



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0614063-7 A2**

(22) Data de Depósito: 20/07/2006
(43) Data da Publicação: 09/03/2011
(RPI 2096)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 217/24
A61K 31/472
A61P 9/12

(54) Título: **DERIVADOS DE CICLOEXILAMINA ISOQUINOLONA**

(30) Prioridade Unionista: 26/07/2005 EP 05 016153.8

(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS

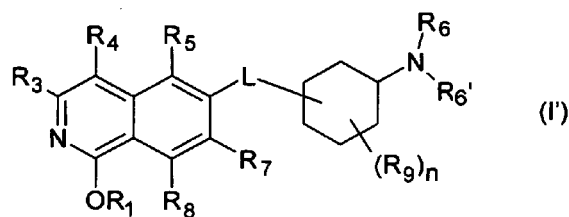
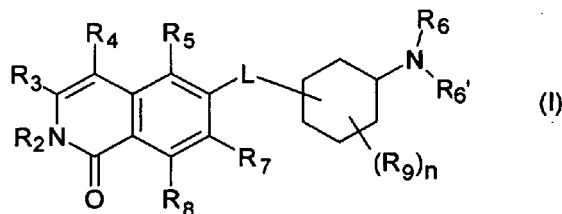
(72) Inventor(es): ARMIN HOFMEISTER, DIETER KADEREIT,
JOACHIM BRENDDEL, MATTHIAS LOEHN, OLIVER PLETTENBURG

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006007140 de 20/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/012422 de 01/02/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE CICLOEXILAMINA ISOQUINOLONA. A invenção se refere a derivados de isoquinolona substituídos por 6-cicloexilamina da fórmula (1) D. ou derivados de isoquinolina da fórmula (1) úteis para a prevenção e/ou and/or de tratamento de doenças associadas com Rho-cinase e/ou fosforilação mediada por Rho-cinase de fosfatase de cadeia leve de miosina e composições contendo tais compostos.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE CICLOEXILAMINA ISOQUINOLONA**".

A presente invenção se refere a novos derivados de isoquinolina e isoquinolina como descrito nas reivindicações, sua preparação e seu
5 uso no tratamento e/ou prevenção de doenças relacionadas à inibição de Rho-cinase e/ou de fosforilação mediada por Rho-cinase de fosfatase de cadeia clara de miosina.

Ativação de um GTPase RhoA pequeno sob estímulo de agonista resulta em conversão de RhoA da forma de ligação de GDP inativa para a
10 forma de ligação de GTP ativa com uma ligação subsequente para e ativação de Rho-cinase. Duas isoformas, Rho-cinase 1 e Rho-cinase 2, são conhecidas. Rho-cinase 2 é expressa em células do músculo liso vasculares e células endoteliais. A ativação de Rho-cinase 2 pela RhoA de ligação de GTP ativas leva a sensibilização de cálcio das células do músculo liso através da inibição mediada por fosforilação da atividade de fosfatase de cadeia
15 leve de miosina e desse modo supra regulação da atividade de cadeia leve regulatória de miosina (Uehata e outros, Nature 1997, 389, 990-994).

É conhecido que Rho-cinase está envolvida em vasoconstrição, incluindo o desenvolvimento de tom miogênico e hipercontractilidade do
20 músculo liso (Gokina e outros J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-8), contração do músculo liso bronquial (Yoshii e outros Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200), asma (Setoguchi e outros Br J Pharmacol. 2001, 132,111-8; Nakahara, e outros Eur J 2000,389,103) e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-7), hipertensão, hipertensão pulmonar (Fukumoto e outros Heart, 91, 391-2, 2005, Mukai e outros
25 Nature 1997,389, 990-4) e hipertensão ocular e regulação de pressão intraocular (Honjo e outros Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), disfunção endotelial (Steioff e outros Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249), angina (Masumoto e outros Circ 2002, 105, 1545-47, Shimokawa e outros
30 JCP, 2002, 40, 751-761), nefropatia, incluindo induzida por hipertensão, não induzida por hipertensão, e nefropatias diabéticas, insuficiência renal e doença arterial oclusiva periférica (PAOD) (Wakino e outros Drug News Pers-

- pect. 2005, 18, 639-43), infarto do miocárdio (Demiryurek e outros Eur J Pharmacol. 2005, 527, 129-40, Hattori e outros Circulation, 2004, 109,2234-9), insuficiência e hipertrofia cardíaca (Yamakawa, e outros Hypertension 2000, 35, 313-318, Liao e outros Am J Physiol Cell Physiol. 2006, 290, C661-8, Kishi e outros Circ 2005, 111, 2741-2747), doença cardíaca coronária, arterosclerose, reestenose (Pacaud e outros Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254, Retzer, e outros FEBS Lett 2000,466,70, Negoro, e outros Biochem Biophys Res Commun 1999,262, 211), diabetes, complicações diabéticas, utilização de glicose e síndrome metabólica (Sandu, e outros Diabetes 2000, 49,2178, Maeda e outros Cell Metab. 2005, 2, 119-29), disfunção sexual, por exemplo, disfunção erétil peniana (Chitaley e outros Nature Medicine 2001, 7, 119-122), retinopatia, inflamação, doenças imunes, AIDS, osteoporose, disfunções endócrinas, por exemplo hiperaldosteronismo, distúrbios do sistema nervoso central tais como degeneração neuronal e lesão da medula espinhal (Hara, e outros JNeurosurg 2000, 93, 94), isquemia cerebral (Uehata, e outros Natureza 1997,389,990; Satoh e outros Life Sci. 2001, 69, 1441-53; Hitomi, e outros Life Sci 2000,67,1929; Yamamoto, e outros J Cardiovasc Pharmacol. 2000, 35, 203-11), vasoespasma cerebral (Sato, e outros Circ Res 2000,87,195; Kim, e outros Neurosurgery 2000,46,440), dor, por exemplo dor neuropática (Tatsumi, e outros Neuroscience 2005, 131,491, Inoue, e outros Nature medicine 2004, 10, 712), infecção dos tratos digestivos com bactérias (WO 98/06433), progressão e desenvolvimento de câncer, neoplasia onde a inibição de Rho cinase tem mostrado inibir crescimento de célula de tumor e metástase (Itoh, e outros Nature Medicine 1999,5,221; Somlyo, e outros Res Commun 2000,269,652), angiogênese (Uchida, e outros Biochem Biofis Res 2000, 269,633-40; Gingras, e outros Biochem J 2000, 348,273), proliferação de célula do músculo liso vascular e motilidade (Tammy e outros Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich e outros Atherosclerosis 2001, 155, 321-327), proliferação de célula endotelial, retração de célula endotelial e motilidade (Oikawa e outros Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), formação de fibra de estresse (Kimura e outros Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro e outros J. Cell Biol. 2000, 150, 797-

806), distúrbios trombóticos (Kikkawa, e outros FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer e outros Blood 1999, 94, 1665-1672, Klages, e outros J Cell Biol 1999, 144, 745; Retzer, e outros Cell Signal 2000, 12, 645) e agregação de leucócito (Kawaguchi, e outros Eur J Pharmacol. 2000, 403:203-8; Sanchez-Madrid, e outros J Immunol. 2003, 171:1023-34, Sanchez-Madrid, e outros J Immunol. 2002, 168:400-10), e reabsorção óssea (Chellaiah, e outros J Biol Chem. 2003, 278:29086-97). Ativação de sistema de transporte de troca de Na/H (Kawaguchi, e outros Eur J Pharmacol. 2000, 403:203-8), doença de Alzheimer (Zhou e outros Science 2003, 302, 1215-1217), ativação de adu-
 10 cina (Fukata e outros J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548), e em sinaliza-
 ção de SREB (elemento de ligação de resposta de Esterol) e seus efeitos em metabolismo de lipídio (Lin e outros Circ. Res., 92, 1296-304, 2003).

Portanto, um composto tendo efeito inibitório em Rho-cinase e/ou em fosforilação mediada por Rho-cinase de fosfatase de cadeia leve de
 15 miosina é útil para o tratamento e/ou prevenção de doenças cardiovascula-
 res e não-cardiovasculares envolvendo Rho-cinase como a causa da doença primária ou secundária, como hipertensão, hipertensão pulmonar, hipertensão ocular, retinopatia, e glaucoma, distúrbio circulatório periférico, doença arterial oclusiva periférica (PAOD), doença cardíaca coronária, angina de
 20 peito, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, doenças isquêmicas, insuficiência do órgão isquêmico (lesão do órgão final), pulmão fibróide, fígado fibróide, insuficiência hepática, nefropatia, incluindo nefropatias diabética, induzidas por hipertensão e não induzida por hipertensão, insuficiência renal, rim fibróide, glomerulosclerose renal, hipertrofia do órgão, asma, doença
 25 pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome da angústia respiratória de adulto, distúrbio trombótico, acidente vascular cerebral, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dor, por exemplo, dor neuropática, degeneração neuronal, lesão da medula espinhal, doença de Alzheimer, nascimento pre-
 maturo, disfunção erétil, disfunções endócrinas, arteriosclerose, hipertrofia
 30 prostática, diabetes e complicações de diabetes, síndrome metabólica, reestenose do vaso sanguíneo, aterosclerose, inflamação, doenças autoimunes, AIDS, osteopatia tal como osteoporose, infecção do trato digestivo com bac-

téria, sepse, progresso e desenvolvimento de câncer, por exemplo, cânceres de mama, cólon, próstata, ovários, cérebro e pulmão e suas metástases.

WO 01/64238 descreve derivados de isoquinolina-5-sulfonamida opcionalmente substituídos por um $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$, um $-(CH_2)_{0-6}-S-(CH_2)_{0-6}-$ ou um grupo heterocíclico ligado por $-(CH_2)_{0-6}-$ útil como agentes neuroprotetores.

WO 2004/106325 (Schering AG) descreve pró-fármacos do inibidor de Rho-cinase fasudil carregando um grupo de éter ou éster na posição 1 do anel de isoquinolina.

10 WO 2001/039726 genericamente descreve derivados de cicloexila substituídos por $-O-(C_0-C_{10})$ alquil-heteroarila útil para o tratamento de infecções microbianas.

JP 10087629 A descreve derivados de isoquinolina úteis para o tratamento de doenças causadas por *Helicobacter pylori* tal como por exemplo 15 câncer de gastrite ou úlcera; os derivados de isoquinolina podem ser substituídos por OH na posição 1 e são preferivelmente substituídos por 5 por $X-[(C_1-C_6)\text{alquilenos}]_{0-1}-Y$ em que X pode ser que oxigênio e Y podem ser uma arila ou um grupo heterocíclico.

20 Yoshida e outros (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) descreve 6-benzilóxi-isoquinolina para o tratamento de infecções causadas por *Helicobacter pylori*.

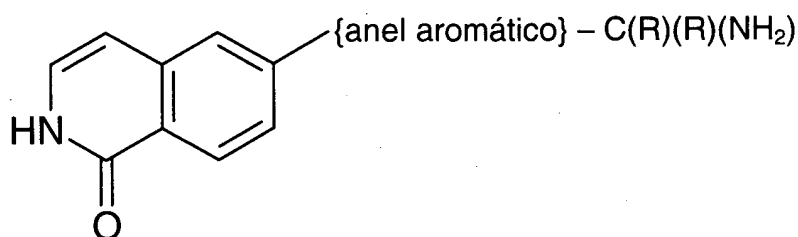
US 5.480.883 genericamente descreve como inibidores de receptor de EGF e/ou PDGF úteis para inibir proliferação celular, compostos da fórmula "Ar I - X - Ar II" em que X pode ser $(CHR_1)_m-Z-(CHR_1)_n$, por exemplo 25 Z-CH₂, em que Z pode ser O, R₁ é hidrogênio ou alquila, Ar I pode ser entre outros uma isoquinolona opcionalmente substituída e Ar II pode ser entre outros cicloexila opcionalmente substituída.

30 WO 2005/030791 (Merck & Co.) genericamente descreve como inibidores de canal de potássio para o tratamento de arritmias cardíacas, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva etc. derivados de isoquinolona que são opcionalmente substituídos na posição 6 por um grupo $(CR^eR^f)_pOR_{43}$ em que p pode ser zero, e R₄₃ é por exemplo um resí-

duo de (C₃-C₁₀)cicloalquila opcionalmente substituída por NR⁵¹R⁵², em que R⁵¹ e R⁵² podem ser hidrogênio, (C₁-C₆)alquila etc.; ou R₄₃ é um grupo R⁸¹ definido como um anel heterocíclico monocíclico saturado ou insaturado de 4 - 6 membros com 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos; e são substituídos por um anel de heteroarila ou arila opcionalmente substituído diretamente ligado na posição 4.

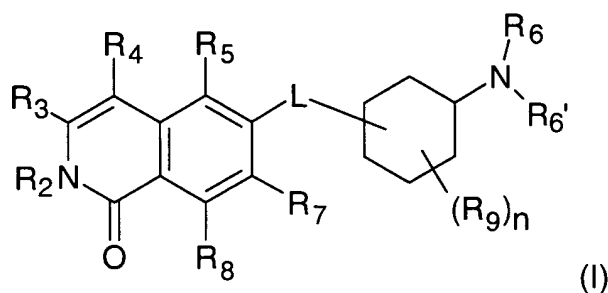
WO 2005/030130 (Merck & Co.) genericamente descreve como inibidores de canal de potássio para o tratamento de arritmias cardíacas, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva etc. derivados de isoquinolina que podem ser substituídos por hidroxila na posição 1 e são opcionalmente substituídos na posição 6 por um grupo (CR^eR^f)_pOR₄₃ em que p pode ser zero, e R₄₃ é por exemplo um resíduo de (C₃-C₁₀)cicloalquila opcionalmente substituído por NR⁵¹R⁵², em que R⁵¹ e R⁵² podem ser hidrogênio, (C₁-C₆)alquila etc.; ou R₄₃ é um grupo R⁸¹ definido como um anel heterocíclico monocíclico saturado ou insaturado de 4 - 6 membros com 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos; e são substituídos por um anel de heteroarila ou arila opcionalmente substituído diretamente ligado na posição 4.

WO 03/053330 (Ube) descreve derivados de isoquinolona da fórmula



como inibidores de Rho-cinase.

Uma modalidade da presente invenção é um composto da fórmula (I)



em que

R_2 é H, (C_1-C_6) alquila, $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-R'$, $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-O-(C_1-C_6)alquila$, $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-O-R'$, $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-NH_2$, $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-NH(C_1-C_6)alquila$, $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-CH[R']_2$, $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-C(O)-R'$, $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-C(O)NH_2$, $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-C(O)NH-R'$, ou $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-C(O)N[R']_2$;

R_3 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, $(C_1-C_6)alquilen-R'$, OH, O- R'' , NH_2 , NHR'' , $NR''R''$ ou $NH-C(O)-R''$,

R_4 é H, halogênio, hidróxi, CN, (C_1-C_6) alquila, $(C_3-C_8)cicloalquila$, $(C_1-C_6)alquilen-R'$;

R_5 é H, halogênio, CN, NO_2 , (C_1-C_6) alquila, $(C_2-C_6)alquenila$, R' , $(C_1-C_6)alquilen-(C_6-C_{10})arila$, $(C_2-C_6)alquenilen-(C_6-C_{10})arila$, $(C_1-C_6)alquilen-(C_5-C_{10})heterociclila$, NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2H$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)alquila$, $NH-SO_2-R'$, $NH-C(O)-(C_1-C_6)alquila$, $NH-C(O)-R'$, $C(O)N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $C(O)OH$ ou $C(O)O-(C_1-C_6)alquila$;

R_6 e R_6' são independentemente um do outro H, R' , $(C_1-C_8)alquila$, $(C_1-C_6)alquilen-R'$, $(C_1-C_6)alquilen-O-(C_1-C_6)alquila$, $(C_1-C_6)alquilen-O-R'$, $(C_1-C_6)alquilen-CH[R']_2$, $(C_1-C_6)alquilen-C(O)-R'$, $(C_1-C_6)alquilen-C(O)NH_2$, $(C_1-C_6)alquilen-C(O)NH-R'$, ou $(C_1-C_6)alquilen-C(O)N[R']_2$;

R_7 e R_8 são independentemente um do outro H, halogênio, CN, NO_2 , $(C_1-C_6)alquila$, O- $(C_1-C_6)alquila$, O- $[(C_1-C_6)alquilen]_{0-1}-R'$, $(C_2-C_6)alquenila$, R' , $(C_2-C_6)alquenilen-(C_6-C_{10})arila$, $(C_1-C_6)alquilen-R'$, NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2H$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)alquila$, $NH-SO_2-R'$, SO_2-NH_2 , SO_2-NHR , $NH-C(O)-(C_1-C_6)alquila$, $NH-C(O)-R'$, $C(O)N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $C(O)OH$ ou $C(O)O-(C_1-C_6)alquila$;

R_9 é halogênio ou $(C_1-C_6)alquila$;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

L é O ou O- $(C_1-C_6)alquilen$;

em que R' é $(C_3-C_8)cicloalquila$, $(C_5-C_{10})heterociclila$ ou $(C_6-C_{10})arila$; e

R'' é $(C_3-C_8)cicloalquila$, $(C_5-C_{10})heterociclila$, $(C_6-C_{10})arila$, $(C_1-$

C₆)alquila, (C₁-C₆)alquilenos-R', (C₁-C₆)alquilenos-O-(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquilenos-O-R', ou (C₁-C₆)alquilenos-NR_xR_y; e

em que R_x e R_y são independentemente um do outro (C₁-C₆)alquila, (C₅-C₁₀)heterociclila, (C₆-C₁₀)arila, (C₁-C₄)alquilenos-(C₅-C₁₀)heterociclila, (C₁-C₄)alquilenos-(C₆-C₁₀)arila, (C₁-C₄)alquilenos-NH(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₄)alquilenos-N[(C₁-C₆)alquil]₂, (C₁-C₄)alquilenos-N[(C₆-C₁₀)aril]₂, ou (C₁-C₄)alquilenos-N[(C₅-C₁₀)heterociclil]₂; e

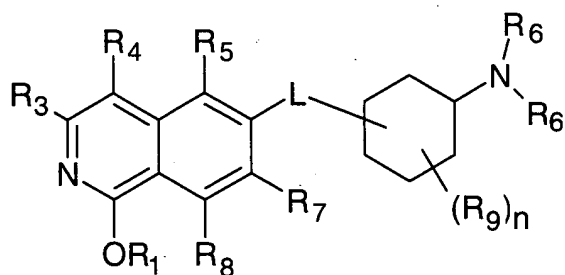
em que em resíduos R₄, R₅, R₇ e R₈ um átomo de hidrogênio de alquila ou alquilenos podem opcionalmente ser substituídos por OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ ou CON(CH₃)₂ ou uma alquila ou alquilenos pode ser halogenado uma vez ou mais;

ou seus sais farmacologicamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas e/ou derivados fisiologicamente funcionais.

Em outra modalidade de um composto de fórmula (I) em resíduos R₄, R₅, R₇ e R₈ um átomo de hidrogênio de alquila ou alquilenos podem opcionalmente ser substituído por OH, F, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ ou CON(CH₃)₂.

Formas estereoisoméricas dos derivados de isoquinolona da fórmula (I) incluem os derivados de isoquinolina substituídos por 1-hidróxi tautoméricos correspondentes da fórmula (I')

(I')

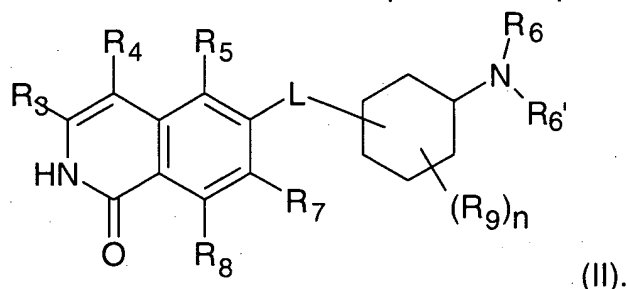


(I')

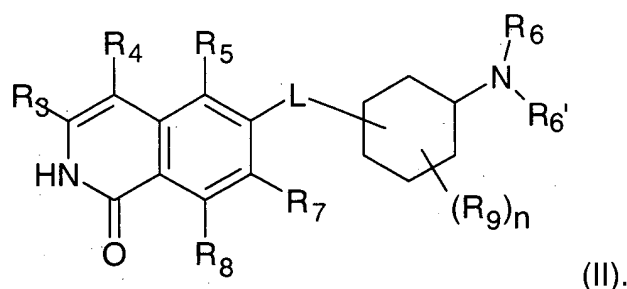
em que R₁ é H, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, [(C₁-C₆)alquilenos]₀₋₁-(C₃-C₈)cicloalquila, [(C₁-C₆)alquilenos]₀₋₁-(C₅-C₁₀)heterociclila, [(C₁-C₆)alquilenos]₀₋₁-(C₆-C₁₀)arila, C(O)-(C₁-C₆)alquila, C(O)(C₂-C₆)alquenila, C(O)-(C₂-C₆)alquinila, C(O)-[(C₁-C₆)alquilenos]₀₋₁-(C₃-C₈)cicloalquila, C(O)-[(C₁-C₆)alquilenos]₀₋₁-(C₅-C₁₀)heterociclila, ou C(O)-[(C₁-C₆)alquilenos]₀₋₁-(C₆-C₁₀)arila, e

em que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , n e L são como definido acima.

Em uma modalidade preferida, R_2 no composto da fórmula (I) é H, o composto é deste modo caracterizado por um composto da fórmula (II)

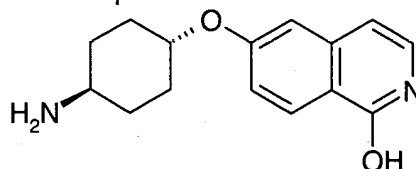


Em uma outra modalidade preferida, R_1 no composto da fórmula (I') é H, o composto é desse modo caracterizado por um composto da fórmula (II)

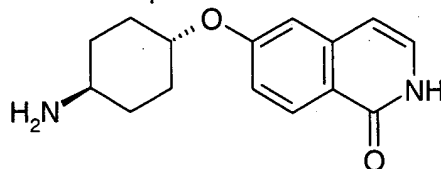


Os compostos (II) e (II') são formas tautoméricas um do outro.

Por exemplo o composto tendo a fórmula



é uma forma tautomérica do composto com a fórmula



As seguintes modalidades preferidas se referem aos compostos das fórmulas (I), (I'), (II) e (II'):

R_3 é preferivelmente H, halogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_4) alquilenó- R' , $O-R''$ ou NHR'' . Mais preferido, R_3 é H, (C_1-C_6) alquila ou NHR'' . Mais preferido, R_3 é H, (C_1-C_4) alquila, NH (C_5-C_6) heterociclila ou NH-fenila, R_3 especialmente preferido é H, (C_1-C_4) alquila, NH- (C_5-C_6) heteroarila

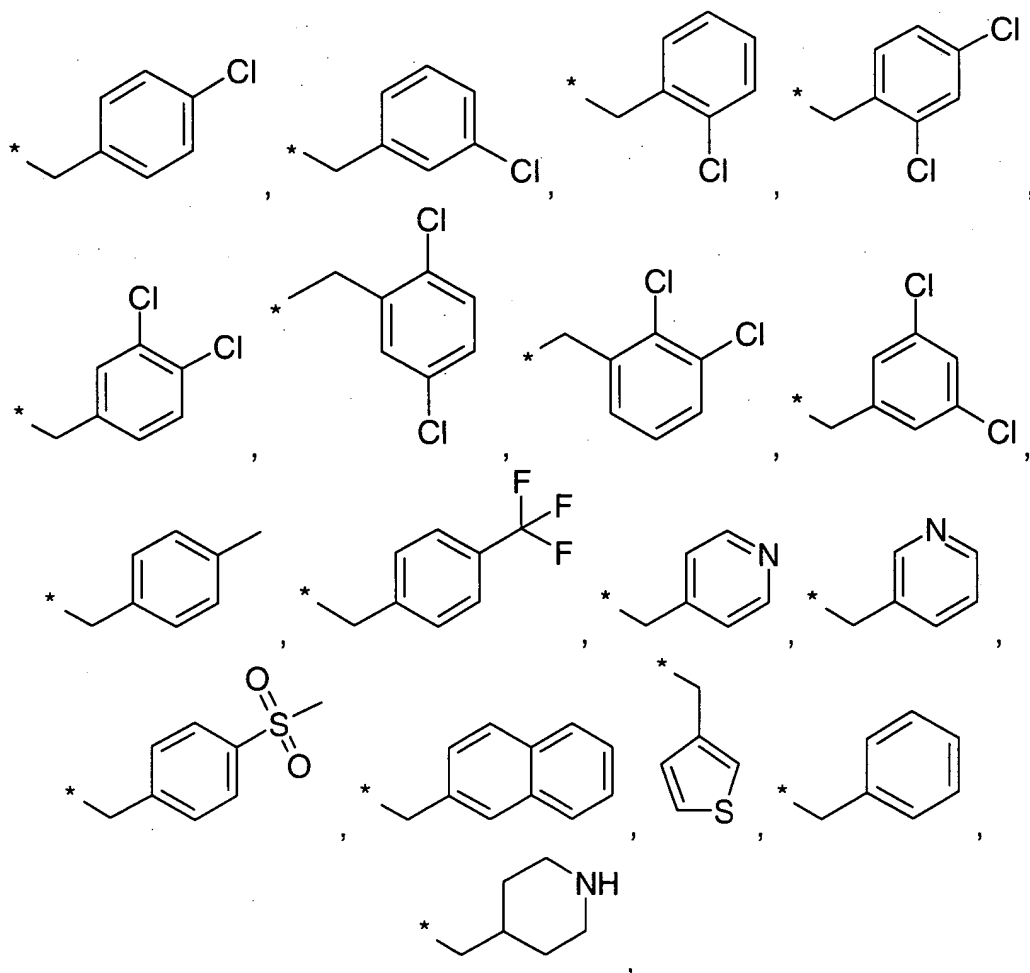
contendo um ou mais átomos de N ou NH-fenila. Mais especialmente preferido, R_3 é H.

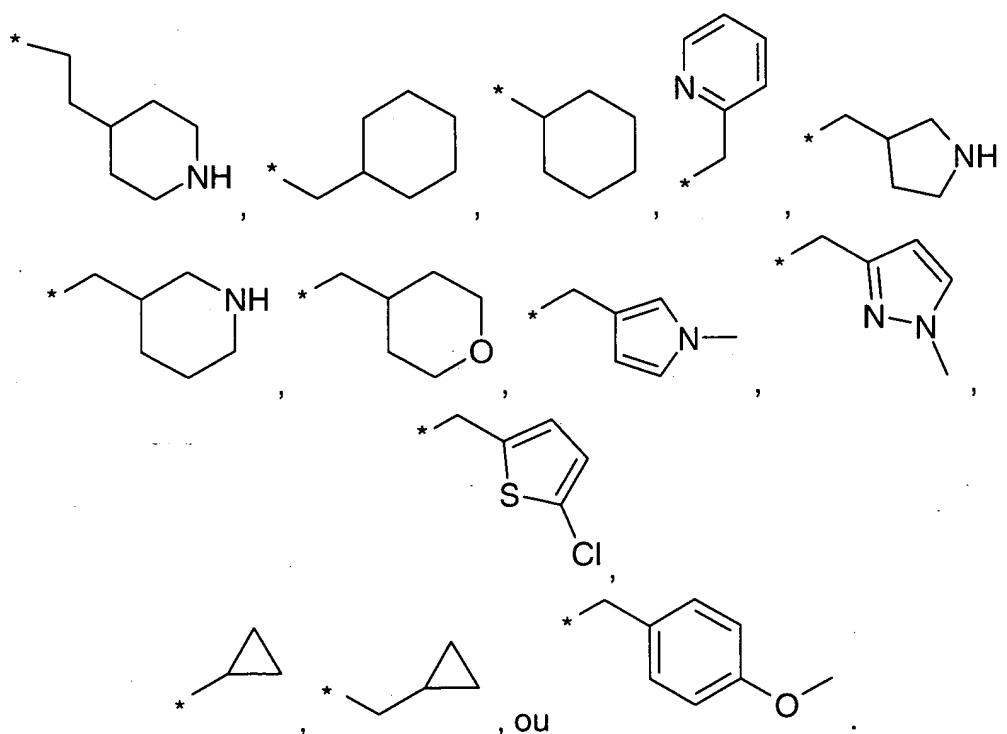
Preferivelmente, R_4 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, NH- (C_6-C_{10}) arila ou (C_1-C_6) alquileno- R' . Mais preferivelmente, R_4 é H, halogênio, (C_1-C_6) alquila, NH- (C_6-C_{10}) arila ou (C_1-C_6) alquileno- R' . Em uma outra modalidade preferida, R_4 é H, halogênio, (C_1-C_6) alquila, NH- (C_6-C_{10}) arila ou (C_1-C_2) alquileno- (C_6-C_{10}) arila. Mais preferido, R_4 é H, halogênio, ou (C_1-C_6) alquila. Especialmente preferido, R_4 é H, halogênio ou (C_1-C_6) alquila. Mais especialmente preferido, R_4 é H ou (C_1-C_6) alquila. Mais especialmente preferido, R_4 é H.

Preferivelmente, R_5 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, R, NH- (C_6-C_{10}) arila ou (C_1-C_6) alquileno- R' . Mais preferivelmente, R_5 é H, halogênio, (C_1-C_6) alquila, R' , NH (C_6-C_{10}) arila ou (C_1-C_6) alquileno- R' . Em uma outra modalidade preferida, R_5 é H, halogênio, (C_6-C_{10}) arila, NH- (C_6-C_{10}) arila, (C_1-C_2) alquileno- (C_6-C_{10}) arila, (C_1-C_6) alquila ou (C_5-C_{10}) heteroarila. Mais preferido, R_5 é H, halogênio, fenila, (C_1-C_6) alquila ou (C_5-C_6) heteroarila. Especialmente preferido, R_5 é H, halogênio ou (C_1-C_6) alquila. Mais especialmente preferido, R_5 é H ou halogênio. Especialmente preferido, R_5 é H. Preferivelmente, R_6 e R_6' são independentemente um do outro H, (C_1-C_6) alquila, R' , (C_1-C_4) alquileno- (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_4) alquileno- (C_5-C_{10}) heterociclila, (C_1-C_4) alquileno-C(O)- (C_5-C_{10}) heterociclila, (C_1-C_4) alquileno-C(O)- (C_6-C_{10}) arila ou (C_1-C_6) alquileno- (C_6-C_{10}) arila. Em uma outra modalidade preferida, R_6 e R_6' são independentemente um do outro H, (C_1-C_6) alquila, (C_5-C_{10}) heterociclila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_4) alquileno- (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_4) alquileno- (C_5-C_{10}) heterociclila ou (C_1-C_6) alquileno- (C_6-C_{10}) arila. Em uma modalidade mais preferida, R_6 é H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_6) cicloalquila ou (C_1-C_4) alquileno- (C_3-C_6) cicloalquila, e R_6' é H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_4) alquileno- (C_3-C_8) cicloalquila, (C_5-C_{10}) heterociclila, (C_1-C_4) alquileno- (C_5-C_{10}) heterociclila ou (C_1-C_6) alquileno- (C_6-C_{10}) arila. Em uma outra modalidade mais preferida, R_6 é H, (C_1-C_6) alquila e R_6' é H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_4) alquileno- (C_3-C_8) cicloalquila, (C_5-C_{10}) heterociclila, (C_1-C_4) alquileno- (C_5-C_{10}) heterociclila ou (C_1-C_6) alquileno- (C_6-C_{10}) arila. Em uma

- outra modalidade ainda mais preferida, R_6 é H, (C_1-C_6) alquila e R_6' é H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_4) alquilenos- (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_4) alquilenos- (C_5-C_{10}) heterociclila em que heterociclila é não substituída ou substituída por (C_1-C_4) alquila ou halogênio, ou é (C_1-C_6) alquilenos- (C_6-C_{10}) aril em que arila é não substituída ou substituída por halogênio, (C_1-C_4) alquila especialmente CH_3 ou CF_3 , $O-(C_1-C_4)$ alquila especialmente $O-CH_3$, ou $SO_2-(C_1-C_4)$ alquila especialmente SO_2-CH_3 ou SO_2-CF_3 . Em uma modalidade mais preferida, R_6 é H, (C_1-C_6) alquila e R_6' é H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila. Em uma outra modalidade mais preferida, R_6 é H e R_6' é H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila. Especialmente preferido, R_6 e R_6' é H.

Como exemplos para aquelas modalidades, R_6 ou R_6' são, independentemente um do outro, hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila, 3-metil-butila, 2-metil-propila, butila, pentila, 3,3,3-trifluoropropila, 4,4,4-trifluorobutila ou um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo em





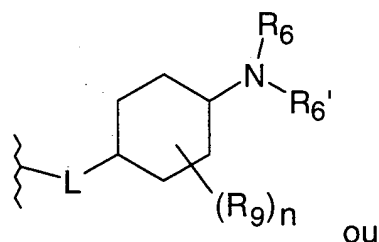
Preferivelmente, R_7 e R_8 são independentemente um do outro H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, $O-(C_1-C_6)$ alquila, (C_2-C_6) alquenila, R' ou (C_1-C_6) alquileno- (C_3-C_8) cicloalquila. Mais preferido, R_7 e R_8 são independentemente um do outro H, halogênio, CN, (C_1-C_4) alquila, $O-(C_1-C_4)$ alquila, (C_2-C_4) alquenila, fenila, (C_3-C_6) cicloalquila, (C_1-C_4) alquileno- (C_3-C_6) cicloalquila ou (C_5-C_6) heteroarila. Ainda mais preferido, R_7 e R_8 são independentemente um do outro H, halogênio, (C_1-C_4) alquila, $O-(C_1-C_4)$ alquila ou (C_3-C_6) cicloalquila. Mais preferivelmente, R_7 é H, halogênio, (C_1-C_4) alquila ou (C_3-C_6) cicloalquila e R_8 é H. Especialmente preferido, R_7 e R_8 são H.

10 R_9 é preferivelmente halogênio ou (C_1-C_4) alquila. Mais preferido, R_9 é Cl, F, metila ou etila.

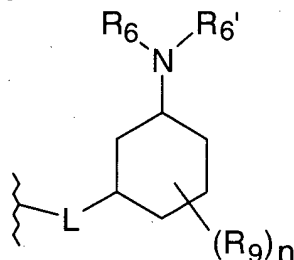
Preferivelmente, n é 0, 1, 2 ou 3. Mais preferido, n é 0 ou 1. Mais preferido, n é 0.

15 O grupo ligador L pode ser ligado ao anel de cicloexila em qualquer posição por meio de um átomo de carbono de anel de cicloexila e pode desse modo formar o cis- ou o trans-estereoisômero de um composto de acordo com a invenção.

Em uma modalidade preferida, L é ligado à posição 4 do anel de cicloexila



L é ligado à posição 3 do anel de cicloexila



em todas suas formas estereoisoméricas.

Em uma modalidade especialmente preferida, L é ligado à posição 4 do anel de cicloexila.

- 5 Preferivelmente, L é O-metileno, O-etileno ou O. Mais preferivelmente L é O-metileno, O-etileno ou a mais preferido O prendeu à posição 4 do anel de cicloexila.

Mais preferivelmente, L é O.

- Em modalidades preferidas da presente invenção um ou mais ou
- 10 todos os grupos contidos nos compostos das fórmulas (I) ou (I') podem independentemente um do outro ter quaisquer das definições preferidas, mais preferidas ou muito mais preferidas dos grupos especificados acima ou qualquer uma ou alguns das denotações específicas que são compreendidas pelas definições dos grupos e especificadas acima, todas as combina-
- 15 ções de definições preferidas, mais preferidas ou muito mais preferidas e/ou denotações específicas sendo um objeto da presente invenção. Da mesma forma com respeito a todas as modalidades preferidas a invenção inclui os compostos das fórmulas (I) ou (I') em todas as formas estereoisoméricas e misturas de formas estereoisoméricas em todas as relações, e/ou seus sais
- 20 farmacologicamente aceitáveis.

Uma modalidade preferida da presente invenção é um composto das fórmulas (I), (I'), (II) ou (II') em que

R_3 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquilenos- R' , OH, O- R'' , NH_2 , ou NHR'' ;

R_4 é H, halogênio, hidróxi, CN, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_6) alquilenos- R' ;

5 R_5 é H, halogênio, CN, NO_2 , (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, R' , (C_1-C_6) alquilenos- (C_6-C_{10}) arila, (C_2-C_6) alquenilenos- (C_6-C_{10}) arila, (C_1-C_6) alquilenos- (C_5-C_{10}) heterociclila, NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2H$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $NH-SO_2-R'$, $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ alquila, $NH-C(O)-R'$, $-C(O)N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $C(O)OH$ ou $C(O)O-(C_1-C_6)$ alquila;

10 R_6 e R_6' são independentemente um do outro H, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_6) alquilenos- R' , (C_1-C_6) alquilenos-O- (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquilenos-O- R' , (C_1-C_6) alquilenos- $CH[R']_2$, (C_1-C_6) alquilenos- $C(O)NH_2$, (C_1-C_6) alquilenos- $C(O)NH-R'$, ou (C_1-C_6) alquilenos- $C(O)N[R']_2$;

R_7 e R_8 são independentemente um do outro H, halogênio, CN,
15 NO_2 , (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, R' , (C_2-C_6) alquenilenos- (C_6-C_{10}) arila, (C_1-C_6) alquilenos- R' , NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $NH-SO_2-R'$, SO_2-NH_2 , SO_2-NHR , $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ alquila, $NH-C(O)-R'$, $-C(O)N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $C(O)OH$ ou $C(O)O-(C_1-C_6)$ alquila;

R_9 é halogênio ou (C_1-C_6) alquila;

20 n é 0, 1, 2; e

L é O ou O- (C_1-C_3) alquilenos;

em que R_1 , R_2 , R' , R'' , R_x e R_y são como definido acima;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas e/ou derivado fisiologicamente funcionais.

25 Uma outra modalidade preferida da presente invenção é um composto das fórmulas (I), (I'), (II) ou (II') em que

R_3 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_2) alquilenos- R' ou NHR'' ;

R_4 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_2) alquilenos- R' ;

30 R_5 é H, halogênio, CN, NO_2 , (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, R' , (C_1-C_6) alquilenos- (C_6-C_{10}) arila, (C_2-C_6) alquenilenos- (C_6-C_{10}) arila, $(C_1-$

C₆)alquilenno-(C₅-C₁₀)heterociclila, NH₂, NH-R', NH-C(O)-(C₁-C₆)alquila, ou C(O)N[(C₁-C₆)alquil]₂;

R₆ e R₆' são independentemente um do outro H, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₈)alquila, ou (C₁-C₃)alquilenno-R';

5 R₇ e R₈ são independentemente um do outro H, halogênio, CN, NO₂, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, R', (C₂-C₃)alquenileno-(C₆-C₁₀)arila, (C₁-C₃)alquilenno-R', NH-R', NH-SO₂-(C₁-C₆)alquila, ou SO₂-NH₂;

R₉ é halogênio ou (C₁-C₆)alquila;

n é 0 ou 1; e

10 L é O ou O-metileno;

em que R₁, R₂, R', R'', R_x e R_y são como definido acima;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas e/ou derivados fisiologicamente funcionais.

15 Uma modalidade mais preferida da presente invenção é um composto das fórmulas (I), (I'), (II) ou (II') em que

R₃ é H, halogênio, CN, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₂)alquilenno-R' ou NHR'';

R₄ é H, halogênio, CN, (C₁-C₄)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila, (C₁-C₂)alquilenno-R';

20 R₅ é H, halogênio, CN, NO₂, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, R', (C₁-C₆)alquilenno-(C₆-C₁₀)arila, (C₂-C₆)alquenileno-(C₆-C₁₀)arila, (C₁-C₆)alquilenno-(C₅-C₁₀)heterociclila, NH-R';

R₆ é H, (C₃-C₆)cicloalquila ou (C₁-C₄)alquila;

25 R₆' é H, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₈)alquila, ou (C₁-C₃)alquilenno-R';

R₇ e R₈ são independentemente um do outro H, halogênio, CN, NO₂, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, R', (C₂-C₃)alquenileno-(C₆-C₁₀)arila, (C₁-C₃)alquilenno-R', NH-SO₂-(C₁-C₆)alquila, ou SO₂-NH₂;

R₉ é halogênio ou (C₁-C₄)alquila;

30 n é 0; e

L é O;

em que R₁, R₂, R', R'', R_x e R_y são como definido acima;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas e/ou derivados fisiologicamente funcionais.

Em outro modalidade mais preferida da presente invenção é um composto das fórmulas (I), (I'), (II) ou (II') em que

- 5 R₃ é H, halogênio, (C₁-C₆)alquila;
 R₄ é H, halogênio, (C₁-C₄)alquila;
 R₅ é H, halogênio, (C₁-C₆)alquila;
 R₆ é H, (C₃-C₈)cicloalquila, ou (C₁-C₈)alquil;
 R_{6'} é H, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₈)alquila, ou (C₁-C₃)alquilen-
 10 R';

 R₇ e R₈ são independentemente um do outro H, halogênio, CN, (C₁-C₆)alquila ou SO₂-NH₂;

 R₉ é halogênio ou (C₁-C₄)alquila;

 n é 0; e

15 L é O;

em que R₁, R₂, e R' é como definido acima;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas e/ou derivados fisiologicamente funcionais.

20 Como em qualquer modalidade da invenção, nas modalidades anteriores que contêm definições exemplares preferidas, mais preferidas, muito mais preferidas de compostos de acordo com a invenção, um ou mais ou todos os grupos podem ter qualquer de suas definições preferidas, mais preferidas, muito mais preferidas especificadas acima ou qualquer uma ou alguns das denotações específicas que são compreendidas por suas defini-
 25 ções e são especificadas acima.

 Sais fisiologicamente aceitáveis de compostos das fórmulas (I) e (I') significam igualmente seus sais orgânicos e inorgânicos como descrito em Remington's Pharmaceutical Sciences (17ª edição, página 1418 (1985)). Por causa da estabilidade física e química e a solubilidade, preferência é
 30 dada aos grupos ácidos *inter alia* aos sais de sódio, potássio, cálcio e amônio; preferência é dada aos grupos básicos *inter alia* aos sais de ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido me-

tilsulfônico, ácido hidrolórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácidos carboxílicos ou ácidos sulfônicos, por exemplo, como hidroloretos, hidrobrometos, fosfato, sulfatos, metanossulfonatos, acetato, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gliconatos, e sais de aminoácidos, de bases naturais ou ácidos carboxílicos. A preparação de sais fisiologicamente aceitáveis de compostos das fórmulas (I) e (I') que são capazes de formação de sal, incluindo suas formas estereoisoméricas, ocorre de uma maneira conhecida por si própria. Os compostos da fórmula (I) formam metal alcalino estável, metal alcalino terroso ou opcionalmente sais de amônio substituídos com reagentes básicos tais como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoolatos e amônio ou bases orgânicas, por exemplo trimetil- ou trietilamina, etanolamina, dietanolamina ou trietanolamina, trometamol ou então aminoácidos básicos, por exemplo, lisina, ornitina ou arginina. Onde os compostos das fórmulas (I) ou (I') têm grupos básicos, sais de adição de ácido estáveis podem da mesma forma ser preparados com ácidos fortes. Sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis adequados dos compostos da invenção são sais de ácidos inorgânicos tais como ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico e de ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, ácido benzenossulfônico, benzóico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glicônico, glicólico, isotiônico, láctico, lactobiônico, maléico, málico, metanossulfônico, sucínico, p-toluenossulfônico e tartárico.

Sais com um ânion fisiologicamente inaceitável tal como, por exemplo, trifluoroacetato pertencem à estrutura da invenção como intermediários úteis para a preparação ou purificação de sais farmacologicamente aceitáveis e/ou para uso em aplicações não terapêuticas, por exemplo, *in vitro*.

O termo "derivado fisiologicamente funcional" empregado aqui refere-se a qualquer derivado fisiologicamente tolerado de um composto das fórmulas (I) ou (I') da invenção, por exemplo, um N-óxido que na administração a um mamífero tal como, por exemplo, um humano pode formar (diretamente ou indiretamente) um composto da fórmula (I) ou (I') ou um metabólito ativo deste.

Derivados fisiologicamente funcionais incluem pró-fármacos dos compostos da invenção, como descrito, por exemplo, em H. Okada e outros, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tais pró-fármacos podem ser metabolizados *in vivo* em um composto da invenção. Estes pró-fármacos podem por si próprios ser ativos ou não.

A invenção refere-se a um composto da fórmula (I) ou (I') na forma de seus racematos, misturas racêmicas e enantiômeros puros e aos seus diastereômeros e misturas destes.

Se radicais ou substituintes podem ocorrer mais de uma vez nos compostos das fórmulas (I) ou (I'), eles podem todos, independentemente um do outro, ter o significado declarado e ser idênticos ou diferentes.

Os compostos da invenção podem da mesma forma existir em várias formas polimorfas, por exemplo, como formas de polimorfas cristalinas e amorfas. Todas as formas polimorfas dos compostos da invenção pertencem à estrutura da invenção e são um outro aspecto da invenção.

Todas as referências ao "composto(s) de fórmula (I)" ou a "composto(s) de fórmula (I')" em seguida referem-se a composto(s) das fórmulas (I) ou (I') como descrito acima, e seus sais fisiologicamente aceitáveis, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais como descrito aqui.

O termo alquila e os substituintes de alquilenos correspondentes são compreendidos como um resíduo de hidrocarboneto que pode ser linear, isto é, de cadeia linear ou ramificada e tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, respectivamente, onde aplicável. Isto da mesma forma aplica-se a um grupo alquila ocorre como um substituinte em outro grupo, por exemplo, em um grupo alcóxi (O- alquila), S-alquila ou um -O(C₁-C₆)alquileno-O-, um grupo alcóxicarbonila ou um grupo arilalquila. Exemplos de grupos alquila são metila, etila, propila, butila, pentila ou hexila, os n-isômeros de todos estes grupos, isopropila, isobutila, 1-metilbutila, isopentila, neopentila, 2,2-dimetilbutila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, isoexila, sec-butila, terc-butila ou terc-pentila. Grupos alquila podem - se não de outra maneira declarado - ser halogenados uma vez ou mais, por exemplo, grupos alquila podem ser fluoreados, por exemplo, perfluorados. Exemplos de grupos alquila halogenados

são CF_3 e $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, OCF_3 , SCF_3 ou $-\text{O}-(\text{CF}_2)_2-\text{O}-$.

Alquenila são, por exemplo, vinila, 1-propenila, 2-propenila (= alila), 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-2-butenila, 3-metil-2-butenila, 5-hexenila ou 1,3-pentadienila.

- 5 Alquinila são, por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila (= propargila) ou 2-butenila.

Halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

- Grupos ($\text{C}_3\text{-C}_8$)cicloalquila são grupos alquila cíclica contendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono no anel como ciclopropila, ciclobutila, ciclo
10 pentila, cicloexila ou ciclooctila, que podem da mesma forma ser substituídas e/ou conter 1 ou 2 ligações duplas (grupos cicloalquila não saturados) como, por exemplo, ciclopentenila ou ciclohexenila pode ser ligada por qualquer átomo de carbono.

- Um grupo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)arila significa um anel aromático ou um sistema de anel que compreende dois anéis aromáticos que são fundidos ou de
15 outra maneira ligados, por exemplo um grupo fenila, naftila, bifenila, tetraidronaftila, alfa- ou beta-tetralon-, indanil- ou indan-1-ila. Um grupo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)arila preferido é fenila.

- Um grupo ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$)heterociclila significa um sistema de anel mono- ou bicíclico que compreende, além do carbono, um ou mais heteroátomos tais como, por exemplo, 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio, 1 ou 2 átomos de oxigênio, 1 ou 2 átomos de enxofre ou combinações de heteroátomos diferentes. Os resíduos de heterociclila podem ser ligados a quaisquer posições, por exemplo na posição 1, posição 2, posição 3, posição 4, posição 5, posição
20 6, posição 7 ou posição 8. Grupos ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$)heterociclila podem ser (1) aromático [= grupos heteroarila] ou (2) saturados ou (3) aromáticos/saturados misturados.

- Grupos ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$)heterociclila adequados incluem acridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofurila, benzomorfolinila, benzotienila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, furanila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizina, quinoxalinila, quinuclidinila, cromanila,
30

cromenila, cromen-2-onila, cinolinila, decaidroquinolinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-b]-tetraidrofurano, furila, furazanila, homomorfolinila, homopiperazinila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila (benzimidazolila), isotiazolila, isoxazolila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, prolinila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, piroazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridonila, piridooxazóis, piridoimidazóis, piridotiazóis, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2H-pirrolila, pirrolila, tetraidrofurano, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, 6H-1,2,5-tiadazinila, tiazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tienila, triazolila, tetrazolila e xantenila. Piridil representa igualmente 2-, 3- e 4-piridila. Tienila representa igualmente 2- e 3-tienila. Furila representa igualmente 2- e 3-furila. Da mesma forma incluídos são os N-óxidos correspondentes destes compostos, por exemplo, 1-óxi-2-, 3- ou 4-piridila.

Substituições em resíduos de (C₅-C₁₀)heterociclilas podem ocorrer em átomos de carbono livres ou em átomos de nitrogênio.

Exemplos preferidos de resíduos de (C₅-C₁₀)heterociclila são pirazinila, piridila, pirimidinila, pirazolila, morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, tienila, benzofurila, quinolinila, tetrazolila e triazolila.

Grupos (C₆-C₁₀)arila e C₅-C₁₀)heterociclila são não substituídos ou, se não de outra maneira declarado, substituídos uma ou mais vezes por grupos adequados independentemente selecionados de halogênio, CF₃, NO₂, N₃, CN, C(O)-(C₁-C₆)alquila, C(O)-(C₁-C₆)arila, COOH, COO(C₁-C₆)alquila, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alquila, CON[(C₁-C₆)alquil]₂, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquileno-OH, (C₁-C₆)alquileno-NH₂, (C₁-C₆)alquileno-NH(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquileno-N[(C₁-C₆)alquil]₂, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, O-(C₁-C₆)alquila, O-C(O)-(C₁-C₆)alquila, O-

- $C(O)-(C_6-C_{10})$ arila, $O-C(O)-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, PO_3H_2 , SO_3H , SO_2-NH_2 ,
 $SO_2NH(C_1-C_6)$ alquila, $SO_2N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $S-(C_1-C_6)$ alquila; $S-(C_1-$
 $C_6)alquileo-(C_6-C_{10})$ arila, $S-(C_1-C_6)alquileo-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, $SO-(C_1-$
 $C_6)alquila$, $SO-(C_1-C_6)alquileo-(C_6-C_{10})$ arila, $SO-(C_1-C_6)alquileo-(C_5-$
5 $C_{10})$ heterocicilila, $SO_2-(C_1-C_6)alquila$, $SO_2-(C_1-C_6)alquileo-(C_6-C_{10})$ arila, SO_2-
 $(C_1-C_6)alquileo-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, $SO_2-NH(C_1-C_6)alquileo-(C_6-C_{10})$ arila,
 $SO_2-NH(C_1-C_6)alquileo-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, $SO_2-N[(C_1-C_6)alquil][(C_1-$
 $C_6)alquileo-(C_6-C_{10})aril]$, $SO_2-N[(C_1-C_6)alquil][(C_1-C_6)alquileo-(C_5-$
 $C_{10})$ heterocicilil], $SO_2-N[(C_1-C_6)alquileo-(C_6-C_{10})aril]_2$, $SO_2-N[(C_1-$
10 $C_6)alquileo-(C_5-C_{10})$ heterocicilil] $_2$, $C(NH)(NH_2)$, NH_2 , $NH-(C_1-C_6)alquila$,
 $N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $NH-C(O)-(C_1-C_6)alquila$, $NH-C(O)O-(C_1-C_6)alquila$, $NH-$
 $C(O)-(C_6-C_{10})$ arila, $NH-C(O)-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, $NH-C(O)O-(C_6-C_{10})$ arila,
 $NH-C(O)O-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, $NH-C(O)-NH-(C_1-C_6)alquila$, $NH-C(O)-NH-$
 (C_6-C_{10}) arila, $NH-C(O)-NH-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, $NH-SO_2-(C_1-C_6)alquila$, $NH-$
15 $SO_2-(C_6-C_{10})$ arila, $NH-SO_2-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, $N(C_1-C_6)alquil-C(O)-(C_1-$
 $C_6)alquila$, $N(C_1-C_6)alquil-C(O)O-(C_1-C_6)alquila$, $N(C_1-C_6)alquil-C(O)-(C_6-$
 $C_{10})$ arila, $N(C_1-C_6)alquil-C(O)-heterocicilila$, $N(C_1-C_6)alquil-C(O)O-(C_6-$
 $C_{10})$ arila, $N(C_1-C_6)alquil-C(O)O-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, $N(C_1-C_6)alquil-C(O)-$
 $NH-(C_1-C_6)alquil]$, $N(C_1-C_6)alquil-C(O)-NH-(C_6-C_{10})$ arila, $N(C_1-C_6)alquil-C(O)-$
20 $NH-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, $N[(C_1-C_6)alquil]-C(O)-N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $N[(C_1-$
 $C_6)alquil]-C(O)-N[(C_1-C_6)alquil]-(C_6-C_{10})$ arila, $N[(C_1-C_6)alquil]-C(O)-N[(C_1-$
 $C_6)alquil]-(C_5-C_{10})$ heterocicilila, $N[(C_1-C_6)alquil]-C(O)-N[(C_6-C_{10})aril]_2$, $N[(C_1-$
 $C_6)alquil]-C(O)-N[(C_5-C_{10})$ heterocicilil] $_2$, $N[(C_6-C_{10})aril]-C(O)-(C_1-C_6)alquila$,
 $N[(C_5-C_{10})$ heterocicilil] $-C(O)-(C_1-C_6)alquila$, $N[(C_6-C_{10})aril]-C(O)O-(C_1-$
25 $C_6)alquila$, $N[(C_5-C_{10})$ heterocicilil] $-C(O)O-(C_1-C_6)alquila$, $N(aril)-C(O)-(C_6-$
 $C_{10})$ arila, $N[(C_5-C_{10})$ heterocicilil] $-C(O)-(C_6-C_{10})$ arila, $N[(C_6-C_{10})aril]-C(O)O-(C_6-$
 $C_{10})$ arila, $N[(C_5-C_{10})$ heterocicilil] $-C(O)O-(C_6-C_{10})$ arila, $N[(C_6-C_{10})aril]-C(O)-NH-$
 $(C_1-C_6)alquila$, $N[(C_5-C_{10})$ heterocicilil] $-C(O)-NH-(C_1-C_6)alquila$, $N(aril)-C(O)-$
 $NH-(C_6-C_{10})$ arila, $N[(C_5-C_{10})$ heterocicilil] $-C(O)-NH-(C_6-C_{10})$ arila, $N[(C_6-$
30 $C_{10})aril]-C(O)-N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $N[(C_5-C_{10})$ heterocicilil] $-C(O)-N[(C_1-C_6)alquil]_2$,
 $N[(C_6-C_{10})aril]-C(O)-N[(C_1-C_6)alquil]-(C_6-C_{10})$ arila, $N[(C_5-C_{10})$ heterocicilil] $-$
 $C(O)-N[(C_1-C_6)alquil]-(C_6-C_{10})$ arila, $N[(C_6-C_{10})aril]-C(O)-N[(C_6-C_{10})aril]_2$,

$N[(C_5-C_{10})\text{heterocicilil}]-C(O)-N[(C_6-C_{10})\text{aril}]_2$, $(C_6-C_{10})\text{arila}$, $(C_1-C_6)\text{alquilen-}$
 $(C_6-C_{10})\text{arila}$, $O-(C_1-C_6)\text{alquilen-}(C_6-C_{10})\text{arila}$, $(C_5-C_{10})\text{heterociclila}$, $(C_1-$
 $C_6)\text{alquilen-}(C_5-C_{10})\text{heterociclila}$, $O-(C_1-C_6)\text{alquilen-}(C_5-C_{10})\text{heterociclila}$,
 5 em que a $(C_6-C_{10})\text{arila}$ ou $(C_5-C_{10})\text{heterociclila}$ pode ser substituída uma a 3
 vezes por halogênio, OH, NO₂, -CN, O-(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquila, NH₂,
 NH(C₁-C₆)alquila, N[(C₁-C₆)alquil]₂, SO₂CH₃, -COOH, -C(O)O-(C₁-C₆)alquila,
 -CONH₂, (C₁-C₆)alquilen-O-(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquilen-O-(C₆-C₁₀)arila,
 O-(C₁-C₆)alquilen-(C₆-C₁₀)arila; ou em que $(C_6-C_{10})\text{arila}$ é vicinalmente
 10 substituída por um grupo O-(C₁-C₄)alquilen-O por meio do qual um anel de
 5 - 8 membros é formado junto com os átomos de carbono, os átomos de
 oxigênio são ligados a ele. Substituintes de arila ou heterociclila de grupos
 $(C_6-C_{10})\text{arila}$ e $(C_5-C_{10})\text{heterociclila}$ podem não ser também substituídos por
 um grupo contendo arila ou heterociclila.

Se substituídos, substituintes preferidos para grupos $(C_6-$
 15 $C_{10})\text{arila}$ são $(C_1-C_4)\text{alquila}$, O-(C₁-C₄)alquila, O-fenila, C(O)O-(C₁-C₆)alquila,
 C(O)OH, C(O)-(C₁-C₄)alquila, halogênio, NO₂, SO₂NH₂, -CN, SO₂-(C₁-
 C₄)alquila, NH-SO₂-(C₁-C₄)alquila, NH₂, NH-C(O)-(C₁-C₄)alquila, (C₃-
 C₈)cicloalquila, (C₁-C₄)alquil-OH, C(O)N[(C₁-C₄)alquil]₂, C(O)NH₂, N[(C₁-
 C₄)alquil]₂, (C₁-C₄)alquenileno-(C₆-C₁₀)arila, em que a $(C_6-C_{10})\text{arila}$ pode ser
 20 também substituída por $(C_1-C_4)\text{alquila}$, $(C_1-C_4)\text{alquilen-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)alquila}$, O-
 $(C_1-C_6)\text{alquil-(C}_6\text{-C}_{10}\text{)arila}$, ou pode ser vicinalmente substituída por um gru-
 po O-(C₁-C₄)alquilen-O por meio do qual um anel de 5 - 8 membros é for-
 mado junto com os átomos de carbono, os átomos de oxigênio são ligados a
 ele. Substituintes mais preferido para $(C_1-C_6)\text{alquilen-}(C_6-C_{10})\text{arila}$ são ha-
 25 logênio, $(C_1-C_4)\text{alquila}$ especialmente CH₃ ou CF₃, O-(C₁-C₄)alquila especi-
 almente O-CH₃, ou SO₂-(C₁-C₄)alquila especialmente SO₂-CH₃ ou SO₂-CF₃.

Em grupos fenila monossustituídos, o substituinte pode estar
 localizado na posição 2, posição 3 ou posição 4, com a posição 3 e a posi-
 ção 4 sendo preferida. Se um grupo fenila carrega dois substituintes, eles
 30 podem estar localizados na posição 2,3, posição 2,4, posição 2,5, posição
 2,6, posição 3,4 ou posição 3,5. Em grupos fenila que carregam três substi-
 tuíntes, os substituintes podem estar localizados na posição 2,3,4, posição

2,3,5, posição 2,3,6, posição 2,4,5, posição 2,4,6 ou posição 3,4,5.

As declarações anteriores relativas aos grupos fenila aplicam-se correspondentemente aos grupos divalentes derivados de grupos fenila, isto é, fenileno que pode ser 1,2-fenileno, 1,3-fenileno ou 1,4-fenileno não substituído ou substituído. As declarações anteriores aplicam-se da mesma forma correspondentemente ao subgrupo arila em grupos arilalquileno. Exemplos de grupos arilalquileno que podem ser da mesma forma não substituídos ou substituídos no subgrupo arila bem como no subgrupo alquileno, são benzi-
 5 la, 1-feniletileno, 2-feniletileno, 3-fenilpropileno, 4-fenilbutileno, 1-metil-3-
 10 fenil-propileno.

Se substituídos, substituintes preferidos para grupos (C₅-C₁₀)heterociclila são (C₁-C₄)alquila, O-(C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alquileno-fenila, halogênio, (C₁-C₄)alquileno-O-(C₁-C₄)alquila, (C₅-C₁₀)heterociclila, (C₁-C₄)alquileno-N[(C₁-C₄)alquil]₂ ou (C₆-C₁₀)arila, em que a (C₆-C₁₀)arila pode
 15 ser também substituída por (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alquileno-O-(C₁-C₆)alquila, O-(C₁-C₆)alquil-(C₆-C₁₀)arila, ou pode ser vicinalmente substituída por um grupo O-(C₁-C₄)alquileno-O por meio do qual um anel de 5 - 8 membros é formado junto com os átomos de carbono, os átomos de oxigênio são ligados a ele. Substituintes mais preferido para grupos (C₅-C₁₀)heterociclila são
 20 (C₁-C₄)alquila ou halogênio.

Os substituintes gerais e preferidos de grupos (C₆-C₁₀)arila e (C₅-C₁₀)heterociclila podem ser combinados com as definições gerais e preferidas de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, n e L como descrito acima.

A presente invenção, portanto, da mesma forma se refere aos
 25 compostos das fórmulas (I) ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas para uso como farmacêuticos (ou medicamentos), ao uso dos compostos das fórmulas (I) ou (I') e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas para a produção de farmacêuticos para o tratamento e/ou prevenção de doenças associadas com fosforilação mediada por Rho-cinase e/ou Rho-cinase de fosfatase de cadeia
 30 leve de miosina, isto é, para o tratamento e/ou prevenção de hipertensão, hipertensão pulmonar, hipertensão ocular, retinopatia e glaucoma, distúrbio

circulatória periférico, doença arterial oclusiva periférica (PAOD), cardiopatia coronária, angina de peito, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, doenças isquêmicas, insuficiência do órgão isquêmico (dano ao órgão terminal), pulmão fibróide, fígado fibróide, insuficiência hepática, nefropatia, incluindo

5 nefropatias diabéticas diabéticas, não induzidas por hipertensão e induzidas por hipertensão, insuficiência renal, rim fibróide, glomerulosclerose renal, hipertrofia do órgão, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome de angústia respiratória do adulto, distúrbios trombóticos, acidente vascular cerebral, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dor, por exemplo,

10 dor neuropática, degeneração neuronal, lesão na medula espinhal, doença de Alzheimer's, nascimento prematura, disfunção erétil, disfunção endócrina, arteriosclerose, hipertrofia prostática, diabetes e complicações de diabetes, síndrome metabólica, reestenose no vaso sanguíneo, aterosclerose, inflamação, doenças autoimunes, AIDS, osteopatia tais como osteoporose, infecção do trato digestivo com bactérias, sepse, desenvolvimento e progresso do câncer, por exemplo, cânceres de mama, cólon, próstata, ovários, cérebro e pulmão e suas metástase.

15

O tratamento e/ou prevenção de doenças em humanos é uma modalidade preferida mas da mesma forma animais homeotérmicos tais como gatos, cachorros, ratos, cavalos etc. podem ser tratados com os compostos da presente invenção.

20

A presente invenção além disso se refere às preparações farmacêuticas (ou composições farmacêuticas) que contêm uma quantia eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I) ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas e um portador farmacêuticamente aceitável, isto é uma ou mais substâncias de portador farmacêuticamente aceitáveis (ou veículos) e/ou aditivos (ou excipientes).

25

Opcionalmente, os derivados fisiologicamente funcionais, incluindo os pró-fármacos, de um composto da fórmula (I) ou (I') podem ser utilizados nas preparações farmacêuticas e usos supracitados.

30

Os farmacêuticos podem ser administrados oralmente, por exemplo, na forma de pílulas, comprimidos, comprimidos laqueados, compri-

midos revestidos, grânulos, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, xaropes, emulsões, suspensões ou misturas de aerossol. Administração, portanto, pode da mesma forma ser realizada retalmente, por exemplo, na forma de supositórios ou parenteralmente, por exemplo intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente, na forma de soluções de injeção ou soluções de infusão, microcápsulas, implantes ou bastões ou percutaneamente ou topicamente, por exemplo, na forma de ungüentos, soluções ou tinturas, ou de outros modos, por exemplo, na forma de aerossóis ou *sprays* nasais.

- 10 As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção são preparadas de uma maneira conhecida por si própria e familiar a alguém versado na técnica, aditivos e/ou substâncias de portador orgânico e/ou inorgânico inerte farmaceuticamente aceitáveis a ser empregados além do(s) composto(s) das fórmulas (I) ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou sua(sua) forma(s) estereisomérica(s) bem como seu(seus) pró-fármaco(s). Para a produção de pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas de gelatina duras é possível usar, por exemplo, lactose, amido de milho ou derivado deste, talco, ácido esteárico ou seus sais, etc. Substâncias de portador para cápsulas de gelatina macias e supositórios são, por exemplo, gorduras, ceras, polióis líquidos e semi-sólidos, óleos naturais ou endurecidos, etc. Substâncias de portador adequadas para a produção de soluções, por exemplo, soluções de injeção, ou de emulsões ou xaropes são, por exemplo, água, solução salina, álcoois, glicerol, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose, óleos vegetais, etc. Substâncias de portador adequadas para microcápsulas, implantes ou bastões são, por exemplo, copolímeros de ácido glicólico e ácido láctico. As preparações farmacêuticas regularmente contêm cerca de 0,5 a cerca de 90% em peso de um composto da fórmula (I) ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou suas formas estereisoméricas. A quantidade do ingrediente ativo da fórmula (I) ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou suas formas estereisoméricas nas preparações farmacêuticas normalmente é de cerca de 0,5 a cerca de 1000 mg, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 500 mg.

Além dos ingredientes ativos da fórmula (I) ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou formas estereisoméricas e das substâncias de portador, as preparações farmacêuticas podem conter um ou mais aditivos tais como, por exemplo, cargas, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, agentes de umectação, estabilizadores, emulsificadores, preservativos, adoçantes, corantes, condimentos, aromatizantes, espessantes, diluentes, substâncias de tampão, solventes, solubilizantes, agentes para obter um efeito de depósito, sais para alterar a pressão osmótica, agentes de revestimento ou antioxidantes. Eles podem da mesma forma conter dois ou mais compostos das fórmulas (I) e/ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou seus pró-fármacos. No caso de uma preparação farmacêutica conter dois ou mais compostos das fórmulas (I) e/ou (I'), a seleção dos compostos individuais pode apontar em um perfil farmacológico total específico da preparação farmacêutica. Por exemplo, um composto altamente potente com uma duração mais curta de ação pode ser combinado com um composto de longa ação de potência mais baixa. A flexibilidade permitida com respeito à escolha de substituintes nos compostos das fórmulas (I) ou (I') permite uma grande parte de controle sobre as propriedades biológicas e físico-químicas dos compostos e desse modo permite a seleção de tais compostos desejados. Além disso, além de pelo menos um composto da fórmula (I) ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou suas formas estereisoméricas, as preparações farmacêuticas podem da mesma forma conter um ou mais outros ingredientes terapeuticamente ou profilaticamente ativos.

Ao usar os compostos das fórmulas (I) ou (I'), a dose pode variar dentro de amplos limites e, como é habitual e é conhecido pelo médico, deve ser adaptada às condições individuais em cada caso individual. Depende, por exemplo, do composto específico empregado, da natureza e severidade da doença a ser tratada, do modo e o horário de administração, ou se em uma condição aguda ou crônica é tratada ou se a profilaxia é realizada. Uma dosagem apropriada pode ser estabelecida empregando-se métodos clínicos bem conhecidos na técnica médica. Em geral, a dose diária para obter os resultados desejados em um adulto que pesa cerca de 75 kg é de cerca de

0,01 a cerca de 100 mg/kg, preferivelmente de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/kg, em particular de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg, (em cada caso em mg por kg do peso corporal). A dose diária pode ser dividida, em particular no caso da administração de quantidades relativamente grandes, em vários, por exemplo, 2, 3 ou 4, administrações em parte. Como sempre, dependendo do comportamento individual, pode ser necessário divergir acima ou abaixo da dose diária indicada.

Além disso, os compostos das fórmulas (I) ou (I') podem ser empregados como intermediários de síntese para a preparação de outros compostos, em particular de outros ingredientes ativos farmacêuticos, que são alcançáveis a partir de compostos da fórmula I, por exemplo, por introdução de substituintes ou modificação de grupos funcionais.

É compreendido que modificações que não afetam substancialmente a atividade das várias modalidades desta invenção são incluídas dentro da invenção descrita aqui.

Os compostos das fórmulas (I) ou (I') podem ser preparados de acordo com os seguintes compostos exemplificados sem limitar o escopo das reivindicações.

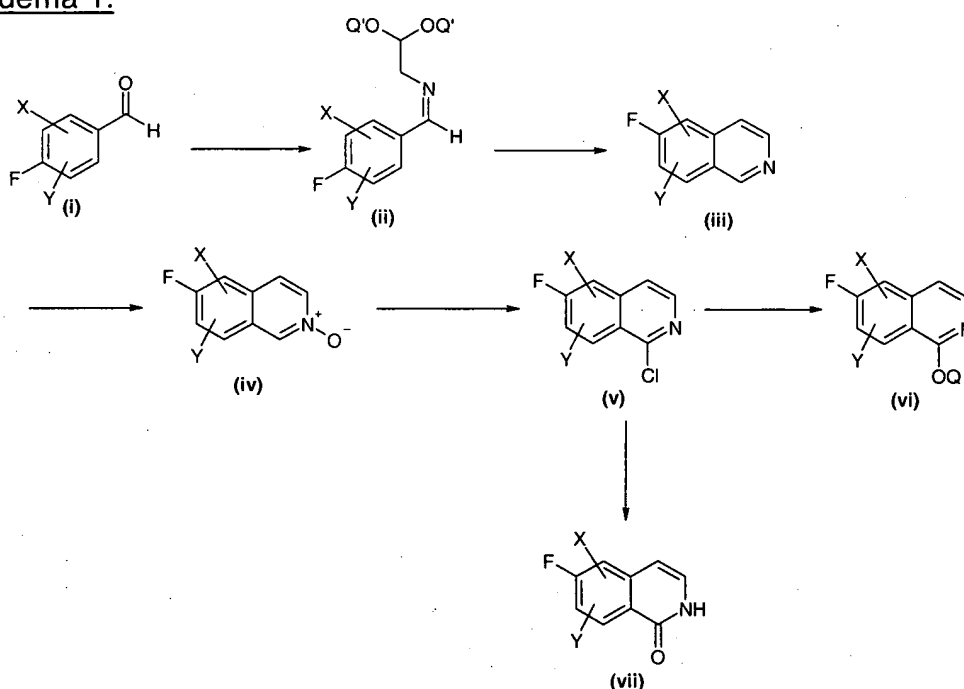
Em geral, grupos protetores que ainda podem estar presentes nos produtos obtidos na reação de acoplamento são então removidos por procedimentos padrões. Por exemplo, grupos protetores de terc-butila, em particular um grupo terc-butoxicarbonila que é uma forma de proteção de um grupo amino, podem ser desprotegidos, isto é, convertidos no grupo amino, por tratamento com ácido trifluoroacético. Como já explicado, depois da reação de acoplamento da mesma forma grupos funcionais podem ser gerados de grupos precursores adequados. Além disso, uma conversão em um sal fisiologicamente aceitável ou um pró-fármaco de um composto das fórmulas (I) ou (I') pode em seguida ser realizada por processos conhecidos.

Em geral, uma mistura de reação que contém um composto final da fórmula (I) ou (I') ou um intermediário é preparada e, se desejado, o produto é então purificado por processos habituais conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, um composto sintetizado pode ser purificado

empregando-se métodos bem conhecidos tal como cristalização, cromatografia ou cromatografia líquida de alto desempenho-fase reversa (RP-HPLC) pode ser purificado ou outros métodos de separação com base, por exemplo, no tamanho, carga ou hidrofobicidade do composto. Semelhantemente, métodos bem conhecidos tais como análise de seqüência de aminoácido, NMR, IR e espectrometria de massa (MS) podem ser empregados para caracterizar um composto da invenção.

Isoquinolinonas podem ser sintetizadas por uma variedade de métodos. Os seguintes esquemas gerais ilustram algumas das possíveis maneiras para acessar isoquinolonas, mas não limitar a presente invenção.

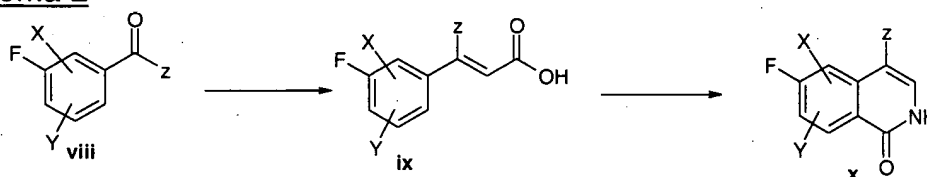
Esquema 1:



Um aldeído adequadamente substituído, por exemplo, substituído por X ou Y sendo independentemente um do outro hidrogênio, alquila, alcóxi ou haleto ligado em uma posição adequada, pode ser reagido com um composto adequado tal como por exemplo um actal de aminoacetaldeído, por exemplo, em um solvente como THF, clorofórmio ou tolueno sob catálise ácida por ácido tolueno sulfônico ou outro ácido apropriado para produzir imina (ii) em que Q' pode ser, por exemplo, metila ou etila, que por sua vez pode ser ciclizada por métodos diferentes à isoquinolina (iii). Por exemplo, isto pode ser feito por catálise de ácido de Lewis por ácido de Lewis ade-

quados como tetracloreto de titânio, haletos ferrosos, haletos de alumínio etc. em temperaturas que variam de ambiente a 100°C ou reduzindo-se a imina à amina correspondente por ação de um agente de redução adequado como boroidreto de sódio, convertendo a amina em uma amida ou sulfonamida por reação com um cloreto ácido adequado e ciclização subsequente para a isoquinolina por ação de um ácido de lewis apropriado. A isoquinolina (iii) propriamente dita pode, então, ser convertida ao N-óxido correspondente (iv) por ação de um agente oxidativo adequado como peróxido de hidrogênio, ácido m-cloro perbenzóico ou outros em temperatura ambiente ou temperatura elevada. O N-óxido (iv) pode, então, ser convertido no derivado de 1-cloro-isoquinolina (v) reagindo-o com um reagente como oxi cloreto de fósforo com ou sem presença de pentacloreto de fósforo. O derivado (v) pode, então, ser transformado em derivados de 1-alcóxi adequados reagindo-o com vários álcoois Q-OH como metanol, etanol ou álcool benzílico na presença de uma base adequada como hidreto de sódio e em um solvente adequado como dimetil formamida, dimetil acetamida ou outros. Alternativamente (v) pode ser convertido diretamente no derivado de isoquinolinona (vii) reagindo-o com um reagente como acetato de amônio.

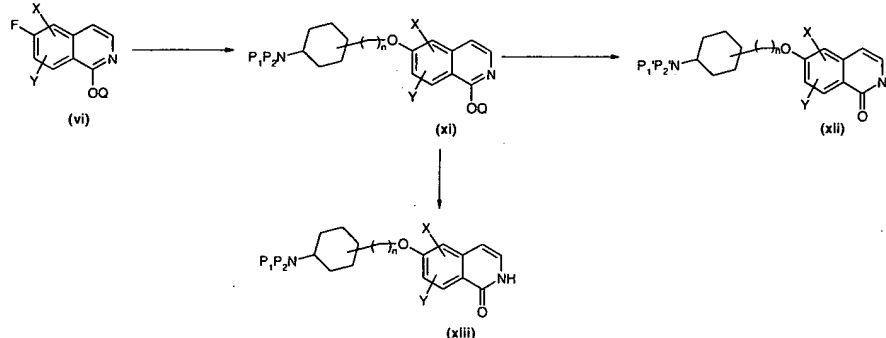
Esquema 2



Alternativamente, isoquinolinas podem ser obtidos reagindo-se fluorobenzenos acilados ou 3-formilados adequados (viii), em que z é, por exemplo, H ou alquila como metila ou etila, com um reagente como trietil fosfono acetato na presença de uma base adequada como hidreto de sódio para produzir o éster de ácido cinâmico correspondente, que subsequente-mente é clivado por ação de uma base adequada como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio em um solvente adequado para liberar o ácido (ix). (ix) pode, então, ser convertido no cloreto ácido correspondente por métodos bem conhecidos que podem ser transferidos na azida ácida por reação com azida de sódio em um solvente adequado como éter,

clorofórmio ou acetona com ou sem a presença de água. A azida correspondente pode, então, ser convertida em isoquinolinona (**x**) reagindo-a com um solvente adequado como difenilmetano ou dipeniléter em temperatura adequada.

5 **Esquema 3:**



As 6-fluoro-isoquinolonas obtidas anteriormente, por exemplo (vi), podem ser reagidas com álcoois de amino substituídos por P₁ / P₂ adequados em que P₁ / P₂ são independentemente um do outro, por exemplo, hidrogênio, alquila ou um grupo protetor como, por exemplo, Boc ou ftaloíla na presença de base tal como DBU, carbonato de césio ou hidreto de sódio para produzir os derivados substituídos por alcóxi correspondentes (xi). Eventualmente, esta conversão já pode ser realizada em estágios mais recentes da síntese (por exemplo, reagindo-se um intermediário adequado). Compreende-se que isto possa requerer no caso de proteção de isoquinolonas desprotegidas no nitrogênio ou oxigênio da porção de isoquinolona por métodos adequados, como reação com haletos de benzila ou alquila adequadamente substituídos na presença de base.

Os produtos como (xi) obtidos por este método podem em seguida ser liberados ou, se uma funcionalidade de amino adequada estiver presente, ser reagidos com aldeídos adequados ou cetonas na presença de um agente de redução como boroidreto de triacetóxi de sódio, boroidreto de sódio ou cianoboroidreto de sódio em um solvente adequado e na presença de um agente de retirada de água como peneiras moleculares ou um orto éster adequado. Este grupo amino pode ter que ser liberado em uma etapa inicial como, por exemplo, remoção ácida de grupos Boc.

No caso de uso de isoquinolonas protegidas, clivagem dos gru-

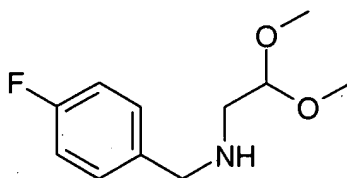
pos de proteção empregados é requerida para liberar a isoquinolona desejada (xii). Esta liberação, entretanto, pode ser realizada antes ou depois da etapa de aminação redutiva, dependendo da natureza do aldeído / cetona empregado e do grupo de proteção empregado.

5 Derivados de isoquinolona como (xii) podem ser obtidos como bases livres ou como vários sais como, por exemplo, hidrocloreto, hidrobrometo, fosfato, trifluoroacetatos, sulfatos ou fumaratos. Os sais obtidos podem ser convertidos na base livre correspondente submetendo-os à cromatografia de troca iônica ou, por exemplo, por tratamento aquoso alcalino e
10 extração subsequente com solventes orgânicos adequados como, por exemplo, éter de terc. butil metila, clorofórmio, acetato de etila ou misturas de isopropanol / diclorometano e evaporação subsequente até secura.

Os métodos gerais para a preparação de derivados de isoquinolona como descrito acima podem ser facilmente adaptados à preparação dos
15 compostos da fórmula (I) ou (I'). Nos exemplos seguintes, a preparação dos compostos da presente invenção é descrita em mais detalhes.

Adequadamente, os exemplos seguintes são parte de e pretendidos ilustrar mas não limitar a presente invenção.

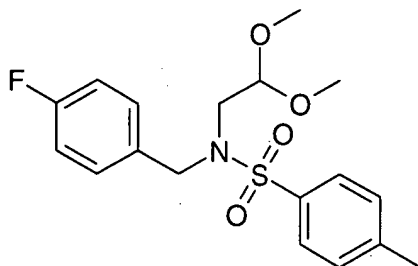
(2,2-Dimetóxi-etil)-(4-fluoro-benzil)-amina (1)



20 12,4 g de 4-fluorobenzaldeído foram dissolvidos em 100 mL de tolueno e reagidos com 10,5 g de 2-aminoacetaldeído dimetilacetal e 1,90 de monidrato de ácido p-toluenossulfônico durante duas horas em um mecanismo de Dean Stark. A solução foi permitida arrefecer, extraída com bicarbonato de sódio saturado, água e salmoura, secada em sulfato de magnésio
25 e evaporada até a secura. O produto cru foi dissolvido em 100 mL de etanol. 1,89 g de boroidreto de sódio foi adicionado em porções. A agitação foi continuado durante a noite. Para preparação, ácido acético foi adicionado até que nenhuma evolução de gás pudesse ser observada. Em seguida, a solução foi evaporada até secura, apreendida em diclorometano e lavada duas

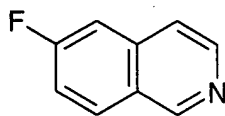
vezes com água. A camada orgânica foi extraída com salmoura, secada em sulfato de magnésio e evaporada até secar. O produto cru obtido (20 g) foi empregado para reações adicionais sem purificação. $R_t = 0,86$ min (Método B). Massa detectada: 182,1 ($M-OMe^-$), 214,2 ($M+H^+$).

5 N-(2,2-Dimetóxi-etil)-N-(4-fluoro-benzil)-4-metil-benzeno-sulfonamida (2)



20 g de (2,2-dimetóxi-etil)-(4-fluoro-benzil)-amina (1) foram dissolvidos em 120 ml de diclorometano. 20 mL de piridina foram adicionados. A 0 °C uma solução de 23,8 g de cloreto de ácido p-toluenossulfônico em diclorometano foi adicionada em gotas. A reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitação é continuada até que conversão fosse completada. Para preparação, a mistura de reação foi extraída duas vezes com 2M de ácido hidrolórico, duas vezes com bicarbonato de sódio e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, evaporada até secar e o produto cru obtido foi purificado por cromatografia de sílica gel para produzir 22,95 g de composto 2 como um óleo laranja. $R_t = 1,71$ min (Método C). Massa detectada: 336,1 ($M-OMe^-$).

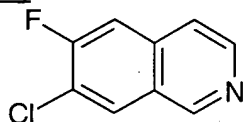
15 6-Fluoro-isouquinolina (3)



41,6 g de $AlCl_3$ foram suspenso em 400 mL de diclorometano. Em temperatura ambiente, uma solução de 22,95 g de N-(2,2-dimetóxi-etil)-N-(4-fluoro-benzil)-4-metil-benzenossulfonamida (2) em 150 ml de diclorometano foi adicionada. A agitação foi continuada em temperatura ambiente durante a noite, a solução foi derramada em gelo, a camada orgânica foi separada, a fase aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram extraídas em seguida duas vezes com bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio,

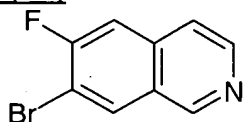
evaporada até secar e o produto cru obtido (8,75g) é purificado por cromatografia de sílica gel para produzir 2,74 g de composto (23). $R_t = 0,30$ min (Método C). Massa detectada: 148,1 ($M+H^+$).

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



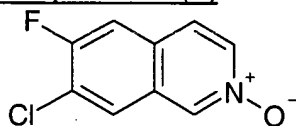
- 5 O composto título foi preparado pela mesma seqüência de reação como empregado para a síntese de 6-fluoro-isoquinolina a partir de 3-cloro-4-fluoro-benzaldeído, (3). $R_t = 0,77$ min (Método A). Massa detectada: 182,1/184,1 ($M+H^+$).

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

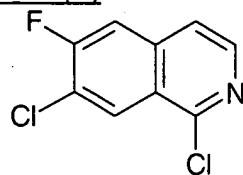


- 10 O composto título foi preparado pela mesma seqüência de reação como empregado para a síntese de 6-fluoro-isoquinolina a partir de 3-bromo-4-fluoro-benzaldeído, (3). $R_t = 0,91$ min (Método B). Massa detectada: 226,0 / 228,0 ($M+H^+$).

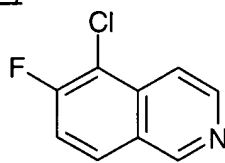
2-Óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5)



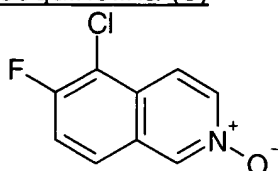
- 15 25 g (137,7 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (4) foram dissolvidos em 500 ml de diclorometano. Em temperatura ambiente 50,9 g (206,5 mmol) de ácido m-cloro perbenzóico (70%) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente até que conversão completa fosse alcançada. Para preparação, o precipitado foi filtrado e lavado com diclorometano. O filtrado foi lavado duas vezes com solução de bicarbonato de sódio. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas foram secadas com sulfato de magnésio e evaporadas. O material sólido desse modo obtido (18,4 g) foi empregado sem outra purificação. $R_t = 0,87$ min (Método C). Massa detectada: 198,1/200,1 ($M+H^+$).
- 20
- 25

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

- 2,6 g (12,0 mmol) de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5) foram aquecidos em 40 ml de POCl_3 até refluxo durante 4 h. Depois que a mistura arrefeceu em temperatura ambiente, foi derramada sobre gelo. A solução aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de magnésio e evaporadas para produzir 2,91 g do composto título que foi empregado sem outra purificação. $R_t = 2,34$ min (Método A). Massa detectada: 216,0/218,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

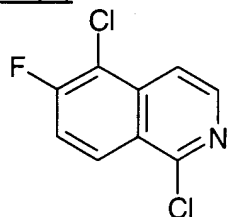
5-Cloro-6-fluoro-isoquinolina (7)

- 7,0 g (38,1 mmol) de 6-fluoroisoquinolina (3) foram dissolvidos em 60 mL de ácido sulfúrico concentrado. A $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10,18 g de N-cloro sucinimida foram adicionados. Depois de 1 h, mais 5,2 g de N-cloro sucinimida foram adicionados e a solução foi aquecida a $50\text{ }^\circ\text{C}$. Mais duas porções de 5,2 g N-cloro sucinimida foram adicionadas sucessivamente e a agitação foi continuado a $50\text{ }^\circ\text{C}$ até que a reação estivesse completa. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, derramada sobre gelo e ajustada em pH 10 por adição de hidróxido de sódio. O precipitado foi filtrado, dissolvido em diclorometano e lavado com hidróxido de sódio aquoso. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, evaporada e o produto cru foi purificado por HPLC preparativa para produzir 4,04 g de 5-cloro-6-fluoro-isoquinolina (7) como trifluoroacetato. $R_t = 0,97$ min (Método A). Massa detectada: 182,0/184,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

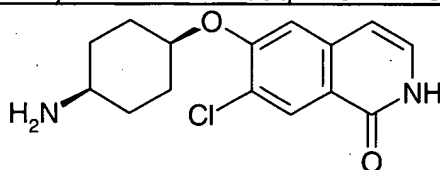
A partir de trifluoroacetato de 5-cloro-6-fluoro-isoquinolina (7), o composto título foi obtido seguindo o método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5). $R_t = 0,90$ min (Método C). Massa detectada: 198,1/200,1 ($M+H^+$).

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



2-Óxido de 5-cloro-6-fluoro-isoquinolina (8) foi convertido ao composto título seguindo o protocolo descrito para a síntese de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6). O produto cru foi purificado por cromatografia de sílica gel (heptano/ acetato de etila 4:1). $R_t = 1,70$ min (Método C). Massa detectada: 216,0/218,0 ($M+H^+$).

10 6-(Cis-4-amino-cicloexilóxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (10)



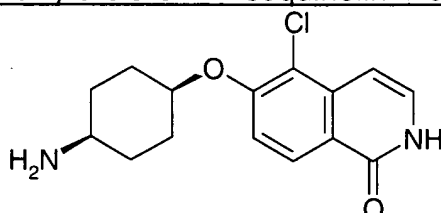
2,19 g (10,2 mmol) de éster de terc-butila de ácido cis-(4-hidróxi-cicloexil)-carbâmico foram dissolvidos em 20 ml de dimetil acetamida. Sob atmosfera de argônio, 814 mg (20,4 mmol) de hidreto de sódio (60%) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Depois de 30 min, uma solução de 2,0 g (9,26 mmol) de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6) em 5 ml de dimetil acetamida foi adicionada e a agitação foi continuada em temperatura ambiente. Depois de 1 h, 2,0 g (18,5 mmol) de álcool de benzila e 740 mg (18,5 mmol) de hidreto de sódio (60%) foram adicionados.

20 A reação foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente e 30 minutos a 80 °C para alcançar a conversão completa. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi apreendido em diclorometano e lavado duas vezes com água. Depois de secar em sulfato de magnésio, a camada orgânica foi evaporada, para fornecer 4,44 g do intermediário cru éster de terc-butila de ácido cis-[4-(1-benziloxi-7-cloro-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-carbâmico. O intermediário

25

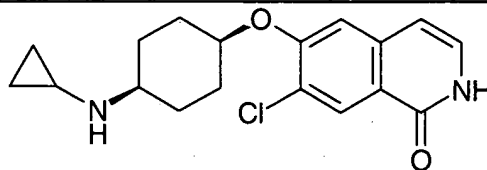
foi dissolvido em metanol e tratado com 2 N de HCl em temperatura ambiente. Depois de agitar durante 2 d, a mistura de reação foi ajustada em pH alcalino por adição de hidróxido de sódio. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi agitado em etanol. Filtração e evaporação do filtrado produziram um material sólido que foi purificado por HPLC preparativa. O trifluoroacetato obtido foi dissolvido em 2 N de HCl. Liofilização final produziu 433 mg do composto título como hidrocloreto. $R_t = 0,89$ min (Método B). Massa detectada: 293,2/295,2 ($M+H^+$).

6-(Cis-4-amino-cicloexilóxi)-5-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (11)



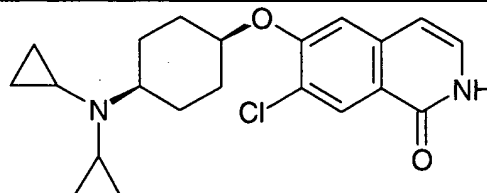
A partir de éster de terc-butila de ácido cis-(4-hidróxi-cicloexil)-carbâmico e 1,5-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (9), o composto título foi preparado como hidrocloreto que segue a rotina descrita para hidrocloreto de 6-(cis-4-amino-cicloexilóxi)-7-cloro-isoquinolin-1-ol (10). $R_t = 1,04$ min (Método B). Massa detectada: 293,1/295,1 ($M+H^+$).

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



e

7-cloro-6-(cis-4-diciclopropilamino-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (13)



100 mg (0,3 mmol) de um hidrocloreto de 6-(cis-4-amino-cicloexilóxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (10) foram dissolvidos em 10 ml de metanol. 54,5 mg (0,54 mmol) de trietilamina foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Peneiras molecu-

lares recentemente secas, 159,3 mg (2,66 mmol) de ácido acético, 104,6 mg (0,6 mmol) de (1-etóxi-ciclopropóxi) trimetil silano e 56,5 mg (0,9 mmol) de cianoboroidreto de sódio foram adicionados e a mistura de reação foi reflu-

5 ram adicionados, seguidos por 2 equivalentes de cianoboroidreto de sódio. A mistura foi permitida repousar em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em di-

10 clorometano, lavado duas vezes com 2 N de NaOH e água e secado em sul-

fato de magnésio. Depois da evaporação do solvente e purificação por HPLC preparativa, 4,5 mg de 7-cloro-6-(cis-4-ciclopropilamino-cicloexilóxi)-

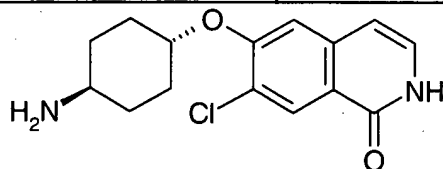
isoquinolin-1-ol (12) como trifluoroacetato e 16 mg de 7-cloro-6-(cis-4-

diciclopropilamino-cicloexilóxi)-isoquinolin-1-ol (13) como trifluoroacetato fo-

ram obtidos. R_t (12) = 1,05 min (Método A). Massa detectada: 333,2/335,2 ($M+H^+$). R_t (13) = 1,15 min (Método B). Massa detectada: 373,1/375,1 ($M+H^+$).

15

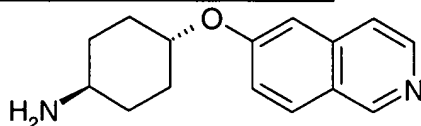
6-(Trans-4-amino-cicloexilóxi)-7-cloro-isoquinolin-1-ol (14)



A partir de éster de terc-butila de ácido trans-(4-hidróxi-cicloexil)-carbâmico e 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6), o composto título foi prepa-

20 rado como hidrocloreto seguindo a rotina descrita para hidrocloreto de 6-(cis-4-amino-cicloexilóxi)-7-cloro-isoquinolin-1-ol (10). R_t = 1,08 min (Método B). Massa detectada: 293,2/295,2 ($M+H^+$).

Trans-4-(Isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexilamina (15)

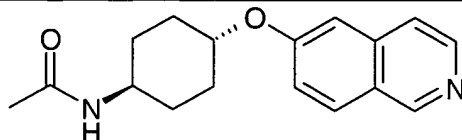


6,1 g (53 mmol) de 4-amino-cicloexanol foram dissolvidos em 50 ml de dimetil acetamida e 4,24 g (106 mmol) de hidreto de sódio (60%) fo-

25 ram adicionados em temperatura ambiente. Depois que a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos sob argônio, uma solução de 6,49 g (35,3 mmol) de hidrocloreto de 6-fluoro-isoquinolina foi adicionada e a mistura foi

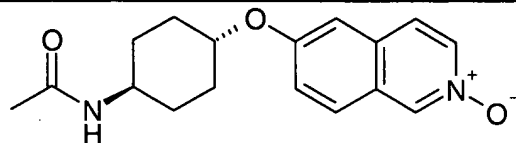
- agitada em temperatura ambiente durante a noite. Para preparação, o solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado duas vezes com água. A camada orgânica foi separada, secada com sulfato de magnésio e evaporada para produzir 8,64 g do produto cru que foi empregado sem outra purificação. $R_t = 0,77$ min (Método B). Massa detectada: 243,1 ($M+H^+$).

Trans-N-[4-(Isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (16)

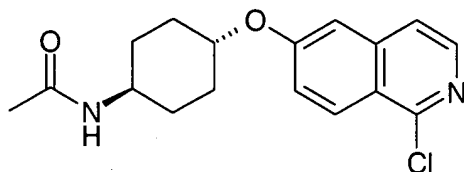


- 8,4 g (34,7 mmol) de 4-(isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexilamina (15) foram dissolvidos em 100 ml de diclorometano/piridina (4:1). A 0 °C uma solução de 3,27 g (41,6 mmol) de cloreto de acetila em 10 ml de diclorometano foi adicionada e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Depois de 2 h, a solução foi diluída com diclorometano e lavada duas vezes com solução de bicarbonato de sódio saturada. Depois de lavar duas vezes com 2 N de HCl, o produto foi transferido à fase aquosa. As camadas de HCl foram ajustadas em pH alcalino por adição de NaOH sólido e extraídas três vezes com diclorometano. A secagem das camadas orgânicas com sulfato de magnésio e evaporação do solvente produziu 7,69 g do produto cru. Depois da cromatografia de sílica gel, 4,48 g do composto título foram isolados. $R_t = 0,87$ min (Método A). Massa detectada: 285,2 ($M+H^+$).

- 20 trans-N-[4-(2-Oxi-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (17)

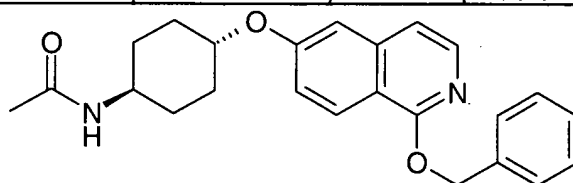


- A partir de N-[4-(isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (16) o composto título foi obtido seguindo o método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5). $R_t = 1,01$ min (Método A). Massa detectada: 301,2 ($M+H^+$).
- 25 trans-N-[4-(1-cloro-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (18)



N-[4-(2-Oxi-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (17) foi convertido para o composto título seguindo o protocolo descrito para 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6). O produto cru foi purificado por HPLC preparativa. $R_t = 1,49$ min (Método B). Massa detectada: 319,1/321,1 ($M+H^+$).

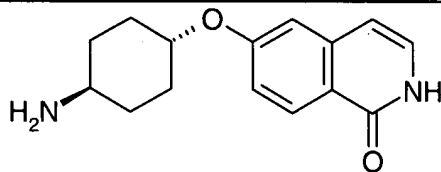
5 *trans*-N-[4-(1-Benziloxi-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (19)



975 mg (3,06 mmol) de N-[4-(1-cloro-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (18) foram dissolvidos em 20 ml de dimetil acetamida e 992 mg (9,17 mmol) de álcool benzílico foram adicionados. Depois de adição de 367 mg (9,17 mmol) de hidreto de sódio (60%), a mistura de reação foi agitada durante 3 h em temperatura ambiente e durante 1 h a 80 °C. Em seguida, o solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado três vezes com água. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio e evaporada. Purificação final por HPLC preparativa produziu 680 mg do composto título. $R_t = 1,75$ min (Método B). Massa detectada: 391,2 ($M+H^+$).

15

trans-6-(4-amino-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (20)

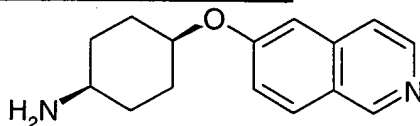


680 mg (1,74 mmol) de N-[4-(1-benziloxi-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (19) foram aquecidos em 2 N de HCl em um autoclave a 120 °C até que a conversão completa fosse alcançada. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo é purificado por HPLC preparativa. As frações de produto foram evaporadas e dissolvidas em 2 N de HCl. Depois da liofilização, 182 mg do composto título podem ser obtidos como hidrocloreto. $R_t =$

20

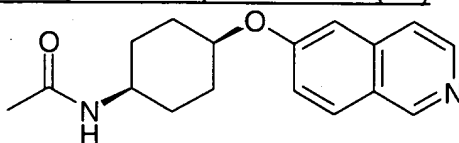
0,97 min (Método B). Massa detectada: 259,2 ($M+H^+$).

cis-4-(Isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexilamina (21)



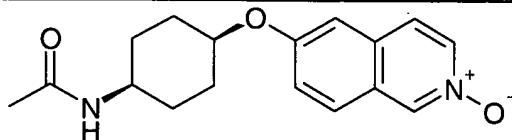
A partir de hidrocloreto de 6-fluoro-isoquinolina e cis-4-amino-cicloexanol, o composto título foi preparado seguindo o protocolo descrito para o composto (15). $R_t = 0,64$ min (Método B). Massa detectada: 243,2 ($M+H^+$).

cis-N-[4-(Isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (22)



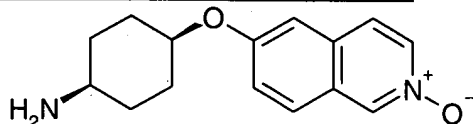
A partir de cis-4-(isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexilamina (21), o composto título foi preparado seguindo o protocolo descrito para o composto (16). $R_t = 0,90$ min (Método B). Massa detectada: 285,1 ($M+H^+$).

cis-N-[4-(2-Oxi-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (23)



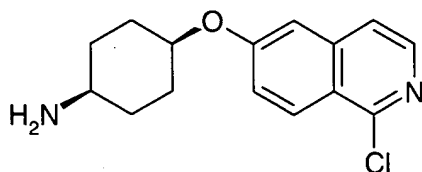
A partir de cis-N-[4-(isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (22), o composto título foi obtido seguindo o método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5). $R_t = 0,80$ min (Método C). Massa detectada: 301,2 ($M+H^+$).

cis-4-(2-Oxi-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexilamina (24)



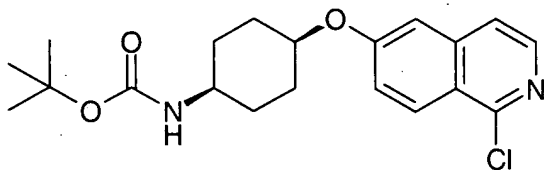
2,43 g (8,1 mmol) de cis-N-[4-(2-oxi-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (23) foram refluxadas em 50 ml de 2 N de HCl durante 16 h. A evaporação do solvente produziu 2,46 g do composto título (produto cru) como sal de HCl. $R_t = 0,59$ min (Método C). Massa detectada: 517,3; 259,2; 130,2 [$2(M+H^+)$, ($M+H^+$), $1/2(M+H^+)$].

cis-4-(1-cloro-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexilamina (25)



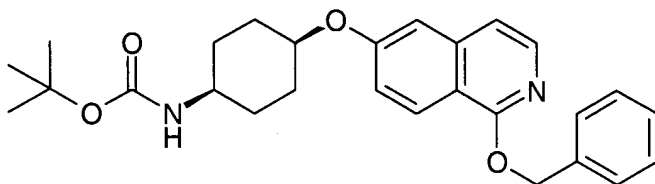
2,46 g de *cis*-4-(2-óxi-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexilamina (24, produto cru) foram aquecidos a 100 °C em 20 ml de POCl₃. Depois de 1 h, a mistura é resfriada em temperatura ambiente e derramada sobre gelo. A solução aquosa é trazida para um pH alcalino por adição de hidróxido de sódio de adição e extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de magnésio e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir 1,14 g do composto título como produto cru que foi empregado sem outra purificação. $R_t = 0,90$ min (Método C). Massa detectada: 277,1/279,2 ($M+H^+$).

10 Éster de terc-butila de ácido *cis*-[4-(1-Cloro-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-carbâmico (26)



1,14 g de *cis*-4-(1-cloro-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexilamina (25, produto cru) foi dissolvido em 20 ml de diclorometano. A 0 °C uma solução de 1,17 g (5,35 mmol) de di-terc-butil dicarbonato em 5 ml de diclorometano foi adicionada e a solução foi agitada em temperatura ambiente. Depois de 1 h, a solução foi lavada com água, secada e evaporada, para produzir 1,65 g do composto título que foi empregado sem outra purificação. $R_t = 1,77$ min (Método C). Massa detectada: 377,1/379,1 ($M+H^+$).

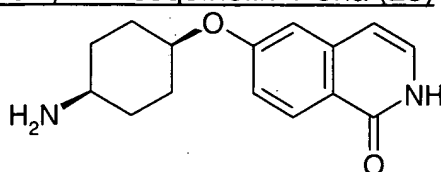
20 Éster de terc-butila de ácido *cis*-[4-(1-Benziloxi-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-carbâmico (27)



A partir de éster de terc-butila de ácido *cis*-[4-(1-cloro-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-carbâmico (26, produto cru) o composto título foi

preparado seguindo o protocolo descrito para trans-N-[4-(1-benziloxi-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-acetamida (19). Cromatografia final em uma H-PLC preparativa produziu uma mistura do produto desejado e o derivado parcialmente desprotegido tendo um grupo amino livre. $R_t = 2,01$ min (Método C). Massa detectada: 449,2 ($M+H^+$).

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



O composto título foi preparado agitando-se éster de terc-butila de ácido cis-[4-(1-cloro-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexil]-carbâmico (27) em temperatura ambiente em metanol/2 N de HCl (1:1). Depois da conversão completa, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa. O trifluoroacetato obtido foi convertido ao hidrocloreto correspondente dissolvendo-se o composto em 2 N de HCl e evaporação do solvente. Depois de dissolver o resíduo em água e liofilização, o produto desejado (sal de HCl) foi isolado como um sólido incolor. $R_t = 0,75$ min (Método B). Massa detectada: 259,2 ($M+H^+$).

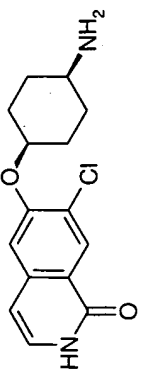
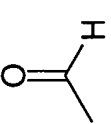
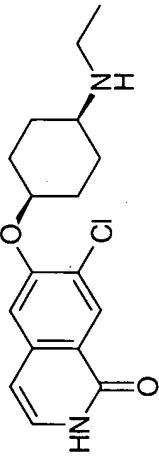
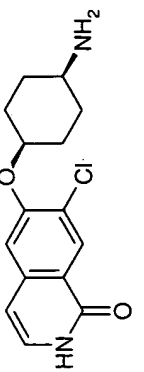
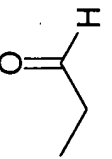
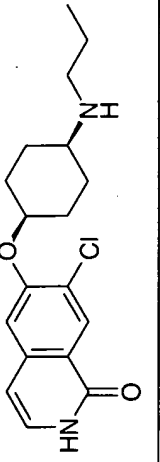
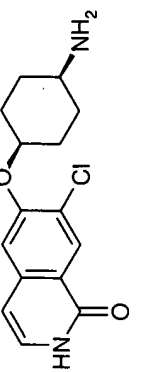
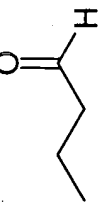
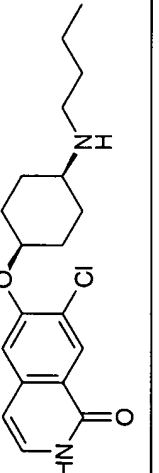
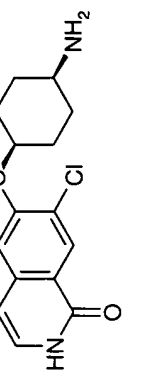
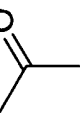
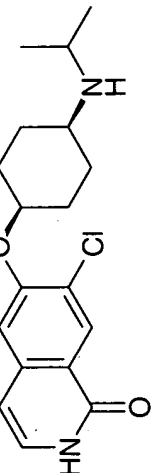
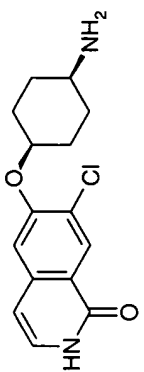
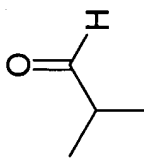
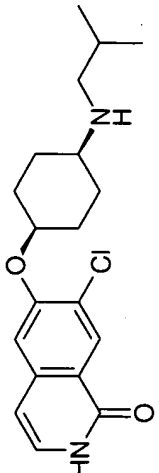
Procedimento geral A para a reação de aminação redutiva:

0,243 mmol do bloco de construção de amina (hidrocloreto), 0,243 mmol do aldeído e 0,365 mmol de trietilamina foi agitado em 3 ml de $HC(OMe)_3$ durante 1 h em temperatura ambiente. A mistura é resfriada a -10 °C, 1,75 ml de uma solução de DMF recentemente preparada contendo 1,215 mmol de $NaHB(OAc)_3$ e 1,215 mmol de HOAc são adicionados. A agitação é continuado a -10 °C durante 30 min, a mistura é, em seguida, permitida aquecer em temperatura ambiente e deixada em temperatura ambiente durante noite. 0,5 ml de água foi adicionado e a mistura foi evaporada, dissolvida em DMF e produtos mono e bis-aquilados, se obtidos, foram purificados por HPLC preparativa. Os produtos purificados foram dissolvidos em 1 ml de HCl em isopropanol (5-6M) e deixados durante noite em RT (cliva grupos éster tBu/ BOC de alguns dos produtos). 2 ml de água foram adicionados e a solução é secada por congelamento para produzir os hidrocloreto

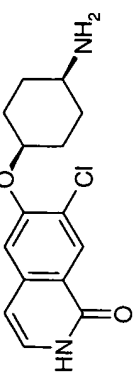
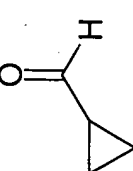
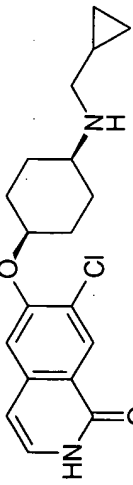
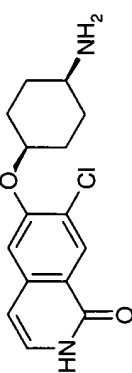
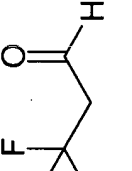
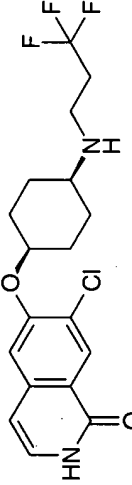
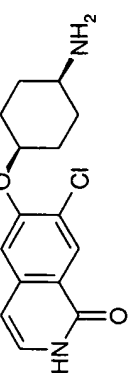
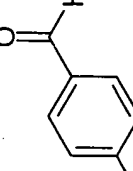
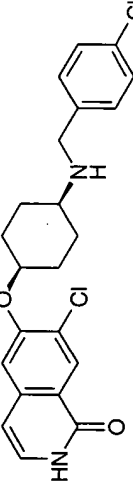
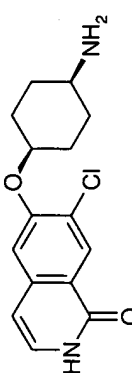
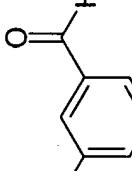
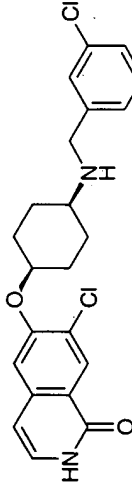
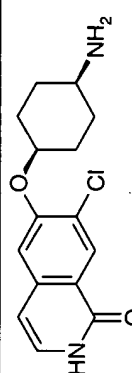
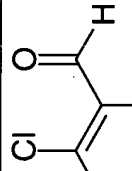
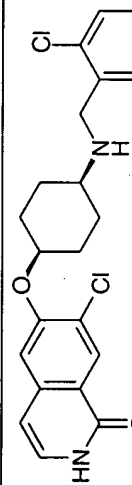
dos produtos.

De acordo com este procedimento, os produtos seguintes foram obtidos como hidrocloreto da amina mencionada e componente de carbonila (Tabela 1)

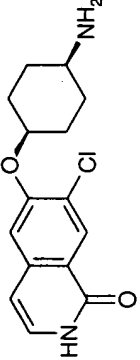
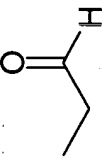
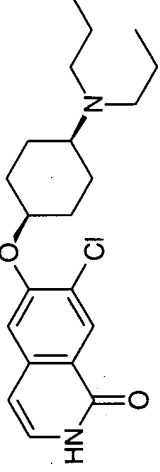
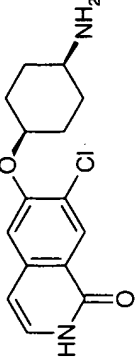
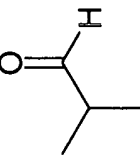
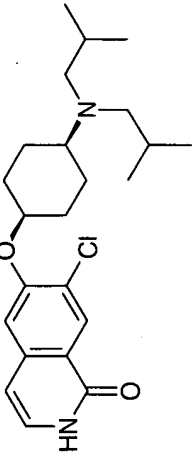
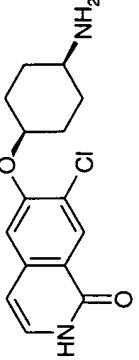
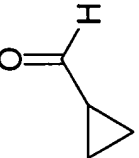
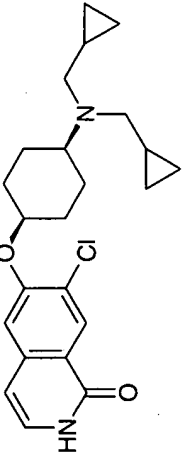
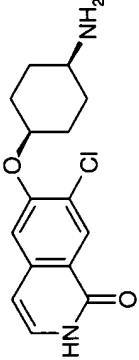
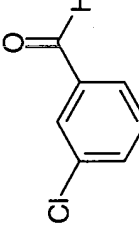
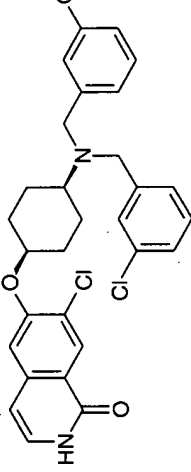
Tabela 1:

Exemplo	Amina	Aldeído/cetona	Produto	[M+H ⁺]	R _f /[min]	Método
29				321.2	0.99	A
30				335.2	1.08	A
31				349.2	1.18	A
32				335.2	1.07	A
33				349.2	1.16	A

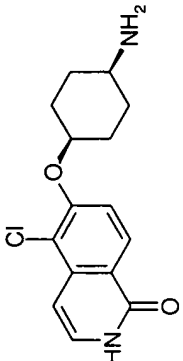
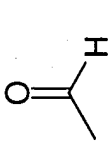
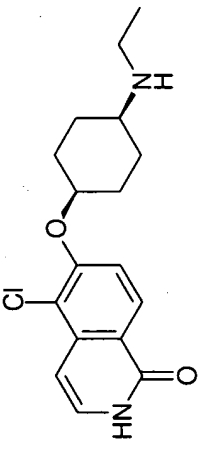
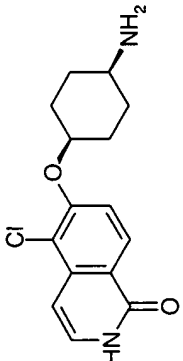
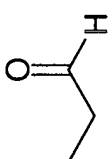
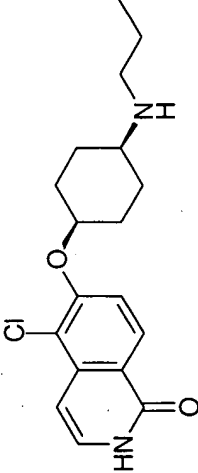
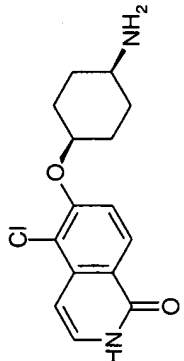
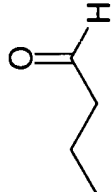
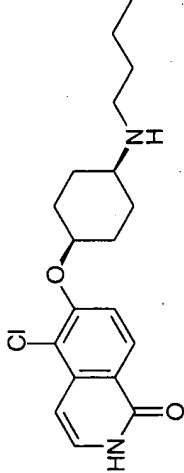
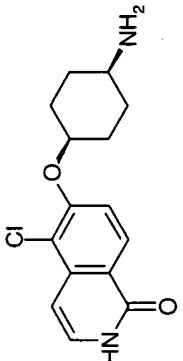
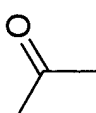
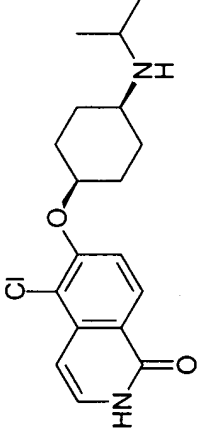
Continuação

Exemplo	Amina	Aldeído/cetona	Produto	[M+H ⁺]	Rt/[min]	Método
4				347.2	1.11	A
35				389.1	1.17	A
36				417.1	1.25	B
37				417.1	1.25	B
38				417.1	1.29	B

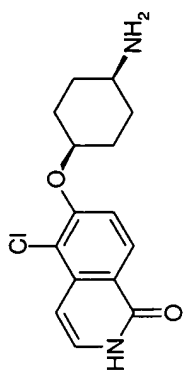
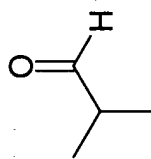
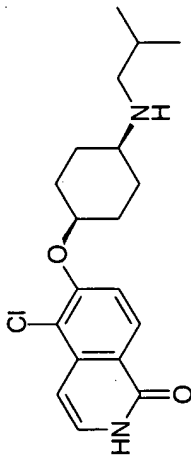
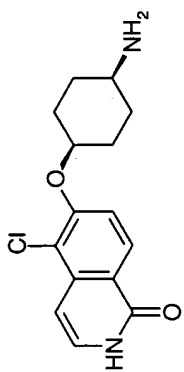
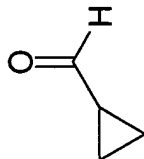
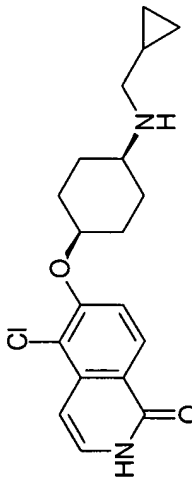
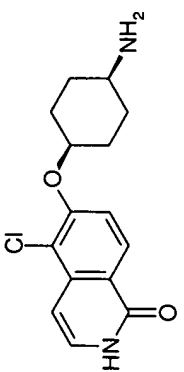
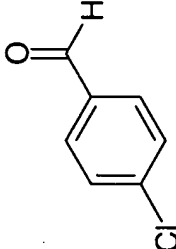
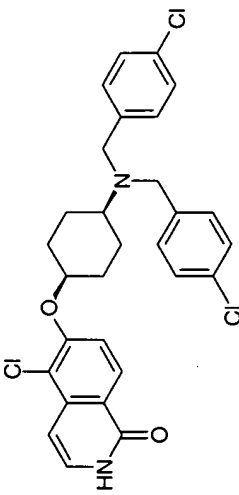
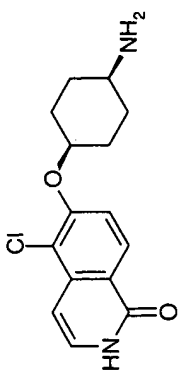
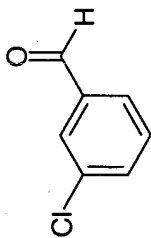
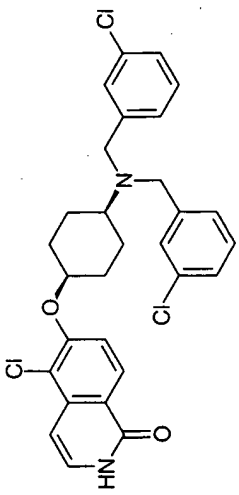
Continuação

Exemplo	Amina	Aldeído/cetona	Produto	[M+H ⁺]	Rt/[min]	Método
39				377.2	1.26	A
40				405.2	1.40	A
41				401.2	1.28	A
42				541.1	1.84	A

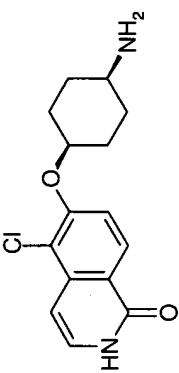
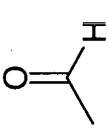
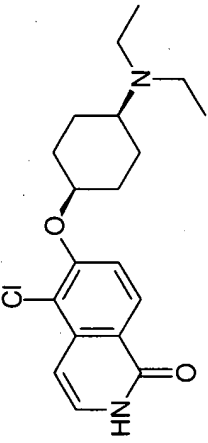
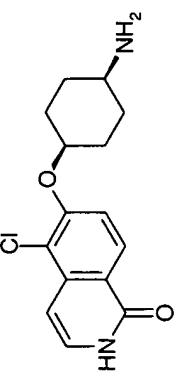
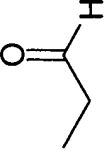
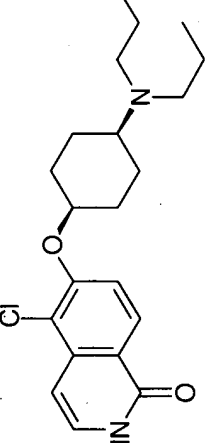
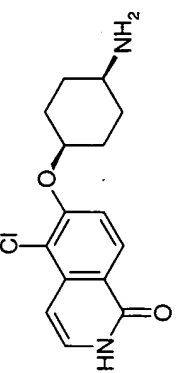
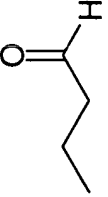
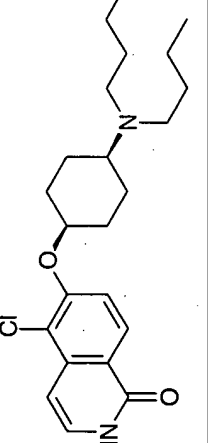
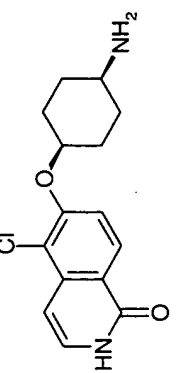
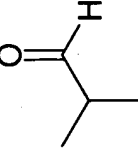
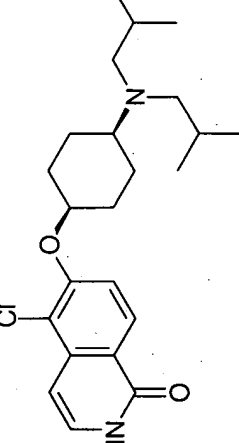
Continuação

Exemplo	Amina	Aldeído/cetona	Produto	[M+H ⁺]	Rt/[min]	Método
43				321.2	1.01	A
44				335.2	1.06	B
45				349.2	1.15	B
46				335.2	1.08	B

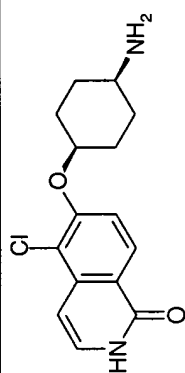
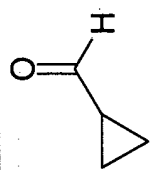
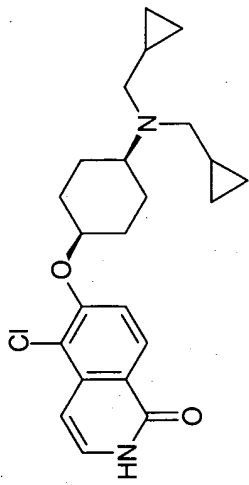
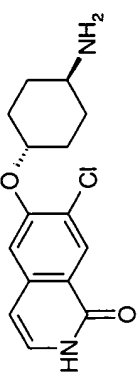
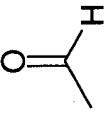
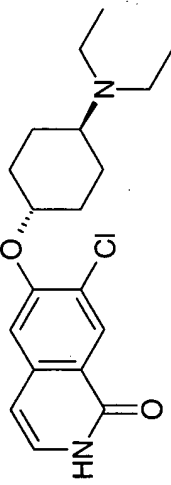
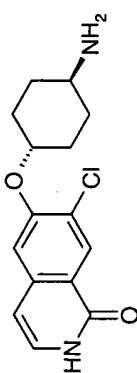
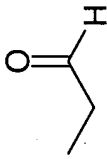
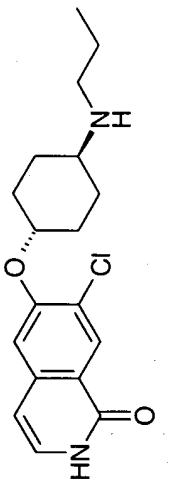
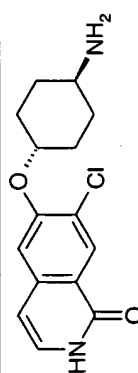
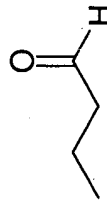
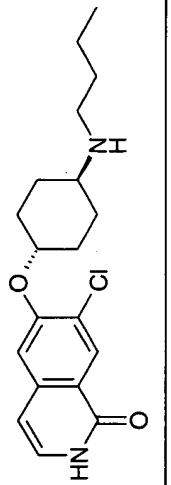
Continuação

Exemplo	Amina	Aldeído/cetona	Produto	[M+H ⁺]	Rt/[min]	Método
47				349.2	1.15	B
48				347.2	1.05	B
49				541.1	1.83	A
50				541.1	1.88	A

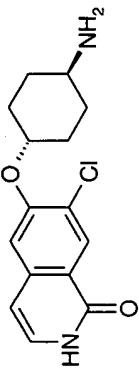
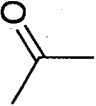
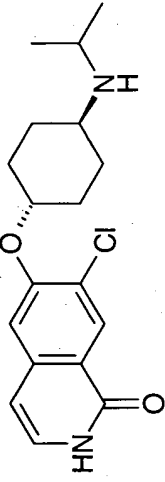
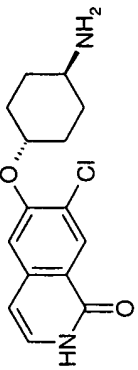
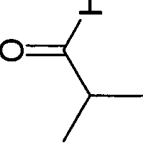
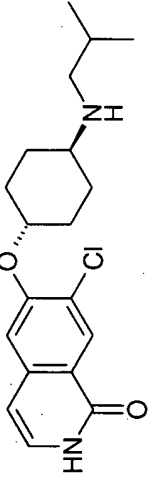
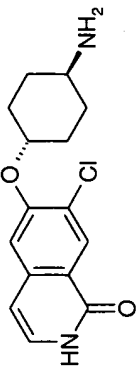
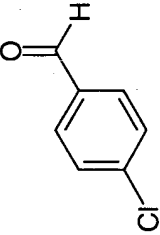
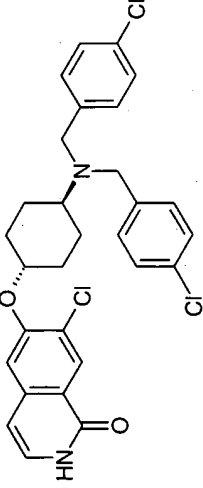
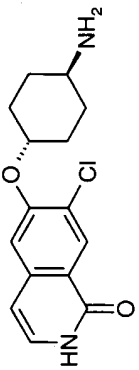
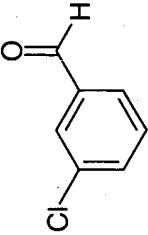
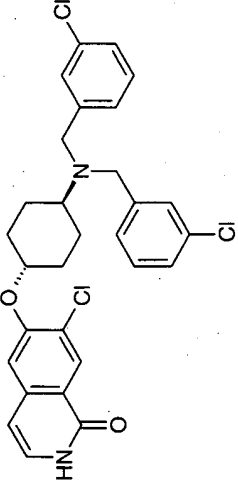
Continuação

Exemplo	Amina	Aldeído/cetona	Produto	[M+H ⁺]	Rt/[min]	Método
51				349.1	1.10	A
52				377.2	1.27	A
53				405.2	1.47	A
54				405.2	1.45	A

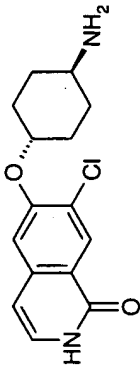
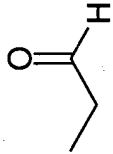
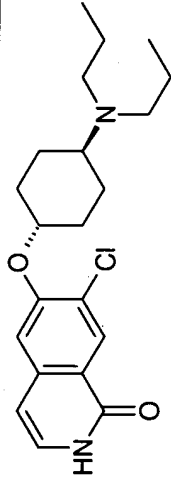
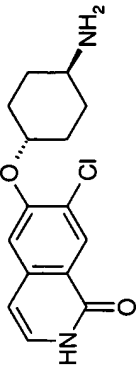
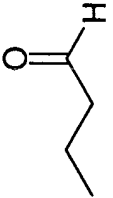
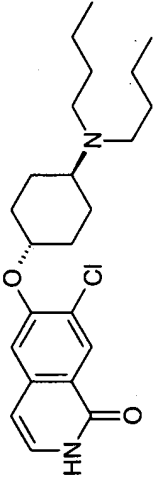
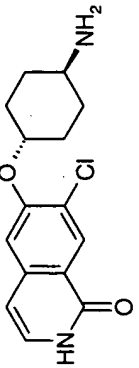
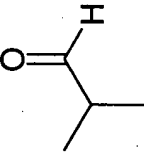
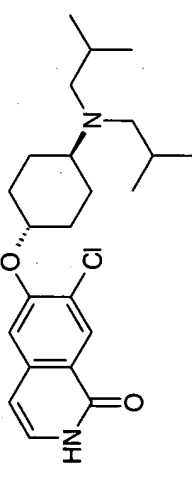
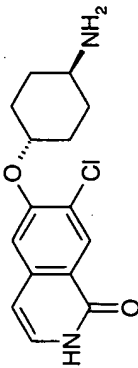
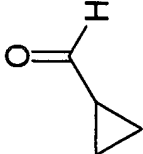
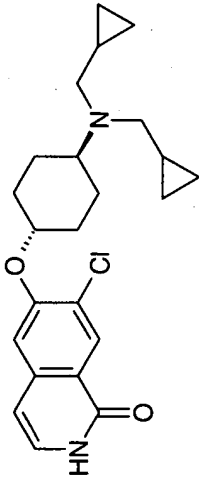
Continuação

Exemplo	Amina	Aldeído/cetona	Produto	[M+H ⁺]	Rt/[min]	Método
55				401.2	1.31	A
56				349.2	1.10	B
57				335.2	1.12	A
58				349.2	1.24	B

Continuação

Exemplo	Amina	Aldeído/cetona	Produto	[M+H ⁺]	R _t /[min]	Método
59				335.2	1.11	B
60				349.2	1.22	B
61				541.1	1.86	A
62				541.1	1.89	A

Continuação

Exemplo	Amina	Aldeído/cetona	Produto	[M+H ⁺]	Rt/[min]	Método
63				377.2	1.28	A
64				405.2	1.50	A
65				405.2	1.40	A
66				401.2	1.30	A

Procedimento geral B para a reação de aminação redutiva:

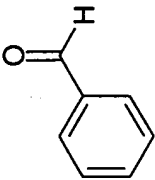
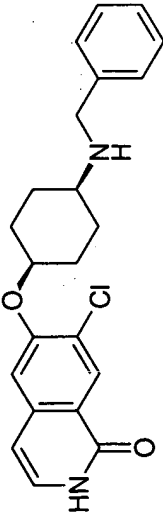
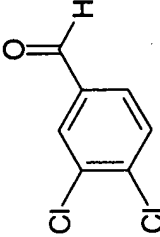
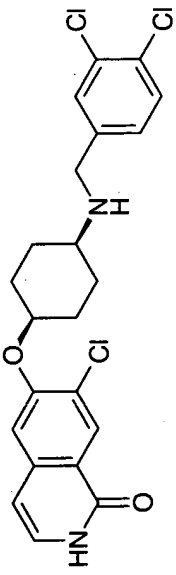
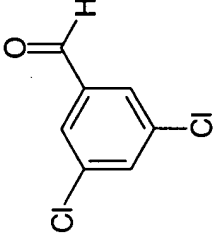
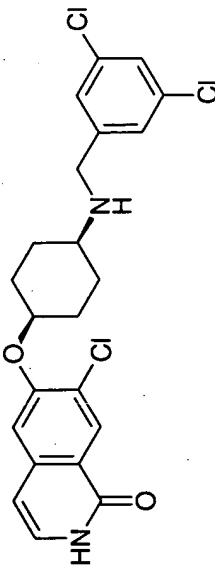
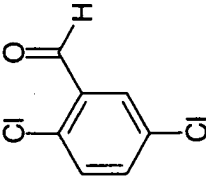
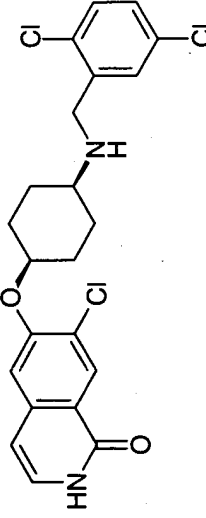
150 mg (0,46 mmol) de hidrocloreto de 6-cis-(4-amino-cicloexilóxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (10) foram dissolvidos em 10 ml de metanol. Depois da adição de peneiras moleculares 4 A, 92,3 mg (0,57 mmol) de trietilamina, 273.8 mg (4,56 mmol) de ácido acético e 0,57 mmol do aldeído correspondente, uma solução de 86,0 mg (1,37 mmol) de hidreto de cianoboro de sódio é adicionada em gotas e a mistura é agitada em temperatura ambiente até que a conversão completa seja alcançada. Em alguns casos foi necessário aquecer a mistura a 70 °C para alcançar a conversão completa. Para o isolamento dos produtos, a solução foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com 1 N de NaOH e solução de cloreto de sódio saturada, seco com sulfato de magnésio e evaporado. Os produtos mono ou bis alquilados, se obtidos, foram purificados por HPLC preparativa ou precipitados a partir de HCl metanólico.

Os trifluoroacetatos obtidos foram agitados em 2 N de HCl/Metanol, evaporados, dissolvidos em água e congelados secos para produzir os produtos desejados como hidrocloreto.

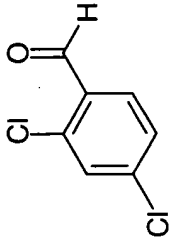
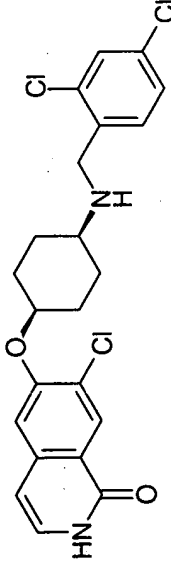
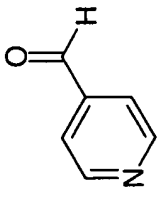
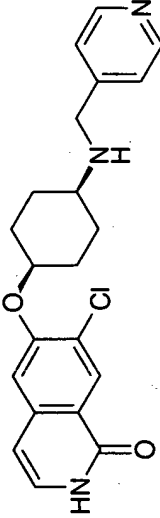
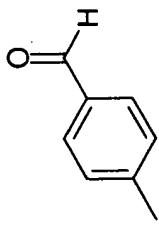
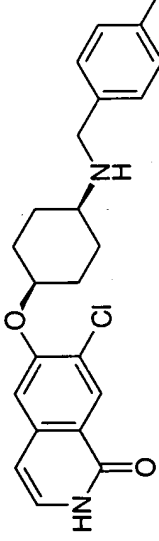
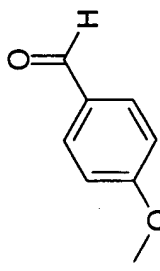
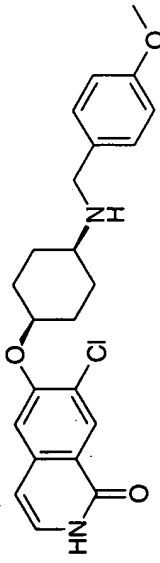
Produtos Boc-protetidos foram desprotegidos durante a evaporação das frações do produto de HPLC que continha 0,1% de TFA ou durante a agitação subsequente em 2 N de HCl/Metanol.

De acordo com este procedimento, os produtos seguintes foram obtidos como hidrocloreto de amina (10) e o aldeído mencionado (Tabela 2)

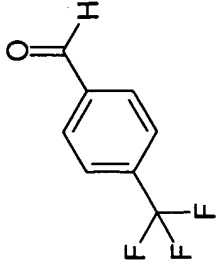
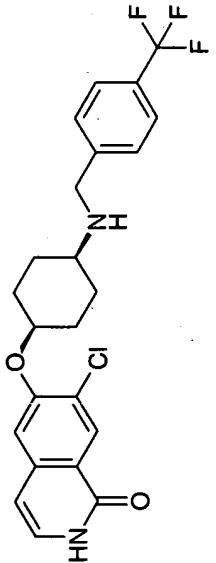
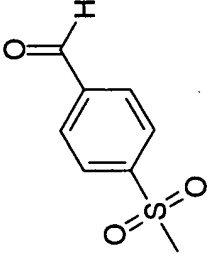
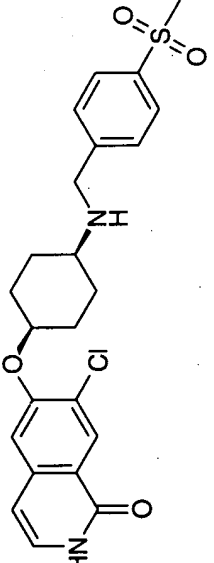
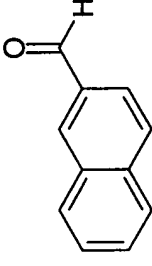
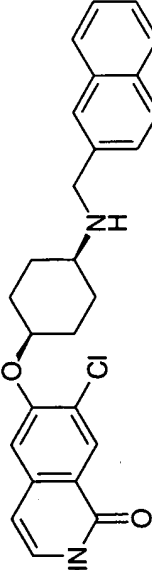
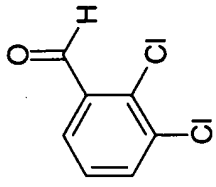
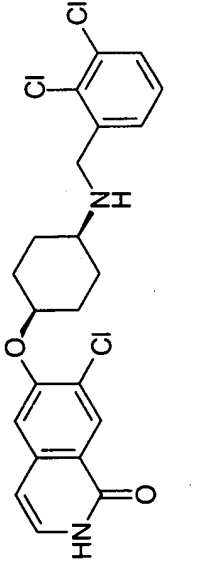
Tabela 2:

Exemplo	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	R _f [min]	Método
67			383.2	1.12	B
68			451.1	1.30	B
69			451.1	1.33	B
70			451.1	1.28	B

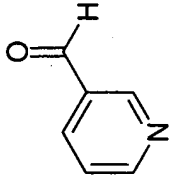
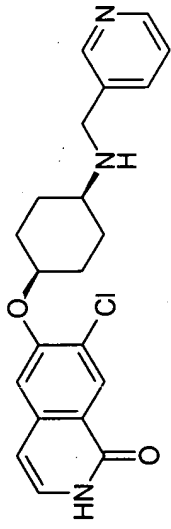
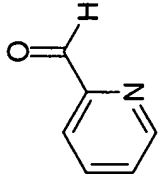
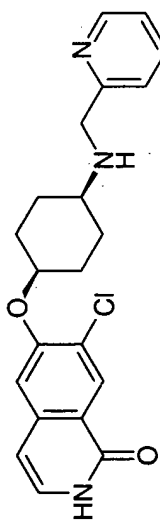
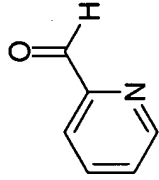
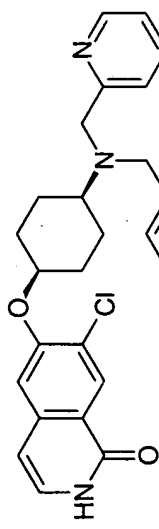
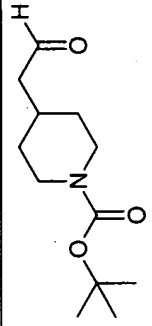
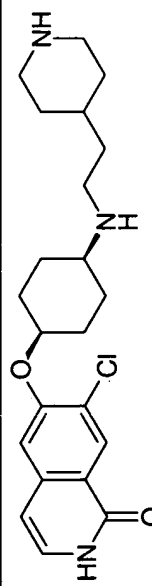
Continuação

Exemplo	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	Rt/ [min]	Método
71			451.1	1.30	B
72			384.2	0.85	B
73			397.2	1.23	B
74			413.2	1.18	B

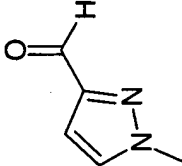
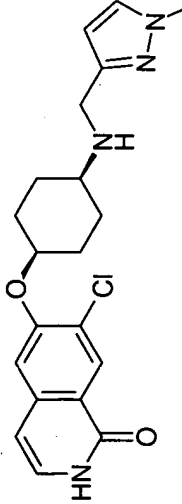
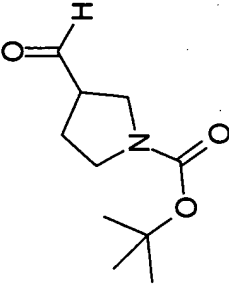
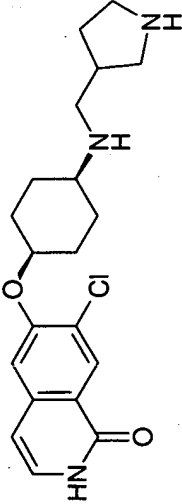
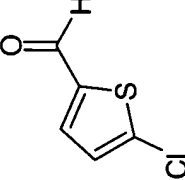
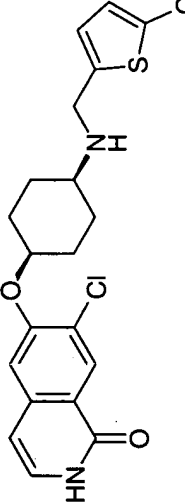
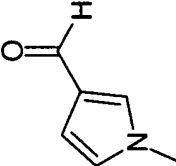
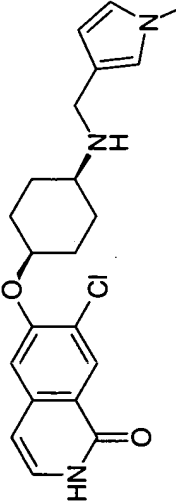
Continuação

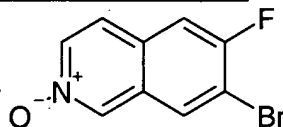
Exemplo	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
75			451.1	1.30	B
76			461.1	1.09	B
77			433.2	1.36	B
78			451.1	1.33	B

Continuação

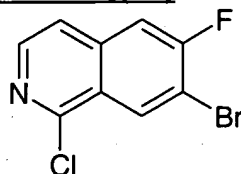
Exemplo	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
79			384.2	0.87	B
80			384.2	1.10	B
81			475.5	0.98	C
82			404.2	0.88	B

Continuação

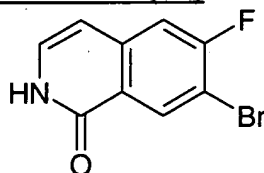
Exemplo	Aldeído	Produto	[M+H+]	Rt/ [min]	Método
83			387.2	0.97	B
84			376.2	0.84	B
85			423.1	1.21	B
86			386.2	1.11	B

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

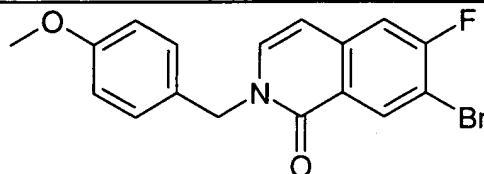
A partir de (92) o composto título foi preparado seguindo o método descrito para 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (5). $R_t = 0,93$ min (Método C). Massa detectada: 242,2/244,2 ($M+H^+$).

5 7-Bromo-1-cloro-6-fluoro-isoquinolina (94)

A partir de 2-óxido de 7-bromo-6-fluoro-isoquinolina (93) o produto desejado foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito para 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6). $R_t = 1,70$ min (Método C). Massa detectada: 260,0/262,0 ($M+H^+$).

10 7-Bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (95)

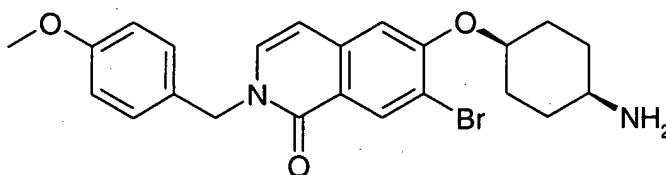
12,9 g (49,5 mmol) de 7-bromo-1-cloro-6-fluoro-isoquinolina (94) foi dissolvido em 250 ml de ácido acético. Depois da adição de 38,7 g (0,5 mol) de acetato de amônio, a solução é agitada a 100 °C. Depois de 3 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi derramado em água. O precipitado é filtrado e secado para produzir 9,91 g (83%) do composto título. $R_t = 1,15$ min (Método C). Massa detectada: 242,2/244,1 ($M+H^+$).

7-Bromo-6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (96)

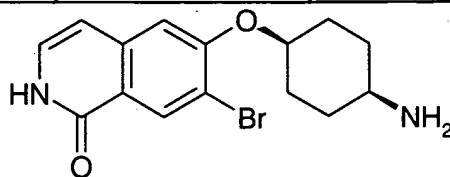
9,66 g (39.9 mmol) de 7-Bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (95) foram dissolvidos em 180 ml de dimetil acetamida e 1,92 g (48.0 mmol)

de hidreto de sódio (60%) foi adicionado. Depois de 1 h em temperatura ambiente, uma solução de 7,50 g (48,0 mmol) de 4-metóxi benzilcloreto em 25 ml de dimetil acetamida foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente até que conversão completa fosse alcançada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi apreendido em solução de bicarbonato de sódio saturada e extraído três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas foram secadas com sulfato de magnésio e evaporadas para produzir 16,8 g de um óleo escuro como produto cru que foi agitado em metanol. A filtração do precipitado produziu 6,56 g do composto título como um sólido amarelo. O líquido mãe foi evaporado e o resíduo purificado por HPLC preparativa para produzir 2,62 g adicionais do produto desejado. $R_t = 1,71$ min (Método C). Massa detectada: 362,3/364,3 ($M+H^+$).

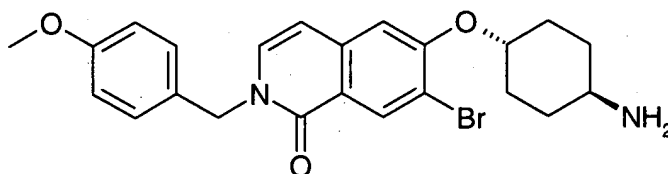
6-cis-(4-amino-cicloexilóxi)-7-bromo-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (97)



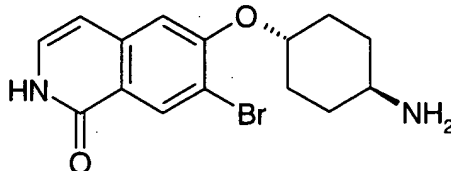
135 mg (0,625 mmol) de éster de terc-butila de ácido cis-(4-hidróxi-cicloexil)-carbâmico foram dissolvidos em 2,5 ml de dimetil acetamida e 30 mg (0,75 mmol) de hidreto de sódio (60%) foram adicionados. Depois de agitar durante 15 minutos em temperatura ambiente, 181 mg (0,5 mmol) de 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (96) foi adicionado e a agitação foi continuada. Para alcançar a conversão completa, mais 30 mg de hidreto de sódio (60%) foram adicionados depois de 3 h. Depois de agitar durante a noite, 2 ml de ácido acético seguidos por 2 ml de 2 N de HCl foram adicionados e a mistura foi agitada a 50 °C até que a desproteção do grupo Boc estivesse completa. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas foram secadas com sulfato de magnésio e evaporadas. Purificação final por HPLC preparativa produziu 83 mg do produto como trifluoroacetato. $R_t = 1,31$ min (Método B). Massa detectada: 457,2/459,2 ($M+H^+$).

6-cis-(4-amino-cicloexilóxi)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (98)

62 mg (0,11 mmol) de um trifluoroacetato (97) foram dissolvidos em 2 ml de TFA e aquecido em um forno de microondas a 140 °C durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 2 N de HCl e lavado duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com 2 N de HCl e as soluções aquosas combinadas foram evaporadas. Os resíduos foram dissolvidos em água e congelados secos. A purificação final por HPLC preparativa produziu 8 mg do produto desejado como trifluoroacetato. $R_t = 0,86$ min (Método B). Massa detectada: 337,1/339,1 ($M+H^+$).

6-trans-(4-amino-cicloexilóxi)-7-bromo-2-(4-metóxi-benzil)-2H-iso-quinolin-1-ona (99)

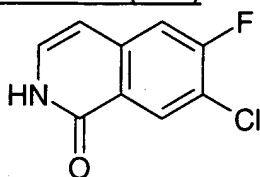
Começando com éster de terc-butila de ácido *trans*-(4-hidróxi-cicloexil)-carbâmico e 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (96), o composto título foi sintetizado seguindo o protocolo descrito para 6-*cis*-(4-amino-cicloexilóxi)-7-bromo-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (97). $R_t = 1,34$ min (Método B). Massa detectada: 457,2/459,2 ($M+H^+$).

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

A partir de 6-*trans*-(4-amino-cicloexilóxi)-7-bromo-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (99), o produto desejado foi preparado pelo método descrito para 6-*cis*-(4-amino-cicloexilóxi)-7-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (98). O composto foi isolado como trifluoroacetato. $R_t = 0,88$ min (Método B).

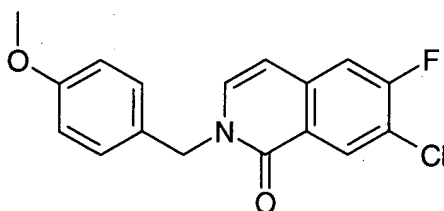
Massa detectada: 337,1/339,1 ($M+H^+$).

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



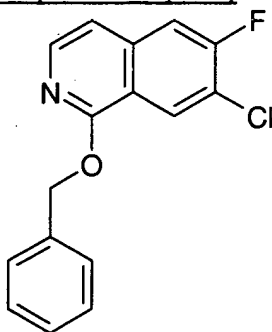
A partir de 1,7-dicloro-6-fluoro-isoquinolina (6), o composto título foi preparado seguindo o protocolo descrito para 7-bromo-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (95). $R_t = 1,11$ min (Método C). Massa detectada: 198,2 ($M+H^+$).

7-Cloro-6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (102)



A partir de 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (101) o composto título foi preparado seguindo o protocolo descrito para 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (96). $R_t = 1,66$ min (Método C). Massa detectada: 318,3 ($M+H^+$).

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



14,74 g (74,6 mmol) de 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (101) foi dissolvido em 150 ml de tolueno. Depois da adição de 30,86 g (111,9 mmol) de carbonato de prata e 15,31 g (89,5 mmol) de brometo de benzila, a mistura foi agitada a 80 °C durante 3 h. Depois de arrefrescer em temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água, secado com sulfato de magnésio e evaporado. Purificação final por HPLC preparati-

va produziu 11,63 g do composto título. $R_t = 2,51$ min (Método B). Massa detectada: 288,1/290,1 ($M+H^+$).

Procedimento geral para a reação do arilcloreto 7-cloro-6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (102) e 1-benziloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (103) com reagentes de grignard sob catálise de $Fe(acac)_3$.


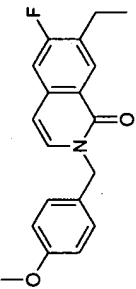

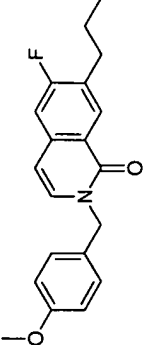

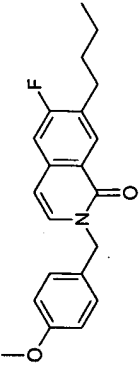
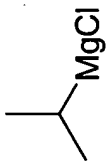
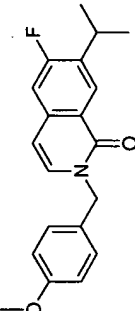

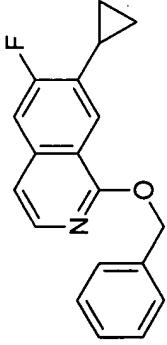
2 mmol do arilcloreto respectivo e 35,3 mg (0,1 mmol) de acetilacetato de ferro(III) foram dissolvidos em 24 ml de THF e 2 ml de NMP foram adicionados. A 0 °C, 2,4 mmol do reagente de grignard foram adicionados por seringa sob argônio e a reação foi agitada a 0 °C durante 10 minutos. Para alcançar a conversão completa, em alguns casos mais 0,6 mmol do reagente de grignard foi adicionado e a agitação foi continuada durante 10 minutos.

No caso dos compostos protegidos por N-PMB, a reação foi extinguida derramando em 1M de HCl. Os análogos protegidos por O-benzila foram extinguidos derramando-se em solução de NH_4Cl saturada.

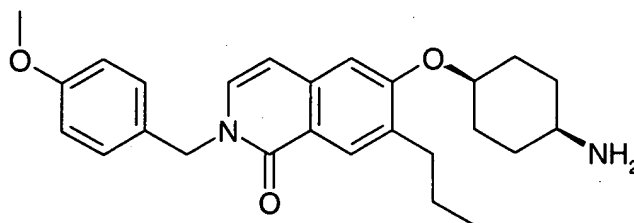
A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação final por HPLC preparativa produziu os derivados 7-alquilados desejados.

De acordo com este procedimento, os produtos seguintes foram obtidos do arilcloreto mencionado e reagente de Grignard (Tabela 3)

Tabela 3

Exemplo	Arilcoreto	Reagente de grignard	Produto	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
104	102			312.4	1.68	C
105	102			326.4	1.81	C
106	102			340.4	1.92	C
107	102			326.4	1.80	C
108	103			294.4	2.09	C

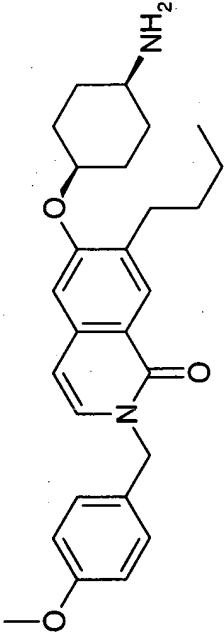
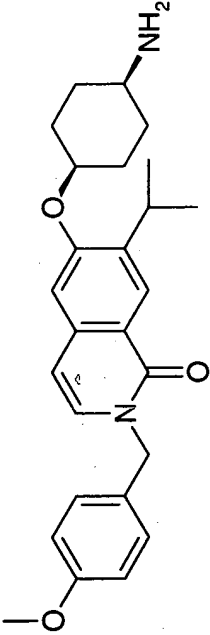
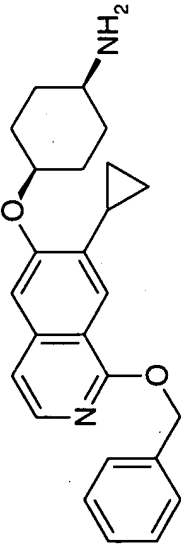
6-cis-(4-amino-cicloexilóxi)-2-(4-metóxi-benzil)-7-propil-2H-isoquinolin-1-ona
(109)



58 mg (0,38 mmol) de hidrocloreto de cis 4-aminocicloexanol foram dissolvidos em 10 ml de dimetil acetamida. Sob argônio, 38 mg (0,96 mmol) de hidreto de sódio (60%) foram adicionados e a reação foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. Depois da adição de uma solução de 100 mg (0,31 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-7-propil-2H-isoquinolin-1-ona (105) a solução foi agitada a 80 °C. Para obter a conversão completa, as mesmas quantidades do hidrocloreto de 4-aminocicloexanol e hidreto de sódio foram adicionadas duas vezes e a temperatura foi aumentada para 110 °C. Depois da conversão completa, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio e evaporada. Depois da purificação por HPLC preparativa, o produto desejado foi isolado como trifluoroacetato. Rt = 1,14 min (Método C). Massa detectada: 421,6 (M+H⁺).

Os seguintes compostos foram preparados como trifluoroacetatos pelo protocolo descrito para 6-cis-(4-amino-cicloexilóxi)-2-(4-metóxi-benzil)-7-propil-2H-isoquinolin-1-ona (109) (Tabela 4):

Tabela 4

Exemplo	Arilfluoreto	Produto	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
110	106		435.6	1.18	C
111	107		421.6	1.13	C
112	108		389.5	1.22	C

Desproteção das isoquinolinonas protegidas por N-PMB 109, 110 e 111

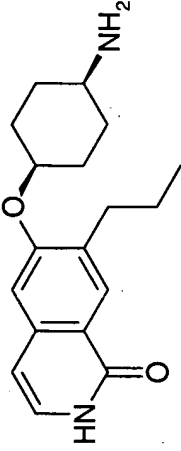
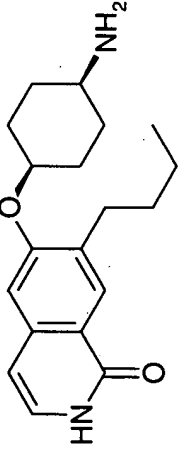
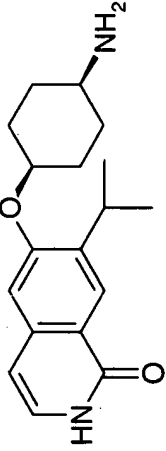
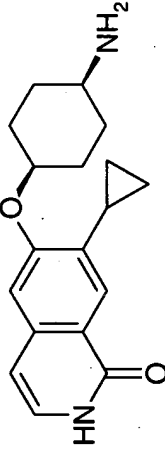
- O composto de partida protegido foi aquecido em TFA em um forno de microondas a 140 °C até a conversão completa ser observada. Evaporação do solvente e purificação por HPLC preparativa produziu os produtos desprotegidos desejados como trifluoroacetatos, que foram dissolvidos em 2 N de HCl e evaporados. Depois de dissolver o resíduo em água e liofilização, os compostos foram isolados como sais de HCl.

Desproteção da Isoquinolinona protegida por O-benzila 112

- 4-(1-Benziloxi-7-ciclopropil-isoquinolin-6-ilóxi)-cicloexilamina (112) foi agitado em 2 N de HCl em temperatura ambiente até que conversão esteja completa. Depois da evaporação do solvente sob pressão reduzida, o produto cru foi purificado por HPLC preparativa que produziu o produto desejado como trifluoroacetato. O produto foi dissolvido em 2 N de HCl e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Depois de dissolver o resíduo em água e liofilização, o produto foi isolado como sal de HCl.

Depois da desproteção dos compostos 109 a 112, os compostos seguintes foram isolados como sais de HCl (Tabela 5):

Tabela 5

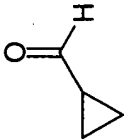
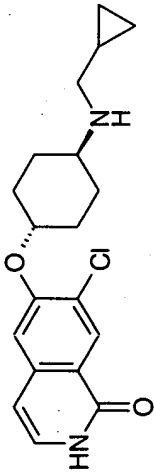
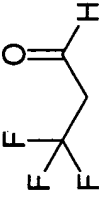
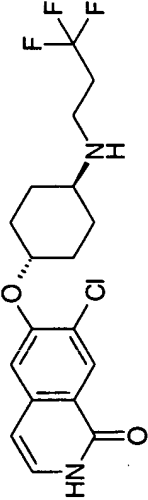
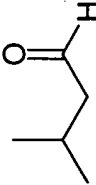
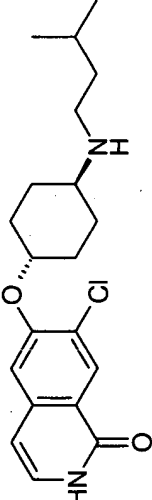
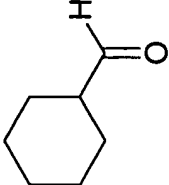
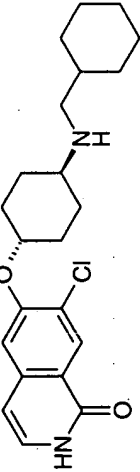
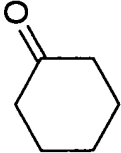
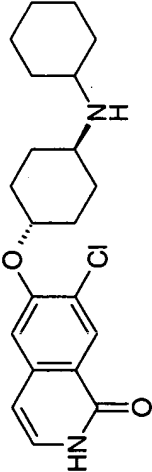
Exemplo	Composto de partida	Produto	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
113	109		301.4	0.89	C
114	110		315.4	0.93	C
115	111		301.4	0.86	C
116	112		299.4	0.82	C

Procedimento geral C durante a reação de aminação reductiva:

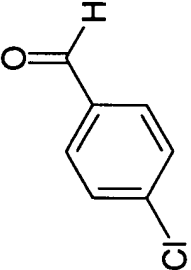
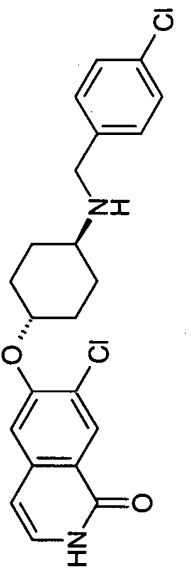
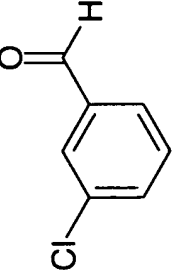
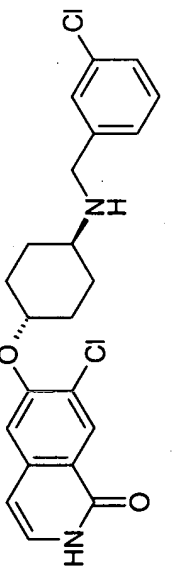
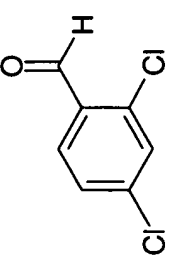
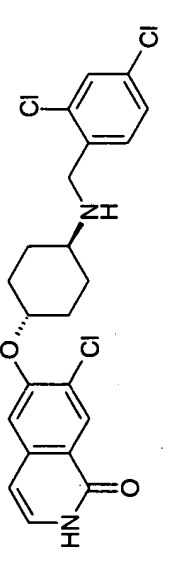
- 82 mg (0,25 mmol) de um hidrocloreto (14) foram dissolvido em 3 ml de trimetoxi metano. 0,25 mmol do aldeído correspondente ou cetona foi adicionado (dissolvido em 0,2 ml de THF ou como um sólido) seguido por
- 5 48 mg (0,375 mmol) de trietilamina. Depois de 1 h em temperatura ambiente, a solução foi resfriada a -10 °C e uma solução de 265 mg (1,25 mmol) de boroidreto de triacetóxi de sódio em 1,5 ml foi adicionada DMF, seguido por
- 10 73,5 mg (1,225 mmol) de ácido acético. Depois de 30 min a 0 °C, a solução foi deixada em temperatura ambiente durante a noite. Para preparação, 0,5 ml de água foram adicionados e o solvente foi removido sob pressão reduzi-
- 15 da. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa. Os trifluoroacetatos obtidos foram dissolvidos em 1,0 ml de uma solução de HCl de 5-6 M em isopropanol e deixada em temperatura ambiente durante a noite. Depois da adição de 2,0 ml de água, as soluções foram liofilizadas produzindo os produtos desejados como sais de HCl.

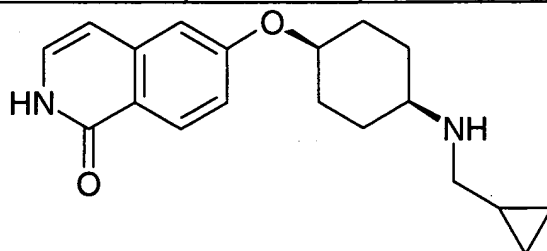
Os compostos listados na tabela 6 abaixo foram sintetizados de acordo com este método e obtidos como sal de HCl:

Tabela 6

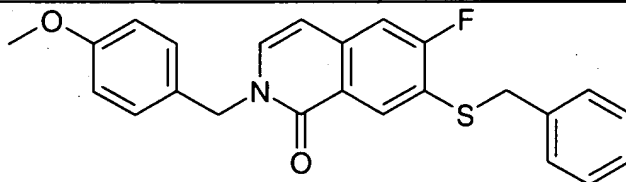
Exemplo	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
117			347.1	1.11	A
118			389.1	1.13	A
119			363.1	1.26	A
120			389.1	1.34	A
121			375.5	1.34	D

Continuação

Exemplo	Aldeído	Produto	[M+H+]	Rt/ [min]	Método
122			417.4	1.41	D
123			417.4	1.43	D
124			451.3	1.46	D

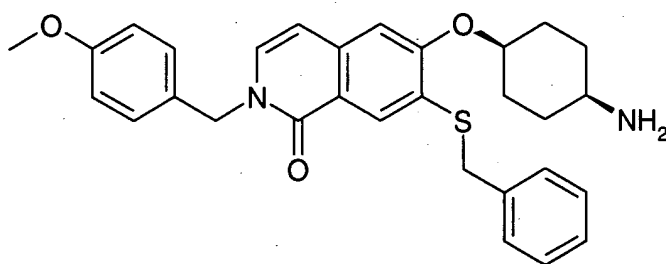
6-[cis-4-(Ciclopropilmetil-amino)-cicloexilóxi]-2H-isoquinolin-1-ona (125)

125 foi obtido como hidrocloreto usando-se o método geral previamente descrito empregando-se ciclopropano carbaldeído e cis-6-(4-amino-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (28) como materiais de partida. Rt = 1,04 min (Método B). Massa detectada: 313.2 (M+H⁺).

7-Benzilsulfanil-6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (126)

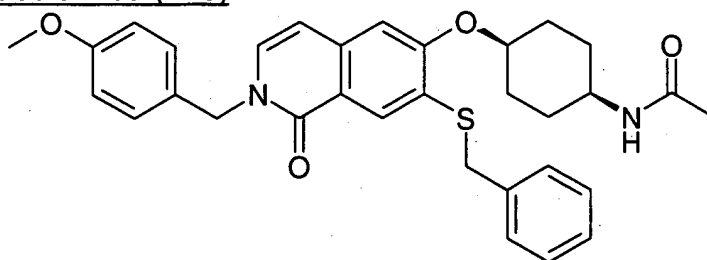
500 mg (1,38 mmol) de 7-bromo-6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (96), 627,3 mg (1,52 mmol) de benziltiolato de tributilestano, 96,2 mg (1,66 mmol) de fluoreto de potássio frescamente seco e 24,0 mg (0,041 mmol) de XANTPHOS foram dissolvidos em 5 ml de NMP e agitados durante 15 min em temperatura ambiente. Depois da adição de 19,0 mg (0,021 mmol) de Pd₂dba₃, a mistura de reação foi agitada a 100 °C. Para alcançar a conversão completa, mais 0,01 mmol de Pd₂dba₃ foi adicionado e a agitação foi continuado a 100 °C. Depois de 5 h, a solução foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo (10 ml) e tratada com 5% de solução de KF. A mistura foi agitada vigorosamente durante 15 minutos e filtrada. O filtrado foi separado e a fase orgânica foi lavada duas vezes com água e uma vez com solução de cloreto de sódio saturada. Depois de secar com sulfato de magnésio, a camada orgânica foi evaporada e o produto cru foi purificado por HPLC preparativa. Rt = 1,83 min (Método C). Massa detectada: 406,5 (M+H⁺).

6-(4-amino-cis-cicloexilóxi)-7-benzilsulfanil-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (127)



90 mg (0,59 mmol) de hidrocloreto de cis 4-amino-cicloexanol foram dissolvidos em 10 ml de dimetil acetamida e 59,3 mg (1,48 mmol) de hidreto de sódio (60%) foram adicionados. Depois de agitar 30 minutos em temperatura ambiente, uma solução de 200 mg (0,49 mmol) de 7-benzilsulfanil-6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (126) em 20 ml de dimetil acetamida foi adicionada e a mistura foi agitada a 80 °C durante 1h, em seguida a 130 °C durante 3 h. Mais 1,2 equivalente de hidrocloreto de cis 4-amino-cicloexanol foi adicionado e 2,5 equivalentes de hidreto de sódio e a temperatura foi aumentada para 160 °C. Depois de 8h, a solução é arrefescida em temperatura ambiente e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em diclorometano, lavado com água e seco com sulfato de magnésio. Depois da evaporação do solvente e purificação por HPLC preparativa, o composto título foi isolado como trifluoroacetato. Rt = 1,18 min (Método C). Massa detectada: 501,6 (M+H⁺).

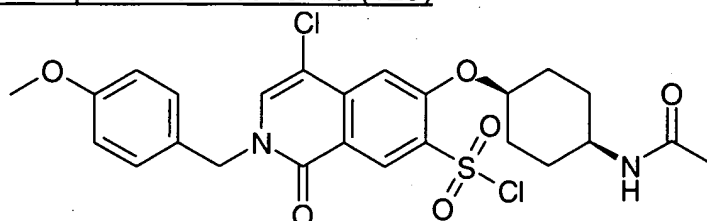
15 N-{4-[7-Benzilsulfanil-2-(4-metóxi-benzil)-1-oxo-1,2-diidro-isoquinolin-6-ilóxi]-cis-cicloexil}-acetamida (128)



45 mg (0,073 mmol) de 6-(4-amino-cis-cicloexilóxi)-7-benzilsulfanil-2-(4-metóxi-benzil)-2H-iso-quinolin-1-ona (127) foram dissolvidos em 5 ml de diclorometano e 14,8 mg (0,146 mmol) de trietilamina foram adicionados. A 0 °C, 6,9 mg (0,088 mmol) de acetilcloreto foram adicionados e a solução foi agitada em temperatura ambiente. Depois de 2h, diclorometano foi adicionado e a solução foi lavada com 2 N de HCl e solução de bicarbonato de sódio saturada. Depois de secar com sulfato de magnésio e

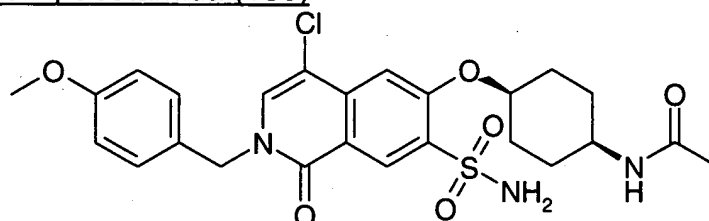
evaporação do solvente, o composto título foi isolado como produto cru, que foi empregado sem outra purificação. Rt = 1,53 min (Método C). Massa detectada: 543,6 (M+H⁺).

Cloreto de 6-(4-acetilamino-cis-cicloexilóxi)-4-cloro-2-(4-metóxi-benzil)-1-oxo-1,2-diidro-isoquinolina-7-sulfonila (129)



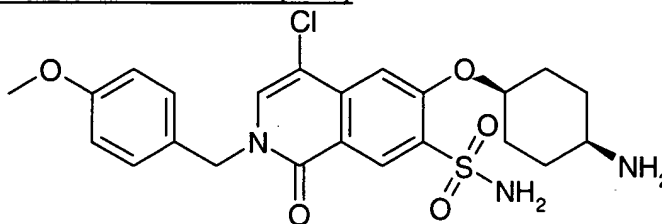
37 mg de N-{4-[7-benzilsulfanil-2-(4-metóxi-benzil)-1-oxo-1,2-diidro-isoquinolin-6-ilóxi]-cicloexil}-acetamida (128, produto cru) foram dissolvidos em 5 ml de diclorometano. A 0 °C, 16,4 mg (0,273 mmol) de ácido acético, 4,9 mg (0,273 mmol) de água e 273 µl (0,273 mmol) de cloreto de sulfúrio (1 M em diclorometano) foram adicionados. Depois de 30 minutos, acetato de etilo foi adicionado e a solução foi lavada com solução de bicarbonato de sódio (2%), água e solução de cloreto de sódio saturada. A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄ e evaporada. O produto cru desse modo obtido foi empregado sem outra purificação. Rt = 1,55 min (Método C). Massa detectada: 553,5 (M+H⁺).

N-{4-[4-cloro-2-(4-metóxi-benzil)-1-oxo-7-sulfamoil-1,2-diidro-isoquinolin-6-ilóxi]-cis-cicloexil}-acetamida (130)



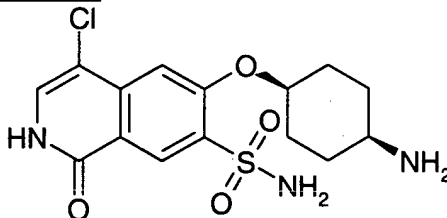
Em uma solução de 29 mg de cloreto de 6-(4-acetilamino-cis-cicloexilóxi)-4-cloro-2-(4-metóxi-benzil)-1-oxo-1,2-diidro-isoquinolina-7-sulfonila (129, produto cru) em 2 ml de THF foram adicionados 2 ml de solução de amônia aquosa a 33%. Depois de 1h em temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto cru foi empregado sem outra purificação. Rt = 1,22 min (Método C). Massa detectada: 534,5 (M+H⁺).

Amida de ácido 6-(4-amino-cis-cicloexilóxi)-4-cloro-2-(4-metóxi-benzil)-1-oxo-1,2-diidro-isoquinolina-7-sulfônico (131)



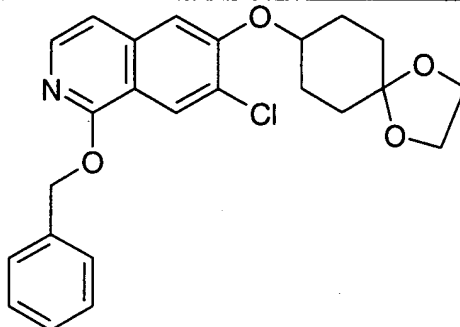
32 mg de N-{4-[4-cloro-2-(4-metóxi-benzil)-1-oxo-7-sulfamoil-1,2-diidro-isoquinolin-6-ilóxi]-cis-cicloexil}-acetamida (130, produto cru) foram dissolvidos em 5 ml de etanol e 15 ml de 2 N de HCl e aquecidos durante 2 h a 90 °C. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 6 N de HCl e o aquecimento a 90 °C foi continuado durante 20h. Depois de arrefescer em temperatura ambiente, a solução aquosa foi evaporada e o composto título foi isolado como sal de HCl (produto cru). Rt = 1,00 min (Método C). Massa detectada: 492,5 (M+H⁺).

Amida de ácido 6-(4-amino-cis-cicloexilóxi)-4-cloro-1-oxo-1,2-diidro-isoquinolina-7-sulfônico (132)



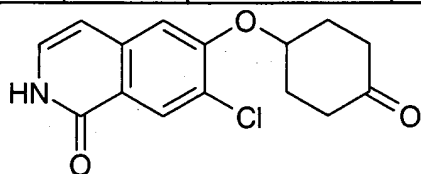
131 cru foi dissolvido em 15 ml de ácido trifluoroacético e aquecido durante 3 h a 140 °C sob condições de microondas. Depois de evaporação do solvente, o produto cru foi purificado por HPLC preparativa, que libera o composto título como trifluoroacetato. Rt = 0,90 min (Método B). Massa detectada: 372,3 (M+H⁺).

1-Benziloxi-7-cloro-6-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilóxi)-isoquinolina (133)



1,26 g (8,34 mmol) de dioxo-espiro[4,5]decan-8-ol foi dissolvido em 50 ml de dimetil acetamida e 695,2 mg (17,4 mmol) de hidreto de sódio (60%) foram adicionados. Depois de agitar 30 minutos em temperatura ambiente, uma solução de 2,0 g (6,95 mmol) de 1-benziloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (103) em 50 ml de dimetil acetamida foi adicionada e a agitação foi continuado em temperatura ambiente. Depois de 1 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio e evaporada, que produziu 3,30 g do produto cru, que foi empregado sem outra purificação. Rt = 2,05 min (Método C). Massa detectada: 426,5 (M+H⁺).


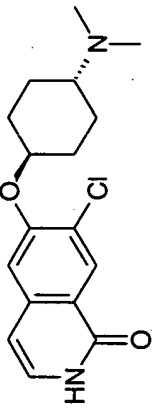

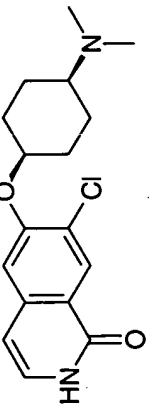
7-cloro-6-(4-oxo-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (134)

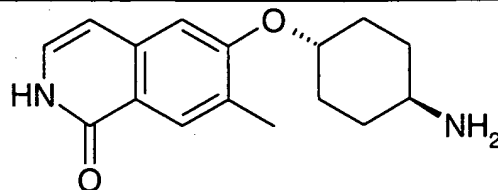


3,30 g de 1-benziloxi-7-cloro-6-(1,4-dioxo-espiro[4,5]dec-8-ilóxi)-isoquinolina (133, produto cru) foram agitados em 30 ml de 6 N de H-Cl/acetona (1:2) em temperatura ambiente. Depois de 3 h, a mistura de reação foi derramada em solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi secada com sulfato de magnésio e evaporada. O produto cru foi purificado por HPLC preparativa. Rt = 1,34 min (Método B). Massa detectada: 292,0 (M+H⁺).

A partir de 7-cloro-6-(4-oxo-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (134), os compostos seguintes foram sintetizados como hidrocloreto em analogia ao procedimento geral B para as reações de aminação redutiva (Tabela 7):

Tabela 7

Exemplo	Amina	Produto	Comentário	[M+H ⁺]	R _f [min]	Método
135			Isômeros cis e trans separados por HPLC prep.; isômero cis obtido em a-prox. 80% de pureza	321.1	0.99	B
136			Isômeros cis e trans separados por HPLC prep.; isômero cis obtido em a-prox. 85% de pureza	321.1	0.92	B

6-(trans-4-amino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (137)a) 6-Fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Em uma solução de 10,0 g (55,5 mmol) de ácido 3-fluoro-4-metil-
 cinâmico em 80 ml de acetona foram subseqüentemente adicionados a 0 °C
 5 6,74 g (66,6 mmol) de trietilamina em 10 ml de acetona seguido por 7,83 g
 (72,2 mmol) de cloroformiato de etila. Depois de agitar durante 2 h em 0 a 5
 °C, uma solução de 4,0 g (61,1 mmol) de azida de sódio em 9,5 ml de água
 foi adicionada. Depois de agitar durante mais 1 h, a mistura de reação foi
 derramado duas vezes em 200 ml de água gelada e extraída com clorofór-
 10 mio. A fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio, 40 ml de difeniléter
 foram adicionados e o clorofórmio foi cuidadosamente removido em vácuo.
 O resíduo foi em seguida adicionado em gotas em 50 ml de difeniléter, que
 foi pré-aquecido a 245°C. Depois da adição completa, foi agitada durante
 mais 1 h a 230 - 250 °C. Depois de arrefrescer a 150°C, a mistura de reação
 15 foi derramada em 270 ml de heptano e depois de também resfriar em um
 banho de gelo, o produto precipitado foi filtrado por sucção e 4,1 g de 6-
 fluoro-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona foram obtidos.

b) 6-Fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Em uma solução de 9,17 g (51,8 mmol) de 6-fluoro-7-metil-2H-
 20 isoquinolin-1-ona em 80 ml de DMF foram adicionados 20,2 g (62,1 mmol)
 de carbonato de cézio e em seguida 8,92 g (56,9 mmol) de 4-
 metoxibenzilcloreto. Depois de agitar em temperatura ambiente durante 90
 minutos, a mistura de reação foi derramada em 600 ml de água, agitada du-
 rante 1 h, e em seguida o produto precipitado foi isolado por sucção. A partir
 25 do líquido mãe produto adicional foi isolado por cromatografia com heptano /
 acetato de etila (80:20). Os produtos combinados foram re-cristalizados a
 partir de acetato de etila e 8,39 g de 6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-7-metil-2H-
 isoquinolin-1-ona foram recebidos.

c) 6-(trans-4-amino-cicloexilóxi)-2-(4-metóxi-benzil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-

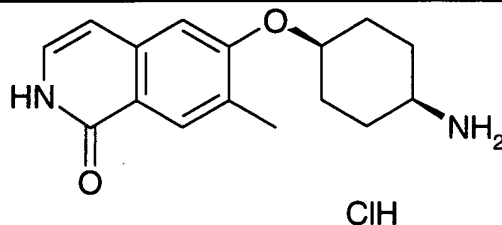
ona

Em uma solução de 1,48 g (9,75 mmol) de hidrocloreto de trans-4-aminocicloexanol em 20 ml de dimetilacetamida onde adicionaram 1,95 g (48,77 mmol) de hidreto de sódio (60%) e a mistura foi agitada durante 15 minutos. Subseqüentemente, 2,90 g (9,75 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona em 30 ml de dimetilacetamida foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 2 dias. Depois de resfriar, a mistura foi derramado em 300 ml de água gelada e o produto cru precipitado foi purificado por cromatografia. Primeiro o material de partida restante foi eluído com acetato de etila / heptano (2:1) e finalmente o produto desejado foi eluído por metanol puro que produz 1,98 g de 6-(trans-4-amino-cicloexilóxi)-2-(4-metóxi-benzil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona.

d) Hidrocloreto de 6-(trans-4-amino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

2,64 g (6,7 mmol) de 6-(trans-4-amino-cicloexilóxi)-2-(4-metóxi-benzil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona e 15,3 g (134,5 mmol) de ácido trifluoroacético foram aquecidos durante 2 h em um forno de microondas a 150°C. Em seguida, o ácido trifluoroacético em excesso foi destilado em vácuo e o resíduo foi diluído com 130 ml de 1 M de ácido hidrolórico. A fase aquosa foi lavada com cloreto de metileno 3 vezes e em seguida foi congelada seca para produzir um hidrocloreto, que foi re-cristalizado a partir de isopropanol. Isto forneceu 1,1 g de 6-(trans-4-amino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (137) como hidrocloreto. Rt = 0,92 min (Método B). Massa detectada: 273,22 (M+H⁺).

6-(cis-4-amino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (138)



a) Hidrocloreto de cis-4-aminocicloexanol

Em uma solução de 30,0 g (0,265 mol) de cicloexanona oxima em 300 ml de cloreto de metileno e 38 ml de etanol foram adicionados lentamente a 0 °C 34,5 g (0,318 mol) de terc.-butil-hipoclorito. A solução azul

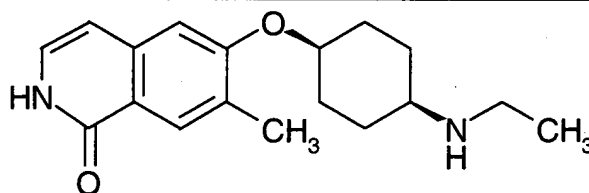
escura resultante foi resfriada a -20°C e em seguida 31,9 g (0,398 mol) de 1,3-cicloexadieno foram adicionados e a mistura foi armazenada em um congelador a 5°C durante 2 dias até que a cor azul tenha desaparecido. A mistura de reação foi concentrada a 50% de seu volume e em seguida 600 ml de éter de dietila foram adicionados lentamente. Depois de agitar durante a noite, o precipitado resultante foi isolado por sucção para produzir 29,0 g de hidrocloreto de 2-oxa-3-aza-biciclo[2,2,2]oct-5-eno. 5,0 g (0,045 mol) desse material foram hidrogenados com 3,0 g (0,013 mol) de óxido de platina em pressão de hidrogênio de 2 bar. Depois de 7 h, o catalisador foi filtrado e uma solução de 20 ml de 4 M de ácido hidrocloreto em dioxano foi adicionada. Depois da evaporação, o resíduo foi re-cristalizado a partir 30 ml de isopropanol produzindo 3,1 g de hidrocloreto de cis-4-aminocicloexanol.

b) Hidrocloreto de 6-(cis-4-aminocicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

A partir de 2,55 g (16,8 mmol) de hidrocloreto de cis-4-aminocicloexanol e 5,0 g (16,8 mmol) de 6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (137, etapa b) foi preparado 0,98 g de hidrocloreto de 6-(cis-4-amino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona como descrito no exemplo 137 etapas c e d.

$R_t = 0,99$ min (Método B). Massa detectada: 273,18 ($M+H^+$).

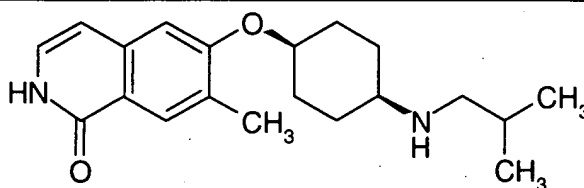
6-(cis-4-Etilamino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (139)



0,2 g (0,65 mmol) de um hidrocloreto de 6-(cis-4-amino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (138), 69 mg (0,68 mmol) de trietilamina e 35 mg (0,78 mmol) de acetaldeído foram agitados em 13 ml de metanol seco durante 4 h a 5°C . Depois de adição de 37 mg (0,97 mol) de boroidreto de sódio a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Desde que a conversão incompleta da amina de partida foi observada, as mesmas quantidades de acetaldeído e boroidreto de sódio foram adicionadas novamente consecutivamente dentro de 2 h. Depois de agitar por

- mais 2 horas, a mistura de reação foi acidificada com ácido hidrolórico concentrado e o metanol foi evaporado. O resíduo aquoso foi lavado com acetato de etila e em seguida saturado com carbonato de potássio e extraído com cloreto de metileno para produzir 145 mg de 6-(cis-4-etilamino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (139). Rt = 0,89 min (Método A). Massa detectada: 301,20 (M+H⁺).

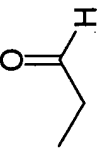
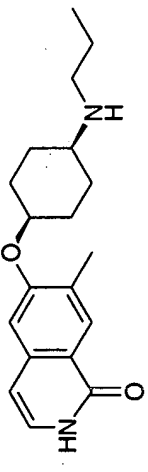
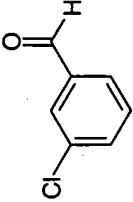
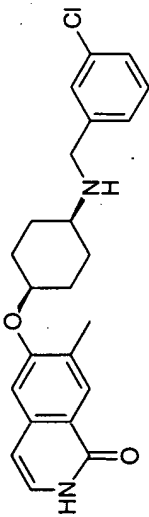
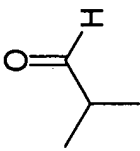
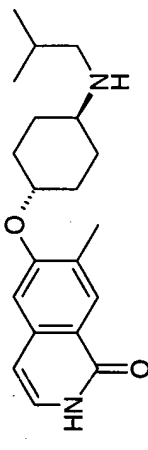
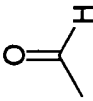
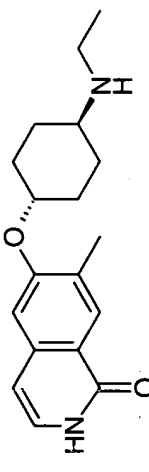
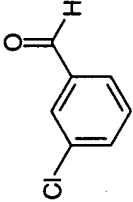
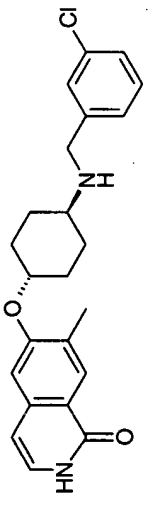
6-(cis-4-Isobutilamino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (14₀)

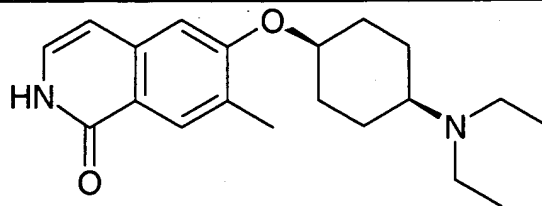


- A partir de 0,2 (0,65 mmol) de hidrocloreto de 6-(cis-4-aminocicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (138) e isobutiraldeído foram obtidos análogos ao exemplo 139 151 mg de 6-(4-isobutilamino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona. Rt = 1,10 min (Método A). Massa detectada: 329,20 (M+H⁺).

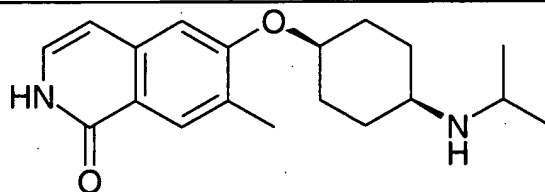
Análogo aos exemplos 139 e 140, os compostos seguintes foram preparados a partir das aminas respectivas e aldeído (Tabela 8).

Tabela 8

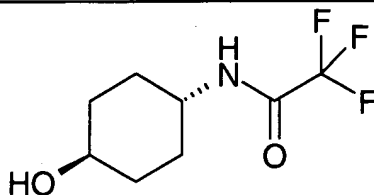
Exemplo	Amina	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	R _V /[min]	Método
141	138			315.22	0.96	A
142	138			397.12/399.15	1.22	B
143	137			329.16	1.14	B
144	137			301.15	1.00	B
145	137			397.12/399.15	1.26	B

6-(cis-4-Dietilamino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (146)

Uma mistura de reação que consiste em 150 mg (0,49 mmol),
 hidrocloreto de 6-(cis-4-amino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (e-
 xemplo 138), 38 mg (0,63 mmol) de ácido acético, 43 mg (0,97 mmol) de
 5 acetaldeído, peneiras moleculares e 515 mg (2,4 mmol) de boroidreto de
 triacetóxi de sódio em 5 ml de cloreto de metileno foi agitada durante a noite.
 A mistura de reação foi adicionada a 10 ml de 1 M de solução de hidróxido
 de sódio e extraída duas vezes com uma mistura de cloreto de metileno e
 isopropanol. Depois da secagem e evaporação, 122 mg de 6-(cis-4-
 10 dietilamino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (146) foram obtidos. R_t
 $= 0,99$ min (Método B). Massa detectada: 329,17 ($M+H^+$).

6-(cis-4-Isopropilamino-cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (147)

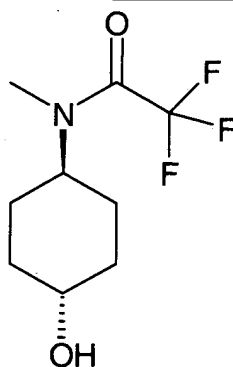
Análogo ao exemplo 146, 121 mg de 6-(cis-4-isopropilamino-
 cicloexilóxi)-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona (147) foram obtidos de 150 mg
 15 (0,49 mmol) de um hidrocloreto de 6-(cis-4-aminocicloexilóxi)-7-metil-2H-
 isoquinolin-1-ona (138) por reação com acetona. $R_t = 1,07$ min (Método B).
 Massa detectada: 315,13 ($M+H^+$).

2,2,2-Trifluoro-N-(trans-4-hidróxi-cicloexil)-acetamida (148)

25 g de hidrocloreto de trans-4-aminocicloexanol foram suspen-
 20 sos em 250 mL de dioxano seco e 30 mL de solução de metilato de sódio
 (30% em metanol, 1 equivalente) foram adicionados. 39,3 mL de trifluoroace-

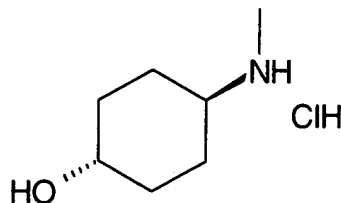
tato de etila foram adicionados e a mistura de reação foi permitida agitar até que a reação estivesse completa. A mistura de reação foi evaporada, apreendida em 50 mL de 0,1 N de HCl e extraída várias vezes com diclorometano:isopropanol 3:1. A camada orgânica combinada foi extraída uma vez com 0,1 N de HCl e salmoura, secada em sulfato de sódio e foi evaporada até a secura para produzir 29,0 g de 148. $R_t = 0,69$ min (Método C). Massa detectada: 212,2 ($M+H^+$).

2,2,2-Trifluoro-N-(4-hidróxi-cicloexil)-N-metil-acetamida (149)



5 g de 2,2,2-trifluoro-N-(4-hidróxi-cicloexil)-acetamida (148) foram dissolvidos em 25 mL de dimetil acetamida, 625 mg de hidreto de sódio a 95% foram adicionados e a mistura de reação foi resfriada a 0°C. 1,64 mL de iodometano foi adicionado lentamente e a mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente. Na conclusão, a mistura de reação foi derramada em água, extraída três vezes com éter de metil terc butila e a camada orgânica combinada foi extraída uma vez com salmoura, secada em sulfato de sódio e evaporadaa até a secura. O resíduo foi apreendido em água e liofilizado para remover resíduos de dimetil acetamida para produzir 4,0 g do produto. $R_t = 0,95$ min (Método C). Massa detectada: 226,2 ($M+H^+$).

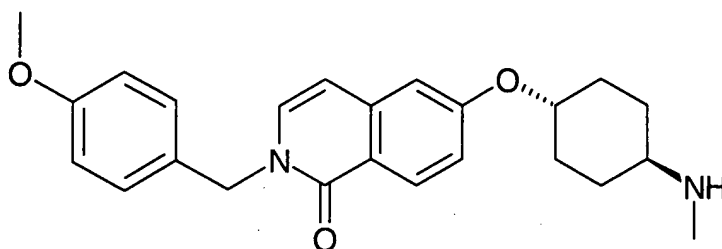
Trans-4-metilamino-cicloexanol (15₀)



20 2g de 2,2,2-trifluoro-N-(4-hidróxi-cicloexil)-N-metil-acetamida (149) foram suspensos em 10 mL de 1N de HCl e aquecidos em um micro-

ondas a 150° até que conversão estivesse completa. A solução resultante foi liofilizada e o resíduo foi apreendido em água e liofilizado novamente, duas vezes para produzir 1,45 g de 4-metilamino-cicloexanol (15₀). $R_t = 0,13$ min (Método C). Massa detectada: 130,3 (M+H⁺).

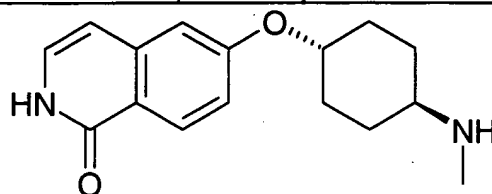
5 2-(trans-4-Metóxi-benzil)-6-(4-metilamino-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (151)



630 mg de hidreto de sódio (95%) foram suspensos em 40 mL de dimetil acetamida. 1,45 g de 4-metilamino-cicloexanol (15₀), dissolvido em 40 mL de dimetil acetamida, foi adicionado em gotas e 15 min. depois 2,48 g de 6-fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (177), dissolvido em mais 40 mL de dimetil acetamida, foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 80 °C até que a reação estivesse completa. A mistura foi derramada em uma mistura de gelo-água, extraída três vezes com éter de metil-tert.-butila e a camada orgânica combinada foram secada em sulfato de sódio e evaporada. Água foi adicionada e o produto cru foi submetido à liofilização para remover resíduos de dimetil acetamida.

O produto obtido é suficientemente puro para outra conversão. $R_t = 1,24$ min (Método B), massa detectada: 393,2 (M+H⁺).

6-(trans-4-Metilamino-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (152)

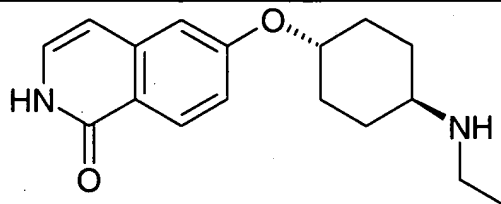


20 2,46 g de 2-(4-metóxi-benzil)-6-(4-metilamino-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (151) foram dissolvidos em 15 mL de TFA e aquecidos em um forno de microondas a 150 °C durante 2 h. Metanol foi adicionado e a mistura de reação foi evaporada. A solução foi apreendida em 1N de HCl e extraída três vezes com diclorometano. As camadas de diclorometano com-

binadas foram duas vezes com 1N de HCl e as camadas de HCl combinadas foram liofilizadas, o resíduo foi apreendido em água e liofilizado novamente para produzir 1,31 g de 6-(4-metilamino-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (152) como hidrocloreto. $R_t = 0,81$ min (Método B). Massa detectada: 273,2 (M+H⁺).

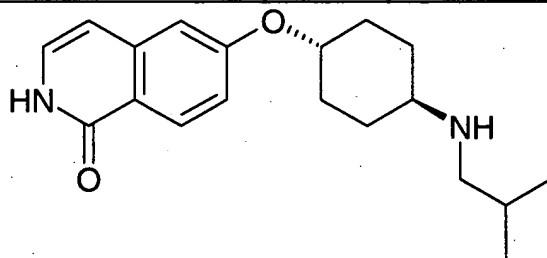
Os seguintes dois produtos foram obtidos como hidrocloreto pela mesma seqüência de reação descrita para a síntese de 152, empregando haletos de alquila apropriados para a alquilação de 148.

6-(trans-4-Etilamino-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (153)



$R_t = 0,85$ min (Método B). Massa detectada: 287,1 (M+H⁺).

6-(trans-4-Isopropilamino-cicloexilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona (154)



$R_t = 1,16$ min (Método B). Massa detectada: 315,2 (M+H⁺).

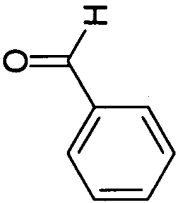
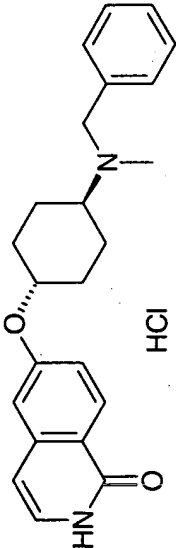
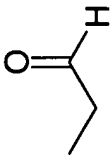
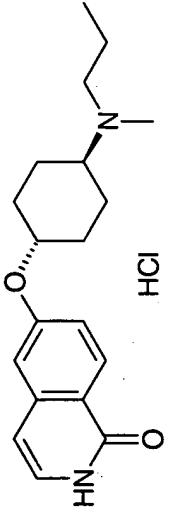
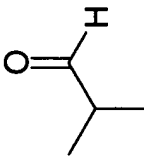
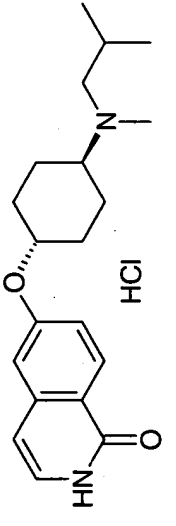
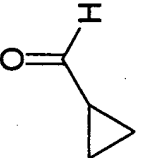
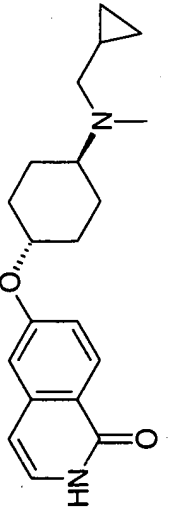
Procedimento geral D para a reação de aminação reductiva:

250 mg de 153 (ou de outra isoquinolonona-amina monossubstituída) são dissolvidos em 8 mL de diclorometano e 6 mL de DMF. 3 eq. de aldeído, 1,3 eq. de ácido acético, 300 mg de peneiras moleculares e 3 eq. de boroidreto de triacetóxi de sódio são adicionados. A mistura de reação é agitada durante 16 h a 55 °C. A mistura é derramada em 5 mL de 1N de NaOH e 25 mL de diclorometano e 10 mL de isopropanol são adicionados. A camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída três vezes com isopropanol:diclorometano 1:3. A camada orgânica combinada é evaporada até a secura e o resíduo é purificado por HPLC e eventualmente convertido nos sais de HCl correspondentes por adição de 2N de HCl e liofilização sub-

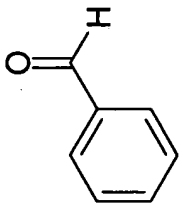
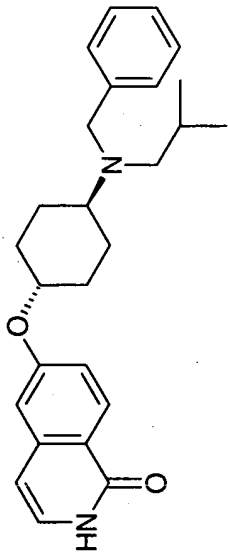
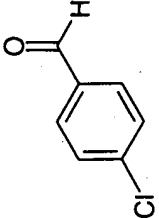
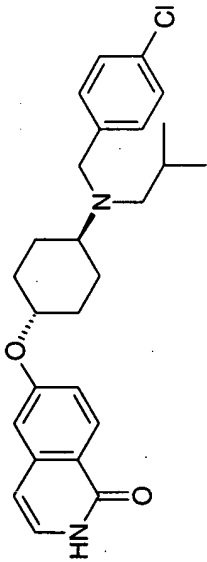
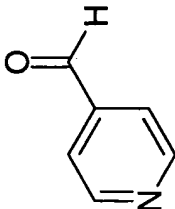
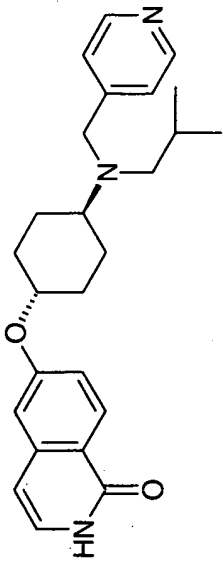
seqüente.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com este procedimento e obtidos como base livre ou hidrocloreto (Tabela 9)

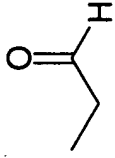
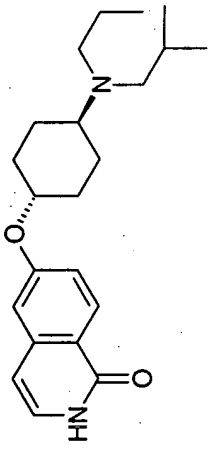
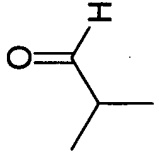
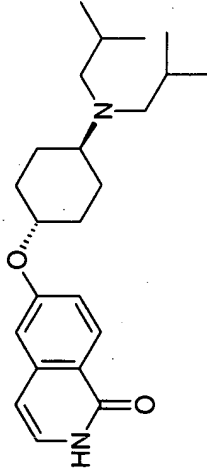
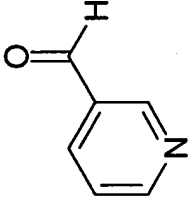
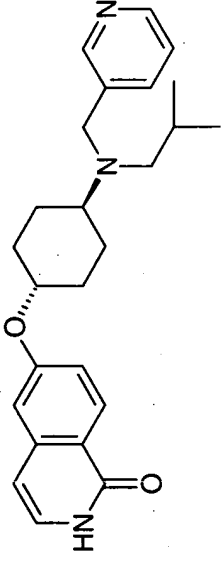
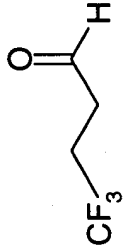
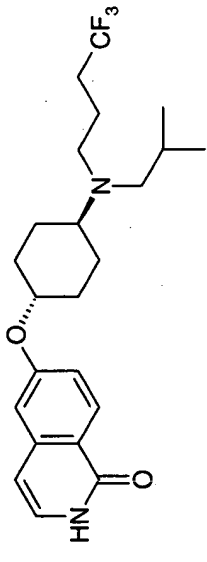
Tabela 9

Exem- plo	Isoquino- lina	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	Rt / [min]	Método
155	152			363,2	1,14	A
156	152			315,2	1,02	D
157	152			329,2	1,05	D
158	152			327,2	1,00	D

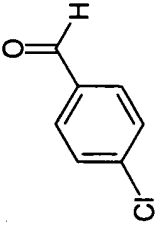
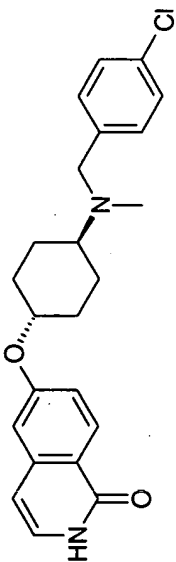
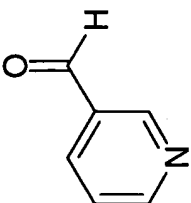
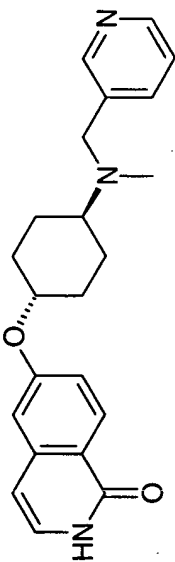
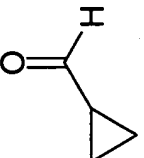
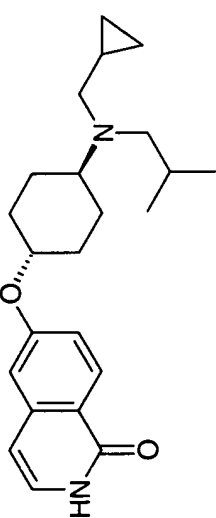
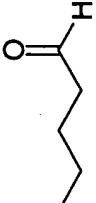
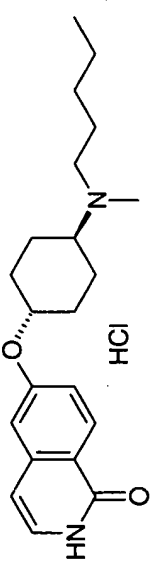
Continuação

Exem- plo	Isoquino- lina	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	Rt / [min]	Método
159	154			405,1	1,25	Um
160	154			439,3	1,51	Um
161	154			406,2	1,08	Um

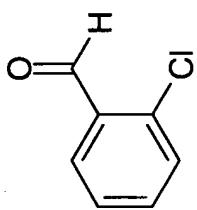
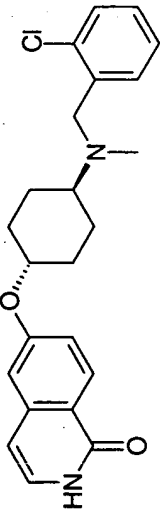
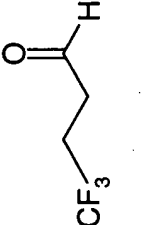
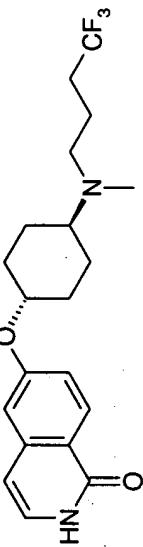
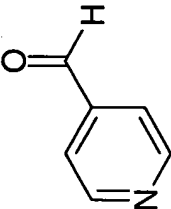
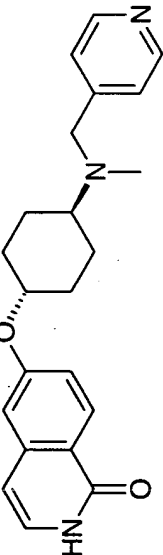
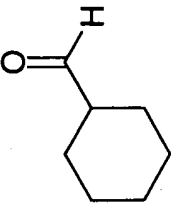
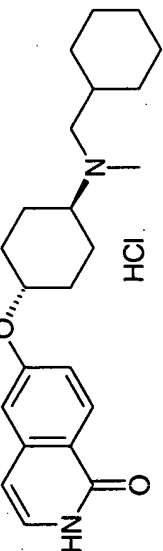
Continuação

Exem- plo	Isoquino- lina	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	Rt / [min]	Método
162	154			357,2	1,10	B
163	154			371,2	1,15	B
164	154			406,3	0,94	Um
165	154			425,2	1,26	B


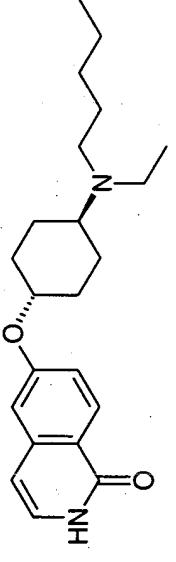
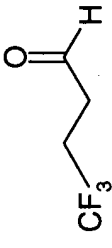
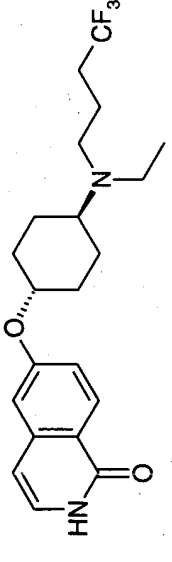
Continuação

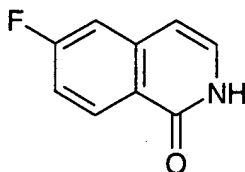
Exem- plo	Isoquino- lina	Aldeído	Produto	[M+H+]	Rt / [min]	Método
166	152			397,1	1,21	E
167	152			364,2	0,77	E
168	154			369,1	1,10	B
169	152			343,2	1,20	B

Continuação

Exem- plo	Isoquino- lina	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	Rt / [min]	Método
170	152			397,2	1,16	B
171	152			383,1	1,09	B
172	152			364,1	0,73	B
173	152			369,2	1,21	B

Continuação

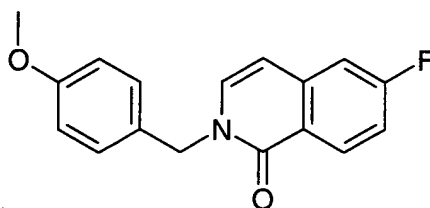
Exem- plo	Isoquino- lina	Aldeído	Produto	[M+H ⁺]	Rt / [min]	Método
174	153			357,2	1,18	B
175	153			397,1	1,14	B

6-Fluoro-isoquinolinona (176)

4,8 mL (90,3 mmol, 1,5 eq.) de cloreto de tionila foi adicionado em porções a uma solução de 10 g (60,2 mmol) de ácido 3-fluoro cinâmico em 44 ml de clorofórmio e 1 ml de DMF. A reação foi aquecida até refluxo durante 2,5 h. Em seguida, os solventes foram destilados para produzir 11,4 g de cloreto ácido cru que foi empregado sem qualquer outra purificação.

O cloreto ácido foi dissolvido em 45 mL de acetona. A 0 °C 8,03 g de NaN₃ (123,5 mmol, 2 eq.) foram adicionados em porções. Em seguida, 41 mL de água foram adicionados enquanto a temperatura foi mantida sob 5 °C. A reação foi agitada durante mais 1,5 h. Em seguida, 55 ml de clorofórmio foram adicionados. A mistura foi extraída com 80 mL de água seguida por 40 mL de salmoura. Depois da secagem em Na₂SO₄ e filtração, 14 mL de éter de difenila foram adicionados e a maior parte de clorofórmio foi removida em vácuo (sem aquecimento). Uma remoção total do clorofórmio deve ser evitada.

A solução contendo a azida, éter de difenila e o clorofórmio restante foi adicionada em gotas a 260 °C dentro de 15 minutos em uma solução de 10 mL de tributil amina em 97 ml de éter de difenila. Uma reação vigorosa pode ser observada durante a adição. A reação foi agitada durante mais 20 minutos a 260 °C. Depois de resfriar em temperatura ambiente, 270 mL de n-heptano foram adicionados. O produto precipitado foi filtrado e lavado com éter para produzir 5,65 g do composto título. MS (DCI) Massa detectada: 164,0 (M+H⁺).

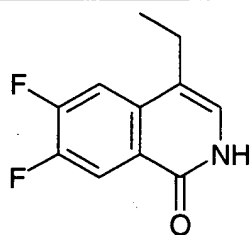
6-Fluoro-2-(4-metóxi-benzil)-2H-isoquinolin-1-ona (177)

169 µL de p-metoxibenzilcloreto (1,24 mmol, 1,1 eq) foram adi-

cionados a uma suspensão de 200 mg de 6-fluoro-isoquinolinona (176) (1,13 mmol) e 368 mg de Cs_2CO_3 (1,36 mmol, 1,2 eq) em 3 mL de DMF. A mistura foi agitada durante 2 h e em seguida derramada em gelo. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado para produzir 300 mg do composto título.

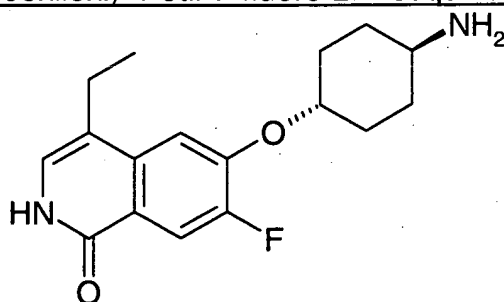
- 5 Método B de de LCMS, tempo de retenção 1,76 min, massa detectada 284,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-Etil-6,7-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona (178)



- 10 4-Etil-6,7-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona (178) foi obtido pelo mesmo método descrito para a síntese de 176, empregando-se ácido (3,4-difluoro-phenil)-pent-2-enóico como um material de partida. $R_t = 1,46$ min (Método B). Massa detectada: 210,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). O ácido acrílico empregado foi sintetizado a partir do aldeído correspondente em um aspecto similar como descrito na literatura (veja, por exemplo: J. Med. Chem. 2005, 48, 71-90).

6-(trans-4-amino-cicloexilóxi)-4-etil-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (179)



- 15 6-(4-Amino-cicloexilóxi)-4-etil-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (179) foi sintetizado como hidrocloreto por uma sequência de reação similar como descrito para a conversão 137 (etapas b, c e d), empregando-se 178 como o material de partida. $R_t = 0,97$ min (Método B). Massa detectada: 305,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 LC/MS-métodos:

Método A:

Fase estacionária: Col YMC Jsphere 33 x 2

Gradiente: ACN+0,05% de TFA: H₂O + 0,05% de TFA

5:95(0 min) a 95:5(3,4 min) a 95:5(4,4 min)

Fluxo 1 mL/min

Método B:

5 Fase estacionária: Col YMC Jsphere 33 x 2

Gradiente: ACN+0,05% de TFA: H₂O + 0,05% de TFA

5:95(0 min) a 95:5(2,5 min) a 95:5(3,0 min)

Fluxo 1 mL/min

Método C:

10 Fase estacionária: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2

Gradiente: ACN: H₂O + 0,05% de TFA

4:96(0 min) a 95:5(2,0 min) a 95:5(2,4 min)

Fluxo 1 mL/min

Método D:

15 Fase estacionária: Col YMC Jsphere 33 x 2,1

Gradiente: Grad ACN+0,08% de FA:H₂O+0,1%de FA (Ácido fórmico)

5:95 (0min) a 95:5 (2,5min) a 95:5 (3min)

Fluxo 1,3 mL/min

20 Determinação da inibição de Rho cinase

Para medir a inibição de Rho-cinase, valores de IC₅₀ foram determinados de acordo com o protocolo seguinte:

Tampão: 25mM de Tris pH7.5; 0,02% de BSA; 5% de Glicerol; 0,008% de Triton X100; 2% de DMSO, 1mM de DTT; 1mM de MgCl₂;

25 0,5µCi/cavidade γ³³P ATP

Enzima: ROCKII ou ROKα (Upstate, Catálogo #14-451) 0,1 ng/µl

Concentração final de ATP na reação mistura 40µM

Substrato biotinilado, diluído em 0,25µM com tampão descrito acima (sem ATP)

30 1. 10µl de Tampão de Tris (±Inibidor)

2. Adicionar 30 µL de solução de enzima

3. Começar a reação com 30µL de substrato/ATP/ATP33 na mis-

tura

4. Incubar durante 20 min em temperatura ambiente
5. Interromper a reação com 30µL de 50 mM de EDTA
6. Transferir 50 µL de solução interrompida em Placa Flash de
- 5 Estreptavidina mais, Perkin Elmer, SMP 103A
7. Incubar durante 30 min em RT
8. Lavar 4 vezes com 300 µl de PBS/0,1% de Tween 20
9. Radioatividade na cavidade foi determinada

- Os seguintes produtos/compostos foram testados no referido
- 10 ensaio empregando-se a forma respectiva (sal ou base livre) obtida como nos exemplos descritos acima e as seguintes atividades foram medidas.

No. do Composto	pIC50
10	+++++
11	+++++
12	+++++
13	+++++
14	+++++
20	+++++
29	+++++
37	+++++
41	+++++
44	+++++
45	+++++
46	+++++
48	+++++
53	++++
56	+++++
58	+++++
65	+++++
66	++++
67	+++++
69	+++++
70	+++++
71	+++++

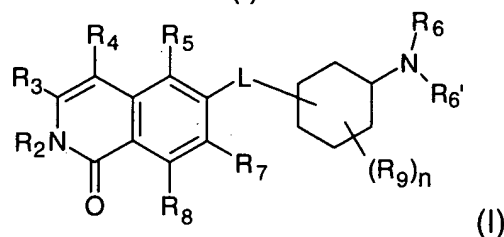
No. do Composto	pIC ₅₀
77	+++++
125	+++++
137	+++++
138	+++++

A atividade determinada é denotada como o logaritmo decadal negativo de IC₅₀ (pIC₅₀) como segue:

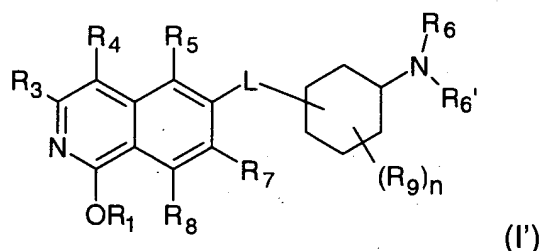
- 5
- +: pIC₅₀ ≤ 3,0
 - ++: 3,0 ≤ pIC₅₀ ≤ 4,0
 - +++ 4,0 ≤ pIC₅₀ ≤ 5,0
 - ++++: 5,0 ≤ pIC₅₀ ≤ 6,0
 - +++++: 6,0 ≤ pIC₅₀

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I)



ou da fórmula (I')



em que

- 5 R_1 é H, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, [(C₁-C₆)alquileno]0-1-(C₃-C₈)cicloalquila, [(C₁-C₆)alquileno]0-1-(C₅-C₁₀)heterociclila, [(C₁-C₆)alquileno]0-1-(C₆-C₁₀)arila, C(O)-(C₁-C₆)alquila, C(O)(C₂-C₆)alquenila, C(O)-(C₂-C₆)alquinila, C(O)-[(C₁-C₆)alquileno]0-1-(C₃-C₈)cicloalquila, C(O)-[(C₁-C₆)alquileno]0-1-(C₅-C₁₀)heterociclila, ou C(O)-[(C₁-C₆)alquileno]0-1-(C₆-C₁₀)arila,

- 10 R_2 é H, (C₁-C₆)alquila, [(C₁-C₆)alquileno]0-1-R', [(C₁-C₆)alquileno]0-1-O-(C₁-C₆)alquila, [(C₁-C₆)alquileno]0-1-O-R', [(C₁-C₆)alquileno]0-1-NH₂, [(C₁-C₆)alquileno]0-1-NH(C₁-C₆)alquila, [(C₁-C₆)alquileno]0-1-N[(C₁-C₆)alquil]2, [(C₁-C₆)alquileno]0-1-CH[R']2, [(C₁-C₆)alquileno]0-1-C(O)-R', [(C₁-C₆)alquileno]0-1-C(O)NH₂, [(C₁-C₆)alquileno]0-1-C(O)NH-R', ou [(C₁-C₆)alquileno]0-1-C(O)N[R']2;

R_3 é H, halogênio, CN, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquileno-R', OH, O-R'', NH₂, NHR'', NR''R'' ou NH-C(O)-R'',

- 20 R_4 é H, halogênio, hidróxi, CN, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₆)alquileno-R';

R_5 é H, halogênio, CN, NO₂, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, R', (C₁-C₆)alquileno-(C₆-C₁₀)arila, (C₂-C₆)alquenileno-(C₆-C₁₀)arila, (C₁-C₆)alquileno-(C₅-C₁₀)heterociclila, NH₂, NH-R', NH-SO₂H, NH-SO₂-(C₁-C₆)alquila, NH-SO₂-R', NH-C(O)-(C₁-C₆)alquila, NH-C(O)-R', C(O)N[(C₁-

C_6)alquil]₂, C(O)OH ou C(O)O-(C₁-C₆)alquila;

R₆ e R₆' são independentemente um do outro H, R', (C₁-C₈)alquila, (C₁-C₆)alquilenos-R', (C₁-C₆)alquilenos-O-(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquilenos-O-R', (C₁-C₆)alquilenos-CH[R']₂, (C₁-C₆)alquilenos-C(O)-R', (C₁-C₆)alquilenos-C(O)NH₂, (C₁-C₆)alquilenos-C(O)NH-R', ou (C₁-C₆)alquilenos-C(O)N[R']₂;

R₇ e R₈ são independentemente um do outro H, halogênio, CN, NO₂, (C₁-C₆)alquila, O-(C₁-C₆)alquila, O-[(C₁-C₆)alquilenos]₀₋₁-R', (C₂-C₆)alquenila, R', (C₂-C₆)alquenilenos-(C₆-C₁₀)arila, (C₁-C₆)alquilenos-R', NH₂, NH-R', NH-SO₂H, NH-SO₂-(C₁-C₆)alquila, NH-SO₂-R', SO₂-NH₂, SO₂-NHR, NH-C(O)-(C₁-C₆)alquila, NH-C(O)-R', C(O)N[(C₁-C₆)alquil]₂, C(O)OH ou C(O)O-(C₁-C₆)alquila;

R₉ é halogênio ou (C₁-C₆)alquila;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

L é O ou O-(C₁-C₆)alquilenos;

em que R' é (C₃-C₈)cicloalquila, (C₅-C₁₀)heterociclila ou (C₆-C₁₀)arila; e

R'' é (C₃-C₈)cicloalquila, (C₅-C₁₀)heterociclila, (C₆-C₁₀)arila, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquilenos-R', (C₁-C₆)alquilenos-O-(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquilenos-O-R', ou (C₁-C₆)alquilenos-NR_xR_y; e

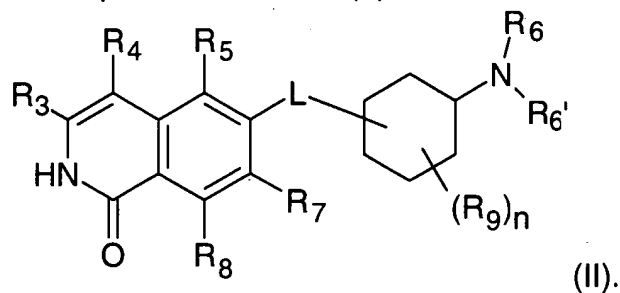
em que R_x e R_y são independentemente um do outro (C₁-C₆)alquila, (C₅-C₁₀)heterociclila, (C₆-C₁₀)arila, (C₁-C₄)alquilenos-(C₅-C₁₀)heterociclila, (C₁-C₄)alquilenos-(C₆-C₁₀)arila, (C₁-C₄)alquilenos-NH(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₄)alquilenos-N[(C₁-C₆)alquil]₂, (C₁-C₄)alquilenos-N[(C₆-C₁₀)aril]₂, ou (C₁-C₄)alquilenos-N[(C₅-C₁₀)heterociclil]₂; e

em que nos resíduos R₄, R₅, R₇ e R₈ um átomo de hidrogênio de alquila ou alquilenos pode opcionalmente ser substituídos por OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ ou CON(CH₃)₂ ou uma alquila ou alquilenos pode ser halogenado uma vez ou mais;

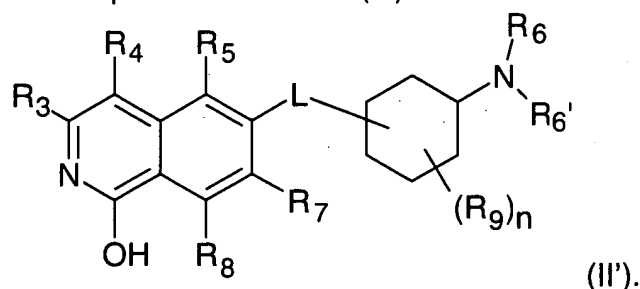
ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas e/ou derivados fisiologicamente funcionais.

2. Composto da fórmula (I) de acordo com reivindicação 1, ca-

racterizado por um composto da fórmula (II)



3. Composto da fórmula (I') de acordo com reivindicação 1, caracterizado por um composto da fórmula (II')



4. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 3, em que R_6 e R_6' são independentemente um do outro H, (C₁-C₆)alquila, R, (C₁-C₄)alquilen-(C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₄)alquilen-(C₅-C₁₀)heterociclila, (C₁-C₄)alquilen-C(O)-(C₅-C₁₀)heterociclila, (C₁-C₄)alquilen-C(O)-(C₆-C₁₀)arila ou (C₁-C₆)alquilen-(C₆-C₁₀)arila.

5. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 4, em que R_6 e R_6' é independentemente um do outro H, (C₁-C₆)alquila, (C₅-C₁₀)heterociclila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₄)alquilen-(C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₄)alquilen-(C₅-C₁₀)heterociclila ou (C₁-C₆)alquilen-(C₆-C₁₀)arila.

6. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 5, em que R_6 é H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₆)cicloalquila ou (C₁-C₄)alquilen-(C₃-C₆)cicloalquila, e R_6' é H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₄)alquilen-(C₃-C₈)cicloalquila, (C₅-C₁₀)heterociclila, (C₁-C₄)alquilen-(C₅-C₁₀)heterociclila ou (C₁-C₆)alquilen-(C₆-C₁₀)arila.

7. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 6, em que R_6 é H, (C₁-C₆)alquila e R_6' é H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₄)alquilen-(C₃-C₈)cicloalquila, (C₅-C₁₀)heterociclila, (C₁-C₄)alquilen-(C₅-C₁₀)heterociclila ou (C₁-C₆)alquilen-(C₆-C₁₀)arila.

8. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1

a 7, R_6 é H, (C_1-C_6) alquila e R_6' é H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_4) alquileno- (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_4) alquileno- (C_5-C_{10}) heterociclila em que heterociclila é não substituída ou substituída por (C_1-C_4) alquila ou halogênio, ou é (C_1-C_6) alquileno- (C_6-C_{10}) arila em que arila é não substituída ou substituída por halogênio, (C_1-C_4) alquila, O- (C_1-C_4) alquila ou SO₂- (C_1-C_4) alquila.

9. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 8, em que R_6 é H, (C_1-C_6) alquila e R_6' é H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila.

10. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 9, em que R_6 é H e R_6' é H, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila.

11. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 10, em que R_6 e R_6' é H.

12. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 11, em que R_5 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, R' , NH- (C_6-C_{10}) arila ou (C_1-C_6) alquileno- R' .

13. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 12, em que R_5 é H, halogênio, (C_1-C_6) alquila, R' , NH- (C_6-C_{10}) arila ou (C_1-C_6) alquileno- R' .

14. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 13, em que R_5 é H, halogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_6-C_{10}) arila, (C_5-C_{10}) heteroarila, NH- (C_6-C_{10}) arila ou (C_1-C_2) alquileno- (C_6-C_{10}) arila.

15. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 14, em que R_5 é H, halogênio, (C_1-C_6) alquila, fenila ou (C_5-C_6) heteroarila.

16. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 15, em que R_5 é H, halogênio ou (C_1-C_6) alquila.

17. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 16, em que R_5 é H ou halogênio.

18. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 17, em que R_5 é H.

19. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 18, em que R_4 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, NH- (C_6-C_{10}) arila ou

(C₁-C₆)alquilenno-R'.

20. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 19, em que R₄ é H, halogênio, (C₁-C₆)alquila, NH-(C₆-C₁₀)arila ou (C₁-C₆)alquilenno-R'.

5 21. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 20, em que R₄ é H, halogênio, (C₁-C₆)alquila, NH-(C₆-C₁₀)arila ou (C₁-C₂)alquilenno-(C₆-C₁₀)arila.

22. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 21, em que R₄ é H, halogênio, ou (C₁-C₆)alquila.

10 23. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 22, em que R₄ é H ou (C₁-C₆)alquila.

24. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 20, em que R₄ é H.

15 25. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 24, em que R₇ e R₈ são independentemente um do outro H, halogênio, CN, (C₁-C₆)alquila, O-(C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, R' ou (C₁-C₆)alquilenno-(C₃-C₈)cicloalquila.

20 26. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 25, em que R₇ e R₈ são independentemente um do outro H, halogênio, CN, (C₁-C₄)alquila, O-(C₁-C₄)alquila, (C₂-C₄)alquenila, fenila, (C₅-C₆)heteroarila, (C₃-C₆)cicloalquila ou (C₁-C₄)alquilenno-(C₃-C₆)cicloalquila.

27. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 26, em que R₇ e R₈ são independentemente um do outro H, halogênio, (C₁-C₄)alquila, O-(C₁-C₄)alquila ou (C₃-C₆)cicloalquila.

25 28. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 27, em que R₇ é H, halogênio, (C₁-C₄)alquila ou (C₃-C₆)cicloalquila e R₈ é H.

29. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 28, em que R₇ e R₈ são H.

30 30. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 29, em que R₉ é halogênio ou (C₁-C₄)alquila.

31. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações

1 a 30, em que R_9 é Cl, F, metila ou etila.

32. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 31, em que n é 0, 1, 2 ou 3.

33. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 32, em que n é 0 ou 1.

34. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 29, em que n é 0.

35. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 34, em que R_3 é H, halogênio, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_4) alquilenó-R', O-R'' ou NHR''.

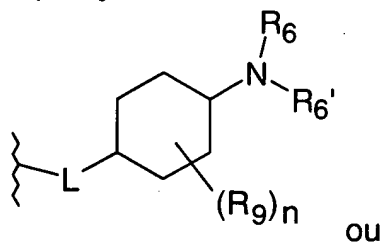
36. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 35, em que R_3 é H, (C_1-C_6) alquila ou NHR''.

37. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 36, em que R_3 é H, (C_1-C_4) alquila, NH- (C_5-C_6) heterociclila ou NH-fenila.

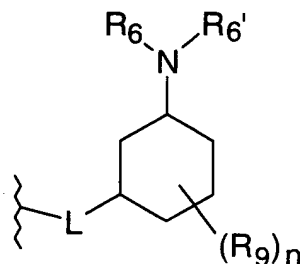
38. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 37, em que R_3 é H, (C_1-C_4) alquila, NH- (C_5-C_6) heteroarila que contém um ou mais átomos de N ou NH-fenila.

39. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 38, em que R_3 é H.

40. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 39, em que L é ligado à posição 4 do anel de cicloexila



L é ligado à posição 3 do anel de cicloexila



41. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 40, em que L é ligado à posição 4 do anel de cicloexila.

42. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 41, em que L é O-metileno, O-etileno ou O.

5 43. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 42, em que L é que O-metileno, O-etileno ou O ligado à posição 4 do anel de cicloexila.

44. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 43, em que L é O.

10 45. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 3, em que

R_3 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquileno- R' , OH, O- R'' , NH_2 , ou NHR'' ;

15 R_4 é H, halogênio, hidroxil, CN, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_6) alquileno- R' ;

R_5 é H, halogênio, CN, NO_2 , (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, R' , (C_1-C_6) alquileno- (C_6-C_{10}) arila, (C_2-C_6) alquenileno- (C_6-C_{10}) arila, (C_1-C_6) alquileno- (C_5-C_{10}) heterociclila, NH_2 , $NH-R'$, $NH-SO_2H$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $NH-SO_2-R'$, $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ alquila, $NH-C(O)-R'$, $C(O)N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $C(O)OH$ ou $C(O)O-(C_1-C_6)$ alquila;

20

R_6 e R_6' é independentemente um do outro H, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_8) alquila, (C_1-C_6) alquileno- R'' , (C_1-C_6) alquileno-O- (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alquileno-O- R' , (C_1-C_6) alquileno- $CH[R']_2$, (C_1-C_6) alquileno- $C(O)NH_2$, (C_1-C_6) alquileno- $C(O)NH-R'$, ou (C_1-C_6) alquileno- $C(O)N[R']_2$;

25 R_7 e R_8 são independentemente um do outro H, halogênio, CN, NO_2 , (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, R' , (C_2-C_6) alquenileno- (C_6-C_{10}) arila, (C_1-C_6) alquileno- R' , NH_2 , $NH-R$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ alquila, $NH-SO_2-R'$, SO_2-NH_2 , SO_2-NHR' , $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ alquila, $NH-C(O)-R'$, $C(O)N[(C_1-C_6)alquil]_2$, $C(O)OH$ ou $C(O)O-(C_1-C_6)$ alquila;

30 R_9 é halogênio ou (C_1-C_6) alquila;

n é 0, 1, 2; e

L é O ou O- (C_1-C_3) alquileno;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas e/ou derivado fisiologicamente funcionais.

46. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 3, em que

5 R_3 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_2) alquileno- R' ou NHR'' ;

R_4 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_2) alquileno- R' ;

10 R_5 é H, halogênio, CN, NO_2 , (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, R' , (C_1-C_6) alquileno- (C_6-C_{10}) arila, (C_2-C_6) alquenileno- (C_6-C_{10}) arila, (C_1-C_6) alquileno- (C_5-C_{10}) heterociclila, NH_2 , $NH-R'$, $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ alquila ou $C(O)N[(C_1-C_6)alquil]_2$;

R_6 e R_6' é independentemente um do outro H, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_1-C_8) alquila, ou (C_1-C_3) alquileno- R' ;

15 R_7 e R_8 são independentemente um do outro H, halogênio, CN, NO_2 , (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, R' , (C_2-C_3) alquenileno- (C_6-C_{10}) arila, (C_1-C_3) alquileno- R' , $NH-R'$, $NH-SO_2-(C_1-C_6)$ alquila, ou SO_2-NH_2 ;

R_9 é halogênio ou (C_1-C_6) alquila;

n tem 0 ou 1 anos; e

20 L é O ou O-metileno;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou suas formas estereoisoméricas e/ou derivados fisiologicamente funcionais.

47. Composto de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 3, em que

25 R_3 é H, halogênio, CN, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_2) alquileno- R' ou NHR'' ;

R_4 é H, halogênio, CN, (C_1-C_4) alquila, (C_3-C_6) cicloalquila, (C_1-C_2) alquileno- R' ;

30 R_5 é H, halogênio, CN, NO_2 , (C_1-C_6) alquila, (C_2-C_6) alquenila, R' , (C_1-C_6) alquileno- (C_6-C_{10}) arila, (C_2-C_6) alquenileno- (C_6-C_{10}) arila, (C_1-C_6) alquileno- (C_5-C_{10}) heterociclila, $NH-R'$;

R_6 é H, (C_3-C_6) cicloalquila ou (C_1-C_4) alquila;

R_6' é H, (C₃-C₈)cicloalquila, (C₁-C₈)alquila, ou (C₁-C₃)alquileno-R';

R_7 e R_8 são independentemente um do outro H, halogênio, CN, NO₂, (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, R', (C₂-C₃)alquenileno-(C₆-C₁₀)arila, 5 (C₁-C₃)alquileno-R', NH-SO₂-(C₁-C₆)alquila, ou SO₂-NH₂;

R_9 é halogênio ou (C₁-C₄)alquila;

n é 0; e

L é O;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas 10 e/ou derivados fisiologicamente funcionais.

48. Composto das fórmulas (I) ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 47 para uso como um medicamento.

49. Uso de pelo menos um composto da fórmula (I) ou (I') e/ou 15 seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 47 para produzir um medicamento.

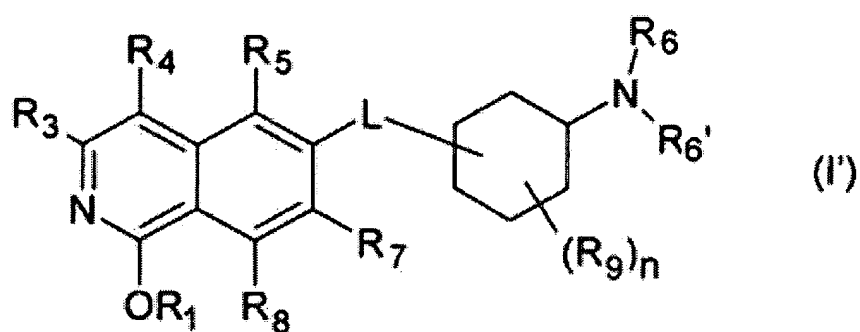
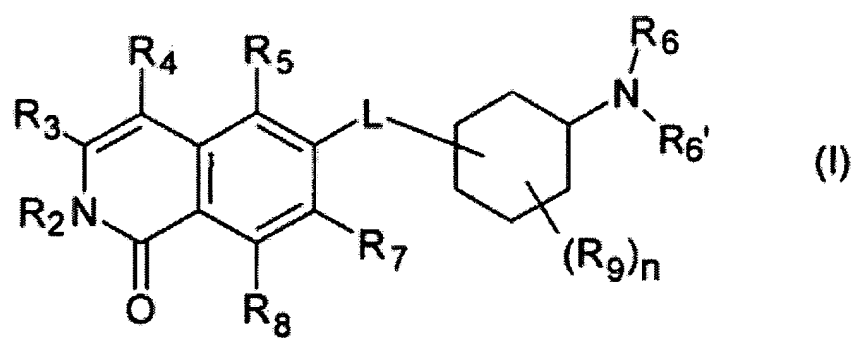
50. Uso de um composto das fórmulas (I) ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas de acordo com 20 qualquer dentre as reivindicações 1 a 47 para a produção de farmacêuticos para a prevenção e/ou tratamento de doenças associadas com Rho-cinase ou fosforilação mediada por Rho-cinase de fosfatase de cadeia leve de miosina.

51. Uso de pelo menos um composto das fórmulas (I) ou (I') e/ou 25 seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 47 para produzir um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de hipertensão, hipertensão pulmonar, hipertensão ocular, retinopatia, glaucoma, distúrbio circulatório periférico, doença arterial oclusiva periférica (PAOD), cardiopatia coronária, 30 angina de peito, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, doenças isquêmicas, insuficiência do órgão isquêmico (dano ao órgão terminal), pulmão fibróide, fígado fibróide, insuficiência hepática, nefropatia, insuficiência renal,

rim fibróide, glomerulosclerose renal, hipertrofia do órgão, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome de angústia respiratória do adulto, distúrbios trombóticos, acidente vascular cerebral, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dor, degeneração neuronal, lesão na medula espi-
5 nhal, doença de Alzheimer's, nascimento prematuro, disfunção erétil, disfunções endócrinas, arteriosclerose, hipertrofia prostática, diabetes e complicações de diabetes, síndrome metabólica, reestenose no vaso sanguíneo, aterosclerose, inflamação, doenças autoimunes, AIDS, osteopatia, infecção do trato digestivo com bactérias, sepse, desenvolvimento e progresso do cânc-
10 cer.

52. Medicamento que compreende uma quantidade eficaz de pelo menos um composto das fórmulas (I) ou (I') e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou formas estereoisoméricas destes de acordo com qualquer dentre as reivindicações 1 a 47, portadores e excipientes fisiologi-
15 camente tolerados, onde apropriado, outros aditivos e/ou outros ingredientes ativos.

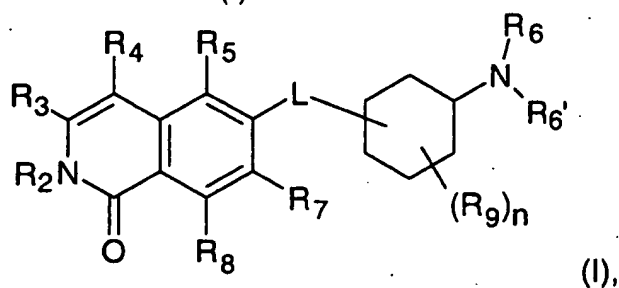
P10014063-7



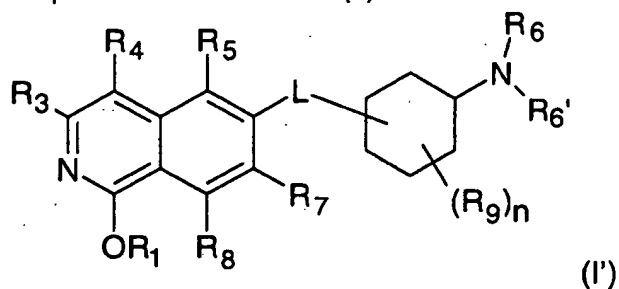
RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE CICLOEXILAMINA ISOQUINOLO-
NA".

A invenção se refere a derivados de isoquinolona substituídos
5 por 6-cicloexilamina da fórmula (I)



ou derivados de isoquinolina da fórmula (I')



úteis para a prevenção e/ou and/or de tratamento de doenças associadas
com Rho-cinase e/ou fosforilação mediada por Rho-cinase de fosfatase de
cadeia leve de miosina e composições contendo tais compostos.