo-propan-1-ol: EI-MS: m/z = 302,5 [M+H]<sup>+</sup>.

21C: 6-[1-(2-Metoxietil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de 1-bromo-2-metoxietano: EI-MS: m/z = 302,5 [M+H]<sup>+</sup>.

21D: Éster metílico del ácido [3-(1-aminoisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-il]acético

A través de éster metílico del ácido bromo-acético: EI-MS: m/z = 316,3 [M+H]<sup>+</sup>.

21E: 2-[3-(Aminoisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-il]etanol

A través de 2-bromoetanol: EI-MS: m/z = 288,1 [M+H]<sup>+</sup>.

21F: 6-(1-Tiazol-4-ilmetilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina

A través de 4-clorometiltiazol: EI-MS: m/z = 341,1 [M+H]<sup>+</sup>.

21G: (S)-6-[1-(1-Feniletil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina

A través de (1-bromoetil)benceno: EI-MS: m/z = 348,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## ES 2 327 677 T3

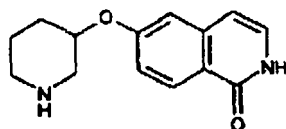
21H: (*S*)-2-[3-(1-Aminoisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-il]etanol

A través de 2-bromoetanol: EI-MS:  $m/z = 274,5 [M+H]^+$ .

### 5 Ejemplo 22

6-(Piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

10



15

20 22A: Éster *ter*-butílico del ácido 3-(1-cloroisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico

20

La 1-cloro-6-metoxiisoquinolina fue preparada según está descrito en WO 00/24718 (Akzo Nobel N.V.). Alternativamente, puede ser preparada a partir de 3-metoxibenzaldehído utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 15A (para la síntesis de 1-cloro-6-metoxi-7-metil-isoquinolina). La 1-cloro-6-metoxiisoquinolina es desmetilada de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 00/24718 para producir 1-cloro-6-hidroxiisoquinolina. Una suspensión de 1-cloro-6-hidroxiisoquinolina (0,18 g, 1 mmol), éster *ter*-butílico del ácido 3-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (336 mg, 1,2 mmoles) y 2-*ter*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (500 mg, ~2,2 mmoles/g de carga) en acetonitrilo (4 ml) fue calentada a 120°C durante un periodo de 900 segundos utilizando un microondas. El reactivo soportado en exceso fue eliminado por filtración, lavando con metanol, y el filtrado evaporado hasta sequedad bajo presión reducida. Como la reacción no había sido completada, se repitió el procedimiento anterior. La purificación del material bruto se llevó a cabo mediante cromatografía en sílice (eluyente: acetato de etilo 0-25% en heptano) para producir el éster *ter*-butílico del ácido 3-(1-cloroisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (106 mg), EI-MS:  $m/z = 363,7 [M+H]^+$ .

25

30

35 22B: 6-(Piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

35

Se añadió ácido clorhídrico acuoso (5 M, 2 ml) a un matraz que contenía el éster *ter*-butílico del ácido 3-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (20 mg, 0,055 mmoles) y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla fue sometida a reflujo durante 2 días, enfriada posteriormente hasta temperatura ambiente y cargada directamente en una columna de intercambio iónico (SCX, 500 mg), siguiendo procedimientos estándar para eluir el producto deseado como una base libre. El producto fue purificado adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar 6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (15,5 mg), EI-MS:  $m/z = 245,6 [M+H]^+$ .

40

### 45 Ejemplo 23

6-(1-Bencil-piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

23A: 1-Cloro-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolina

50

Se añadieron ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (5 ml) a éster *ter*-butílico del ácido 3-(1-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (370 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla fue concentrada *in vacuo*, cargada posteriormente en una columna SCX preacidificada utilizando metanol y eluida con amonio 2 M en metanol para producir 1-cloro-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolina (180 mg).

55

23B: 6-(1-Bencil-piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 3,9 equivalentes molares) a una solución de 1-cloro-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolina (40 mg), ácido acético (1 gota) y benzaldehído (40  $\mu$ l) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) y se agitó durante 17 horas. Las reacciones fueron amortiguadas con agua (0,5 ml) y agitadas durante 1 hora, posteriormente cargadas en una columna SCX preacidificada utilizando metanol y eluidas con amonio 2 M en metanol. El producto fue concentrado *in vacuo* para dar lugar a un residuo que fue tratado con ácido clorhídrico acuoso 5 M y calentado en el microondas a 180°C durante 60 minutos. La mezcla fue concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo que fue purificado mediante HPLC preparativa para dar 6-(1-bencil-piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, EI-MS:  $m/z = 335,7 [M+H]^+$ .

65

## ES 2 327 677 T3

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento descrito anteriormente utilizando los aldehídos apropiados:

5 23C: 6-[1-(4-Fluorobencil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 4-Fluorobenzaldehído: EI-MS: m/z = 353,5 [M+H]<sup>+</sup>.

10 23D: 6-[1-(4-Metoxibencil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 4-Metoxibenzaldehído: EI-MS: m/z = 365,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 24

(S)-6-(Piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

20 24A: 6-Hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona

Se mezcló 1-cloroisoquinolin-6-ol (5 g, 27,84 mmoles) con ácido clorhídrico (5 M, 40 ml) y se calentó a 180°C durante 40 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla se dejó enfriar y posteriormente se filtró. El sólido marrón fue lavado con éter dietílico y secado *in vacuo* a 50°C para dar 6-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona, 4,45 g (98%), EI-MS: m/z = 162,4 [M+H]<sup>+</sup>.

25

24B: Éster *ter*-butílico del ácido (R)-3-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico

30 A una solución del éster *ter*-butílico del ácido (R)-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico (6,51 g, 32,3 mmoles) y trietilamina (6,8 ml, 1,5 equivalentes molares) en diclorometano (70 ml) a 0°C, se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (3,73 ml, 1,5 moles) en diclorometano (30 ml) durante 30 minutos. La reacción fue agitada a 0°C durante 2 horas. Se añadió lentamente hidrógeno carbonato de sodio saturado (100 ml). La fase orgánica fue separada, lavada con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secada sobre sulfato de magnesio. La evaporación bajo presión reducida produjo éster *ter*-butílico del ácido (R)-3-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico, 9,03 g (100%).  
35 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 7,27 d) m 4,73d(1H), m 3,63d(2H), m 3,44d(1H), m 3,32d(1H), s 3,05d(3H), m 1,95d(2H), m 1,83d(1H), m 1,54d(1H), s 1,46d(9H).

40 24C: Éster *ter*-butílico del ácido (S)-3-(oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico

Se mezclaron 6-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona (2 g, 12,41 mmoles) y carbonato de potasio (3,43 g, 2 moles) con N,N-dimetilformamida (40 ml) a 100°C. Se añadió gota a gota durante 15 minutos una solución del éster *ter*-butílico del ácido (R)-3-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (5,2 g, 1,5 moles) en dimetilformamida (50 ml). La mezcla fue agitada a 100°C durante 3,5 horas y se dejó enfriar. El material bruto fue repartido entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo fue separada y lavada con hidróxido de sodio (2 M), posteriormente con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secada sobre sulfato de magnesio. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea en sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 0-100% seguido por amonio 2 M al 5% en metanol/acetato de etilo) para dar el éster *ter*-butílico del ácido (S)-3-(oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (1,25 g, 29%), EI-MS: m/z = 345,3 [M+H]<sup>+</sup>.

50

24D: (S)-6-(Piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

55 Se mezcló el éster *ter*-butílico del ácido (S)-3-(oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxílico (1,25 g, 3,6 mmoles) con diclorometano (30 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los productos volátiles fueron eliminados bajo presión reducida y el exceso de ácido trifluoroacético fue azeotropado con tolueno. El residuo fue disuelto en metanol y purificado utilizando un cartucho SCX. La concentración dio lugar a (S)-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (450 mg, 51%), EI-MS: m/z = 245,4 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento descrito anteriormente utilizando el mesilato apropiadamente sintetizado.

65 24E: (R)-6-(Piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

A través del éster *ter*-butílico del ácido (S)-3-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico. EI-MS: m/z = 245,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## ES 2 327 677 T3

### 24F: 6-(Piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

A través del éster *ter*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico. EI-MS:  $m/z = 245,3$   $[M+H]^+$ .

5

### 24G: (R)-6-(Pirrolidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

A través del éster *ter*-butílico del ácido (S)-3-metanosulfoniloxipirrolidin-1-carboxílico. EI-MS:  $m/z = 231,1$   $[M+H]^+$ .

10

### 24H: (S)-6-(Pirrolidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

A través del éster *ter*-butílico del ácido (R)-3-metanosulfoniloxipirrolidin-1-carboxílico. EI-MS:  $m/z = 231,1$   $[M+H]^+$ .

15

### 24I: 6-(Perhidroazepin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

A través del éster *ter*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxiperhidroazepin-1-carboxílico. EI-MS:  $m/z = 259,1$   $[M+H]^+$ .

20

### Ejemplo 25

25

### 6-(Piperidin-4-ilsulfanil)-2H-isoquinolin-1-ona

#### A: 6-Mercapto-2H-isoquinolin-1-ona

A una solución de 6-hidroxi-2H-isoquinolin-1-ona (500 mg, 3,10 mmoles), trietilamina (860  $\mu$ l, 6,2 mmoles) y piridina (2,5 ml, 31 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (16 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetiltiocarbamoilo (573 mg, 4,65 mmoles) a 0°C. La mezcla fue calentada a 65°C y agitada durante 24 horas. La mezcla fue concentrada *in vacuo* con la adición de tolueno. Al residuo se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (x3), secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. La cromatografía instantánea del residuo utilizando acetato de etilo-heptano (acetato de etilo 5% a 100%) produjo un producto colateral no deseado (280 mg), seguido por el éster 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-ílico del ácido dimetiltiocarbámico (300 mg). Una solución del éster 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-ílico del ácido dimetiltiocarbámico en *o*-diclorobenceno (2,5 ml) fue calentada bajo condiciones de microondas a 230°C durante 60 minutos. La mezcla fue cargada directamente en una columna y se llevó a cabo cromatografía instantánea utilizando acetato de etilo:heptano (1:9 a 99:1) para dar el éster *S*-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ílico) del ácido dimetil-tiocarbámico (140 mg). Al éster *S*-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ílico) del ácido dimetil-tiocarbámico (140 mg) se añadieron metanol (7 ml) e hidróxido de potasio (86 mg) y la mezcla fue sometida a reflujo, bajo nitrógeno, durante 2 horas a 80°C. La mezcla fue posteriormente enfriada y concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (x2). La fase acuosa fue acidificada (pH ~2) utilizando ácido clorhídrico diluido y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (x3). Los compuestos orgánicos combinados fueron secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentrados *in vacuo* para dar 6-mercapto-2H-isoquinolin-1-ona bruta (104 mg).

30

35

40

45

#### B: 6-(Piperidin-4-ilsulfanil)-2H-isoquinolin-1-ona

50

Una mezcla de 6-mercapto-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,28 mmoles), éster *ter*-butílico del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (117 mg, 42 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (64 mg, 0,46 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) fue calentada a 50°C y dejada posteriormente a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla, que fue extraída con acetato de etilo (x3). Los compuestos orgánicos combinados fueron secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentrados *in vacuo* para dar lugar a un residuo. La cromatografía instantánea del residuo utilizando acetato de etilo:heptano (1:9 a 99:1) produjo el éster *ter*-butílico del ácido 4-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-ilsulfanil)-piperidin-1-carboxílico (15 mg). Una solución de diclorometano:ácido trifluoroacético (7:3, 5 ml) fue añadida al éster *ter*-butílico del ácido 4-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-ilsulfanil)-piperidin-1-carboxílico y la mezcla fue agitada durante 2 horas y concentrada posteriormente *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue cargado en una columna SCX preacidificada utilizando metanol y eluido con amonio 2 M en metanol para producir 6-(piperidin-4-ilsulfanil)-2H-isoquinolin-1-ona bruta, que fue purificada mediante HPLC preparativa (2 mg), EI-MS:  $m/z = 261,1$   $[M+H]^+$ .

55

60

65

## ES 2 327 677 T3

### Ejemplo 26

#### (*S*)-7-Metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona

##### 5 26A: 6-Hidroxi-7-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona

Una mezcla de 3-metoxi-4-metilbenzaldehído (19,3 g, 0,129 moles), carbometoxi metileno trifenilfosforano (51 g) en tolueno (250 ml) fue sometida a reflujo durante 24 horas. La mezcla fue amortiguada con cloruro de amonio acuoso y extraída con acetato de etilo y concentrada *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea utilizando acetato de etilo-heptano (1:1) para producir el éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrílico (27 g, 0,126 moles). Una mezcla del éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrílico (27 g), hidróxido de sodio (14 g), agua (70 ml), metanol (140 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) fue sometida a reflujo a 50°C durante 1 hora. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y posteriormente se añadió agua. La mezcla fue filtrada y se añadió HCl 5 M hasta que tuvo lugar la precipitación. La mezcla fue filtrada y el precipitado sólido lavado con agua y secado *in vacuo* para dar ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrílico (23,5 g, 0,122 moles).

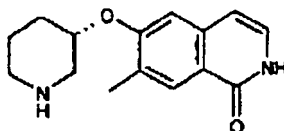
Se añadieron posteriormente tolueno (750 ml) y cloruro de tionilo (11 ml) al ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrílico (20 g, 0,104 moles) a temperatura ambiente. La suspensión fue sometida a reflujo durante 2 horas a la vez que se agitaba vigorosamente para dar lugar a una solución transparente ligeramente amarilla. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo*, posteriormente se añadió tolueno y la mezcla fue reconcentrada *in vacuo* para dar cloruro de 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrililoilo para ser utilizado en la etapa siguiente.

El cloruro de 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrililoilo fue disuelto en acetona (800 ml). La solución resultante fue añadida lentamente (15 minutos) a 0°C a una mezcla de azida de sodio (13 g) en agua (100 ml) y acetona (100 ml) mientras se agitaba vigorosamente y se refrigeraba con un baño de hielo. Una vez que la adición fue completa, la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 90 minutos con agitación vigorosa. La mezcla de reacción fue vertida posteriormente sobre agua de hielo fundente (300 ml). Después de agitar durante 15 minutos la mezcla fue filtrada y el residuo sólido lavado con un exceso de agua. El residuo sólido remanente fue disuelto en diclorometano (45 ml). El agua liberada fue eliminada con un embudo de separación. La capa de diclorometano fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y filtrada para dar una solución en diclorometano de azida de 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrililoilo para uso inmediato en la etapa siguiente.

La solución de azida en diclorometano fue añadida en porciones (¡con cuidado!) utilizando un embudo de grifo a éter difenílico (50 ml) precalentado a 150°C, mientras se agitaba suavemente, en un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una trampa de Dean-Stark. Durante la adición tiene lugar el desprendimiento de gas nitrógeno bajo la formación del isocianato. El diclorometano añadido es evaporado y recogido con la trampa de Dean-Stark. Una vez que la adición fue completa (~30 minutos) y no se observaba el desprendimiento de gas, la mezcla fue calentada a reflujo (~250°C) a la vez que se agitaba (a ~200°C no se evaporaba más diclorometano y la trampa de Dean-Stark se retiró rápidamente). La mezcla de reacción es mantenida a ~250°C durante 1 hora, enfriada posteriormente hasta 125°C y vertida en una mezcla de acetona y heptano (1:10). Precipitó un sólido y el mismo fue filtrado y secado *in vacuo* para dar 6-metoxi-7-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona (12 g, 63,49 mmoles).

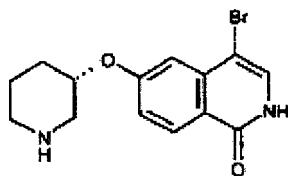
Una solución 1 M de tribromuro de boro (2,9 ml, 2,91 mmoles) fue añadida gota a gota a una suspensión agitada de 6-metoxi-7-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,53 mmoles) en 1 ml de diclorometano a 0-4°C (baño de hielo). Después de agitar durante 1 día a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en hielo y el pH fue ajustado a 9 mediante la adición de amonio acuoso concentrado. El material precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado *in vacuo* para dar 6-hidroxi-7-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona (51 mg, 55%), EI-MS: *m/z* = 176,6 [M+H]<sup>+</sup>.

##### 50 26B: (*S*)-7-Metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona



Preparada según el Ejemplo 24C y 24D utilizando el éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico y 6-hidroxi-7-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona para producir 7-metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona, EI-MS: *m/z* = 259,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 27

*(S)*-4-Bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona

Una solución de éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (1 g, 2,9 mmoles) y *N*-bromosuccinamida (516 mg, 2,9 mmoles) en acetonitrilo fue agitada durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla fue absorbida sobre sílice y sometida a cromatografía instantánea (eluyente: acetato de etilo) para dar el éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(4-bromo-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (700 mg). Se añadieron diclorometano y ácido trifluoroacético (3:1, 20 ml) al éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(4-bromo-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico y la mezcla se agitó durante 2 horas, posteriormente se concentró *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue cargado en una columna SCX preacidificada utilizando metanol y se eluyó con amonio 2 M en etanol para producir (*S*)-4-bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona bruta (530 mg), que fue purificada mediante HPLC preparativa, EI-MS:  $m/z = 325,5 [M+H]^+$ .

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento descrito anteriormente utilizando el bloque constitutivo apropiado.

27A: (*R*)-4-Bromo-6-(pirrolidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona

EI-MS:  $m/z = 309,3$  y  $311,0 [M+H]^+$ .

27B: (*S*)-4-Bromo-6-(pirrolidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona

EI-MS:  $m/z = 309,3$  y  $311,0 [M+H]^+$ .

## Ejemplo 28

*(S)*-4-Metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona

## A: Éster metílico del ácido 3-(3-metoxifenil)-but-2-enoico

1-(3-Metoxifenil)etanona (15 g, 0,1 mmoles) y acetato de metil(trifenilfosforanilideno) (62 g, 0,186 mmoles) en tolueno (75 ml) fueron calentados a 100°C durante 2 días. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente fue eliminado bajo presión reducida para dar lugar a un producto bruto. La precipitación con EtOAc y heptano, seguido por cromatografía instantánea en sílice de las aguas madre concentradas (eluyente: EtOAc al 20% en heptano) produjo el producto como una mezcla de isómeros geométricos (21,8 g, 86%).

## B: Ácido 3-(3-metoxifenil)-but-2-enoico

Se disolvieron el éster metílico del ácido 3-(3-metoxifenil)-but-2-enoico (2 g, 7,9 mmoles) e hidróxido de sodio (0,78 g, 19,4 mmoles) en una mezcla de agua (50 ml), metanol (50 ml) y THF (50 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas y concentrada posteriormente bajo presión reducida. La solución acuosa restante fue diluida con agua y extraída con EtOAc dos veces. La fase acuosa fue recogida y acidificada hasta pH 4 y extraída tres veces con EtOAc. Los compuestos orgánicos fueron combinados, secados (sulfato de magnesio) y concentrados *in vacuo* para dar ácido 3-(3-metoxifenil)-but-2-enoico como un sólido cristalino blanco (1 g, 55%).

C: 6-Hidroxi-4-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona

Una solución de ácido 3-(3-metoxifenil)-but-2-enoico (1,54 g, 7,8 mmoles), difenilfosforil azida (2,15 g) y trietilano (1,1 ml) en tolueno fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue filtrada a través de un tapón de sílice, lavando con tolueno, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en difenilmetano (6 ml) y calentado a 200°C durante 3 horas. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado sólido fue recogido por filtración, lavado con tolueno y secado posteriormente para dar 6-metoxi-4-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona como un sólido (0,22 g).

## ES 2 327 677 T3

Una suspensión de 6-metoxi-4-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona (215 mg, 1,1 mmoles) en ácido clorhídrico 5 N (1 ml) fue irradiada en un microondas a 180°C durante 40 minutos. Después de eliminar el solvente *in vacuo*, el residuo bruto fue purificado mediante cromatografía instantánea en sílice (eluyente: metanol al 1% en DCM) para dar 6-hidroxi-4-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona (130 mg, 67%), EI-MS:  $m/z = 174,3$  [M-H]<sup>+</sup>.

5

### D: (*S*)-4-Metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona

Una suspensión de 6-hidroxi-4-metil-2*H*-isoquinolin-1-ona (60 mg, 0,34 mmoles) y carbonato de potasio (70 mg, 0,51 mmoles) en DMF (2,5 ml) fue calentada a 110°C y se añadió gota a gota una solución de éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (138 mg, 0,51 mmoles) en DMF (1,5 ml). Continuó el calentamiento a 110°C durante 16 horas y el solvente fue eliminado *in vacuo*. El residuo fue recogido en cloroformo/isopropanol (3:1) y lavado con hidrógeno carbonato de sodio acuoso. Los compuestos orgánicos fueron recogidos a través de una frita hidrofóbica y concentrados para dar lugar al éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(4-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico bruto.

15

El éster *ter*-butílico del ácido (*S*)-3-(4-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-carboxílico bruto fue disuelto en 2 ml de DCM y se añadió un exceso de TFA (0,2 ml). Después de agitar durante 2 horas, el solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo disuelto en metanol y purificado parcialmente mediante cromatografía de intercambio iónico. La purificación adicional mediante HPLC preparativa produjo (*S*)-4-metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona, EI-MS:  $m/z = 259,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

20

### Ejemplo 29

25

### (*S*)-5-Bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona

#### A: 5-Bromo-6-hidroxi-2*H*-isoquinolin-1-ona

A una solución de 6-metoxiisoquinolina (2,38 g, 14,9 mmoles) en diclorometano (55 ml) se añadió AlCl<sub>3</sub> (4,4 g, 33 mmoles) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada durante 30 minutos y posteriormente se añadió Br<sub>2</sub> (0,92 ml, 18 mmoles) a 0°C. La mezcla fue agitada durante 2 horas, vertida posteriormente en agua y neutralizada con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. La mezcla fue filtrada a través de celita y el filtrado extraído con diclorometano y cloroformo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentradas *in vacuo* para dar lugar a un residuo. La cromatografía instantánea del residuo en sílice (eluyente: acetato de etilo 50-100% en heptano) produjo 5-bromo-6-metoxiisoquinolina (1,2 g, 34% de rendimiento).

35

Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (1,4 g, 75%) en porciones a una solución agitada de 5-bromo-6-metoxiisoquinolina (1,2 g, 5,04 mmoles) en diclorometano (12 ml). La mezcla fue agitada durante 1 hora, posteriormente se añadió más diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadió metanol (12 ml) y la mezcla fue concentrada *in vacuo* hasta ~9 ml, añadiéndose posteriormente ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (10 ml). La mezcla fue diluida con éter y filtrada. El sólido precipitado fue lavado con éter dietílico y secado *in vacuo* para dar clorhidrato de 5-bromo-6-metoxiisoquinolina-*N*-óxido bruto (1,22 g).

40

Se añadió POCl<sub>3</sub> (6,5 ml) al clorhidrato de 5-bromo-6-metoxiisoquinolina-*N*-óxido (1,22 g) y se calentó la mezcla a 90°C durante 6 horas. El exceso de POCl<sub>3</sub> fue eliminado *in vacuo* y el sólido restante fue lavado con agua, filtrado y secado *in vacuo* para dar 5-bromo-1-cloro-6-metoxiisoquinolina (1,26 g).

45

Una solución de BBr<sub>3</sub> 1 M en diclorometano (25,5 ml) fue añadida gota a gota a una solución agitada de 5-bromo-1-cloro-6-metoxiisoquinolina (1,26 g) en diclorometano a 10°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas, vertida posteriormente en agua de hielo fundente y el pH ajustado a 8 mediante la adición de amonio acuoso concentrado. La mezcla fue extraída con acetato de etilo (x2) y la fase acuosa acidificada posteriormente hasta pH ~4 utilizando ácido clorhídrico diluido. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (x2), las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentradas *in vacuo* para dar 5-bromo-1-cloro-6-hidroxiisoquinolina (1,1 g), EI-MS:  $m/z = 257,9, 260,0$  y  $261,6$  [M+H]<sup>+</sup>.

55

#### B: (*S*)-5-Bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona

Se mezcló 5-bromo-1-cloro-6-hidroxiisoquinolina (108 mg, 0,42 mmoles) con ácido clorhídrico (5 M, 2 ml) y se calentó bajo condiciones de microondas a 150°C durante 40 minutos. El residuo enfriado fue mezclado con metanol y azeotropado hasta sequedad bajo presión reducida para dar 5-bromo-6-hidroxi-2*H*-isoquinolin-1-ona, EI-MS:  $m/z = 240$  y  $242$  [M+H]<sup>+</sup>.

60

La 5-bromo-6-hidroxi-2*H*-isoquinolin-1-ona bruta (93 mg) fue mezclada con éster *ter*-butílico del ácido (*R*)-3-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxílico (500 mg, 4,3 equivalentes molares), carbonato de potasio (700 mg, 12 equivalentes molares) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla fue sometida a microondas a 150°C durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo el producto bruto en acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con solución

65

## ES 2 327 677 T3

acuosa saturada de cloruro de sodio y secada ( $\text{MgSO}_4$ ). Los compuestos orgánicos fueron concentrados *in vacuo* y purificados posteriormente mediante HPLC preparativa. Se añadieron diclorometano y ácido trifluoroacético (3:1, 2 ml), se agitó la mezcla durante 1 hora y se concentró posteriormente *in vacuo* para dar lugar a un residuo. El residuo fue cargado en una columna SCX preacidificada utilizando metanol y eluido con amonio 2 M en metanol para producir (S)-5-bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa (1,8 mg), EI-MS:  $m/z = 323,5$  y  $323,5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 30

30A: 6-[1-(4-Metilbencil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 3,9 equivalentes molares) a una solución de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (30 mg, 0,12 mmoles), ácido acético (2 gotas) y 4-metilbenzaldehído (50  $\mu\text{l}$  o 50 mg) en *N,N*-dimetilformamida (700  $\mu\text{l}$ ) y se agitó durante 17 horas. La reacción fue amortiguada con agua y metanol y el producto semipurificado utilizando un cartucho SCX. El producto fue purificado adicionalmente mediante HPLC preparativa para producir 6-[1-(4-metilbencil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona, EI-MS:  $m/z = 349,4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento descrito anteriormente utilizando el aldehído apropiado:

30B: 6-[1-(3-Metilbencil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 3-metilbenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 349,4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30C: 6-[1-(4-Metoxibencil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 4-metoxibenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 365,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30D: 3-[4-(1-Oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-benzonitrilo

A través de 3-cianobenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 360,5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30E: 6-(1-Furan-2-ilmetilpiperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 1-furan-2-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 325,5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30F: 6-(1-Furan-3-ilmetilpiperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 1-furan-3-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 325,5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30G: 6-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

A través de formaldehído: EI-MS:  $m/z = 259,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30H: 6-[1-(1H-Pirrol-3-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 1H-pirrol-3-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 324,6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30I: 6-(1-Bencilpiperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

A través de benzaldehído: EI-MS:  $m/z = 335,5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## ES 2 327 677 T3

### Ejemplo 31

31A: 6-[1-(2-Fenoxietil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

Se añadió bromuro de 2-fenoxietilo (1 equivalente molar) a una suspensión de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (30 mg, 0,12 mmoles) y carbonato de potasio (50 mg, 3 moles) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y se agitó durante 17 horas. La reacción fue amortiguada con ácido clorhídrico (2 M) y metanol y se pasó por un cartucho SCX. El producto fue purificado mediante HPLC preparativa bajo condiciones básicas. El producto limpio fue aislado por evaporación bajo presión reducida para producir 6-[1-(2-fenoxietil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona, EI-MS:  $m/z = 365,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento descrito anteriormente utilizando los bromuros apropiados:

31B: 6-[1-(2-Metoxietil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de bromuro de 2-metoxietilo: EI-MS:  $m/z = 303,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

31C: 6-[1-(3-Hidroxipropil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de bromuro de 3-hidroxipropilo: EI-MS:  $m/z = 303,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

31D: 6-(1-Ciclopropilmetilpiperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

A través de (bromometil)ciclopropilo: EI-MS:  $m/z = 299,5$  [M+H]<sup>+</sup>.

31E: 6-[1-(2-Hidroxietil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 3-bromoetanol: EI-MS:  $m/z = 289,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

31F: 6-[1-(3-Metoxibencil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 3-metoxibenzaldehído: EI-MS:  $m/z = 365,5$  [M+H]<sup>+</sup>.

31G: 6-[1-(1H-Pirrol-2-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 1H-pirrol-2-carbaldehído: EI-MS:  $m/z = 324,5$  [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 32

32A: (*S*)-6-[1-(2-Benciloxietil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

Se añadió bromuro de 2-benciloxietilo (1 mol) a una suspensión de (*S*)-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (30 mg, 0,12 mmoles) y carbonato de potasio (70 mg, 4,2 moles) en *N,N*-dimetilformamida (500  $\mu$ l) y se agitó durante 17 horas. La reacción fue amortiguada con ácido clorhídrico (2 M) y metanol y se pasó por un cartucho SCX. Los productos fueron purificados mediante HPLC preparativa bajo condiciones básicas. Los productos limpios fueron aislados por evaporación bajo presión reducida para producir (*S*)-6-[1-(2-benciloxietil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona, EI-MS:  $m/z = 379,4$  [M+H]<sup>+</sup>.

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento descrito anteriormente utilizando los bromuros apropiados, (*R*)- o (*S*)-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona y (*R*)-6-(pirrolidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona:

32B: (*S*)-6-[1-(2-Oxo-2-feniletal)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de 2-bromuroacetofenona: EI-MS:  $m/z = 363,5$  [M+H]<sup>+</sup>.

## ES 2 327 677 T3

32C: (S)-6-[1-(2-Fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de beta-bromofenetol: EI-MS: m/z = 365,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5

32D: (R)-6-[1-(3-Hidroxiopropil)-pirrolidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de bromuro de 3-hidroxiopropilo: EI-MS: m/z = 289,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

32E: (R)-6-[1-(2-Fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

A través de beta-bromofenetol: EI-MS: m/z = 365,5 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 33

33A: 6-(1-Etilpiperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

20

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (45 mg, 1,8 moles) a una solución de 6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (30 mg, 0,12 mmoles), ácido acético (100  $\mu$ l) y acetaldehído (50  $\mu$ l o 50 mg) en N,N-dimetilformamida (500  $\mu$ l) y se agitó durante 17 horas. La reacción fue amortiguada con agua y metanol y pasada a través de un cartucho SCX. El producto fue purificado mediante HPLC preparativa bajo condiciones básicas. Los productos limpios fueron aislados mediante evaporación bajo presión reducida para dar 6-(1-etilpiperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, EI-MS: m/z = 273,5 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Los compuestos siguientes fueron preparados mediante el procedimiento anteriormente descrito utilizando el aldehído apropiado, (R)-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona o racémica y (R)-6-(pirrolidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona:

30

33B: 6-[1-(2-Etilbutil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona

35

A través de 2-etilbutiraldehído: EI-MS: m/z = 329,5 [M+H]<sup>+</sup>.

33C: 6-(1-Ciclohexilmetilpiperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

40

A través de ciclohexanocarboxaldehído: EI-MS: m/z = 341,1 [M+H]<sup>+</sup>.

33D: (R)-6-(1-Bencilpiperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

45

A través de benzaldehído: EI-MS: m/z = 335,5 [M+H]<sup>+</sup>.

33E: (R)-6-(1-Metilpirrolidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona

50

A través de formaldehído: EI-MS: m/z = 245,6 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 34

55

*Determinación in vitro de la actividad inhibidora de los compuestos de la invención sobre ROCK-1 humana recombinante*

60

A una placa de microvaloración de 384 pocillos se añaden 5  $\mu$ l de una solución 250  $\mu$ M del compuesto de ensayo en tampón de ensayo (Hepes 20 mM, pH 7,4, Tween 0,01%) con un 4% de dimetilsulfóxido (DMSO), más 5  $\mu$ l de una mezcla conteniendo péptido marcado con fluoresceína 100 mM (AKRRRLSSLRAK-fluoresceína procedente del Peptide Institute, Japón), ATP 20  $\mu$ M, MgCl<sub>2</sub> 10 mM diluida en tampón de ensayo que contenía ditiotretitol 2 mM. Posteriormente se añadieron a cada pocillo 10  $\mu$ l de una solución 0,1 ng/ $\mu$ l de ROCK-1 humana recombinante en tampón de ensayo que contenía ditiotretitol 2 mM, dando lugar a una concentración final del compuesto de ensayo de 10  $\mu$ M. Después de una incubación de una hora a temperatura ambiente en oscuridad, se detecta la actividad enzimática mediante la adición a cada pocillo de 60  $\mu$ l de reactivo de unión IMAP (Molecular Devices). La placa se incuba durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente en oscuridad y se mide el cambio resultante de la polarización de fluorescencia en el Analyst HT (Molecular Devices) a una longitud de onda de excitación de 485 nm y a una longitud de onda de emisión de 530 nm. Se calcula el porcentaje de actividad enzimática mediante comparación

65

## ES 2 327 677 T3

de esta actividad con la de una solución que contenía Y-27632 30  $\mu$ M de Tocris (produce una inhibición máxima de la actividad de ROCK-1). Los compuestos son sometidos posteriormente a un análisis de la curva dosis-respuesta con el fin de determinar los valores de la  $CI_{50}$  de los compuestos activos (donde la  $CI_{50}$  es la concentración del compuesto de ensayo que produce un 50% de inhibición de la actividad enzimática). Todos los compuestos ejemplificados tienen valores de  $pCI_{50}$  mayores de 5,0. Los compuestos preferidos de la invención se caracterizan por una  $pCI_{50} > 6,0$ . La Tabla 1 muestra los valores de  $pCI_{50}$  obtenidos para algunos compuestos representativos de la invención.

TABLA 1

10

Compuesto	$pCI_{50}$ de ROCK-1	Ejemplo
(S)-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	7,4	<u>24</u>
(S)-7-metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	7,3	<u>28</u>
6-(perhidroazepin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	6,8	<u>24I</u>
6-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina	6,9	<u>7F</u>
(S)-6-[1-(4-metilbencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina	6,8	<u>8D</u>
6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	6,7	<u>24F</u>
(R)-6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina	6,7	<u>7AE</u>
6-[1-(2-fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina	6,7	<u>21</u>
(3S)-6-[1-(1-feniletal)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina	6,7	<u>21G</u>
6-(piperidin-4-ilsulfanil)-2H-isoquinolin-1-ona	6,7	<u>25</u>
6-(1-tiofen-2-ilmetilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina	6,6	<u>7G</u>
(S)-6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina	6,6	<u>7</u>
(R)-6-[1-(2-fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	6,6	<u>32E</u>
(S)-6-[1-(4-fluorobencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina	6,6	<u>7I</u>
(S)-4-bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	6,5	<u>29</u>
6-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	6,5	<u>31G</u>

65

ES 2 327 677 T3

	Compuesto	pCI <sub>50</sub> de ROCK-1	Ejemplo
5	6-[1-(4-metoxibencil)-piperidin-3-iloxi]-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,4	<u>23E</u>
10	( <i>S</i> )-6-(1-furan-3-ilmetilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina	6,4	<u>7K</u>
	6-(1-fenetilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina	6,4	<u>7J</u>
15	6-[1-(3-metoxibencil)-piperidin-4-iloxi]-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,4	<u>31F</u>
20	( <i>S</i> )-6-[1-(1 <i>H</i> -pirrol-3-ilmetil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina	6,3	<u>7M</u>
	( <i>S</i> )-6-[1-(2-oxo-2-feniletíl)-piperidin-3-iloxi]-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,3	<u>32B</u>
25	( <i>S</i> )-6-(pirrolidin-3-iloxi)-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,3	<u>24H</u>
	6-(1-ciclohexilmetilpiperidin-3-iloxi)-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,3	<u>33C</u>
30	6-(piperidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina	6,3	<u>12</u>
	6-(1-furan-2-ilmetilpiperidin-4-iloxi)-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,3	<u>30E</u>
35	( <i>R</i> )-6-(pirrolidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina	6,2	<u>13B</u>
40	( <i>S</i> )-4-metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,2	<u>28</u>
45	( <i>S</i> )-6-(pirrolidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina	6,2	<u>13A</u>
	6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,2	<u>30G</u>
50	( <i>S</i> )-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina	6,2	<u>3</u>
	6-(piperidin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina	6,2	<u>13C</u>
	( <i>R</i> )-6-(piperidin-3-iloxi)-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,2	<u>24E</u>
55	( <i>S</i> )-6-[1-(2-fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,2	<u>32C</u>
60	6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-7-metilisoquinolin-1-ilamina	6,1	<u>19A</u>
65	6-[1-(3-hidroxipropil)-piperidin-4-iloxi]-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	6,1	<u>31C</u>

ES 2 327 677 T3

Compuesto	pCI <sub>50</sub> de ROCK-1	Ejemplo
6-[1-(2-hidroxiethyl)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	6,1	<u>3E</u>
(R)-6-(pirrolidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	6,1	<u>24G</u>
6-[1-(3-metilbencil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	6,1	<u>30A</u>
7-metil-6-[1-(4-metilbencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina	6,0	<u>19B</u>
(S)-5-bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona	6,0	<u>27</u>
6-[1-(4-metoxibencil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	6,0	<u>30C</u>

Ejemplo 35

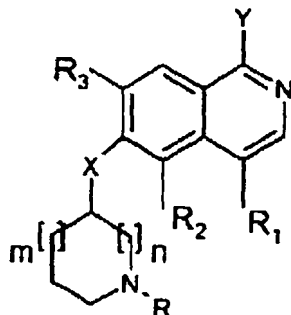
*Determinación in vitro de la actividad inhibidora de la migración de monocitos de compuestos de la invención*

Células monocíticas humanas (THP-1) fueron suspendidas en medio de migración (RPMI 1640 conteniendo un 0,1% de BSA) a una concentración de  $2 \times 10^6$  células/ml en presencia y ausencia del compuesto de ensayo inhibidor. La suspensión celular fue incubada posteriormente durante 30 minutos a 37°C. Una solución de Proteína Quimiotáctica de Monocitos 1 (MCP-1) humana a una concentración de 10 ng/ml en medio de migración fue añadida posteriormente a la cámara inferior del Kit de Migración Celular de 96 pocillos para Quimiotaxis 5 QCMTM  $\mu$ M (ECM512, Chemicon International). Después de la introducción del inserto de migración y de una etapa de preequilibrado de 10 minutos, se añadieron luego 100  $\mu$ l de la suspensión celular a la cámara superior y se incubó el kit durante 4 horas a 37°C bajo un 5% de dióxido de carbono. Se incluyeron también pocillos Blancos y de Migración Basal, que no contenían células y no contenían MCP-1, respectivamente. El número de células migratorias fue determinado mediante la aplicación de un tampón de lisis y de un colorante fluorescente sensible a ácidos nucleicos (colorante CyQuant GR, Molecular Probes). Posteriormente se determinó la fluorescencia utilizando el Lector de Placas FlexStation. El porcentaje de inhibición de la migración fue calculado utilizando la ecuación siguiente:

$$\text{Inhibición de la Migración Específica (\%)} = (1 - \{(\text{Células migradas en presencia del compuesto de ensayo} - \text{Células Migradas Basales}) / (\text{células migradas en ausencia del compuesto de ensayo} - \text{Células Migradas Basales})\}) \times 100$$

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de isoquinolina que tiene la Fórmula general I



Fórmula I

en la cual

X es O, S o NH;

Y es OH o NH<sub>2</sub>;

m es 0, 1 ó 2;

n es 1 ó 2;

R<sub>1</sub> es H, cuando Y es NH<sub>2</sub>; o R<sub>1</sub> es H, alquilo(C<sub>1-4</sub>) o halógeno cuando Y es OH;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H, alquilo(C<sub>1-4</sub>) o halógeno;

R es H o alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido opcionalmente con OH, alquil(C<sub>1-4</sub>)oxi, alquil(C<sub>1-4</sub>)oxicarbonilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), que puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y S, arilo(C<sub>6-10</sub>), aril(C<sub>6-10</sub>)oxi o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando cada grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>), alquil(C<sub>1-4</sub>)oxi, alquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo y halógeno;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El derivado de isoquinolina de la reivindicación 1, en el cual

X es O, S o NH;

Y es OH o NH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H;

R<sub>3</sub> es H o alquilo(C<sub>1-4</sub>);

m es 0 ó 1;

n es 1 ó 2;

R es H o alquilo(C<sub>1-4</sub>), sustituido opcionalmente con cicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), que puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y S, arilo(C<sub>6-10</sub>) o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, estando cada grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>), alquil(C<sub>1-4</sub>)oxi y halógeno; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. El derivado de isoquinolina de la reivindicación 1 ó 2, en el que Y es OH.

4. El derivado de isoquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X es O.

## ES 2 327 677 T3

5. El derivado de isoquinolina de la reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> es independientemente H, metilo o halógeno, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H, y R es H, alquilo (C<sub>1-4</sub>), sustituido opcionalmente con fenilo o un grupo heteroarilo (C<sub>2-5</sub>) de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando el grupo fenilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo(C<sub>1-4</sub>), alquil(C<sub>1-4</sub>)oxi y uno o más halógenos.
6. El derivado de isoquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Y es OH, m es 1, n es 1 ó 2 y R es H.
7. El derivado de isoquinolina de la reivindicación 1, que es seleccionado de
- (S)-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;
  - (S)-7-metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;
  - 6-(perhidroazepin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;
  - (S)-6-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;
  - (S)-6-[1-(4-metilbencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;
  - 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;
  - (R)-6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina;
  - 6-[1-(2-fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;
  - (3S)-6-[1-(1-feniletíl)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;
  - 6-(piperidin-4-ilsulfanil)-2H-isoquinolin-1-ona;
  - 6-(1-tiofen-2-ilmetilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina;
  - (S)-6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina;
  - (R)-6-[1-(2-fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona;
  - (S)-6-[1-(4-fluorobencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;
  - (S)-4-bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;
  - 6-[1-(1H-pirrol-2-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona;
  - 6-[1-(4-metoxibencil)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona;
  - (S)-6-[1-furan-3-ilmetil-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;
  - 6-[1-fenetilpiperidin-3-iloxi]isoquinolin-1-ilamina;
  - 6-[1-(3-metoxibencil)piperidin-4-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona;
  - (S)-6-[1-(1H-pirrol-3-ilmetil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;
  - (S)-6-[1-(2-oxo-2-feniletíl)-piperidin-3-iloxi]-2H-isoquinolin-1-ona;
  - (S)-6-(pirrolidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;
  - 6-(1-ciclohexilmetilpiperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;
  - 6-(piperidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina;
  - 6-(1-furan-2-ilmetilpiperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;
  - (R)-6-(pirrolidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina;
  - (S)-4-metil-6-(piperidin-3-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona;
  - (S)-6-(pirrolidin-3-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina;

## ES 2 327 677 T3

- 6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- (*S*)-6-(piperidin-3-iloxi)-isoquinolin-1-ilamina;
- 5 - 6-(piperidin-4-ilsulfanil)-isoquinolin-1-ilamina;
- (*R*)-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- (*S*)-6-[1-(2-fenoxietil)-piperidin-3-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 10 - 6-(1-bencilpiperidin-3-iloxi)-7-metilisoquinolin-1-ilamina;
- 6-[1-(3-hidroxiopropil)-piperidin-4-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 15 - 6-[1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- (*R*)-6-(pirrolidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-[1-(3-metilbencil)-piperidin-4-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 20 - 7-metil-6-[1-(4-metilbencil)-piperidin-3-iloxi]-isoquinolin-1-ilamina;
- (*S*)-5-bromo-6-(piperidin-3-iloxi)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 25 - 6-[1-(4-metoxibencil)-piperidin-4-iloxi]-2*H*-isoquinolin-1-ona o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Un derivado de isoquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para ser utilizado en terapia.

30 9. Una composición farmacéutica que contiene un derivado de isoquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en mezcla con agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

10. Utilización del derivado de isoquinolina de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con ROCK-I tales como hipertensión, aterosclerosis y glaucoma.

35

40

45

50

55

60

65