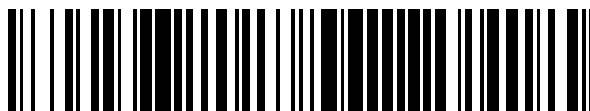


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 827**

51 Int. Cl.:

C07D 217/24 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2009 E 09768949 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2303846**

54 Título: **Isoquinolinas e isoquinolinonas sustituidas como inhibidores de Rho-cinasa**

30 Prioridad:

24.06.2008 EP 08290606

17.02.2009 US 153149 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.07.2015

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54, rue La Boétie

75008 Paris , FR

72 Inventor/es:

PLETTENBURG, OLIVER;

LORENZ, KATRIN;

WESTON, JOHN;

LOEHN, MATTHIAS;

KLEEMANN, HEINZ-WERNER;

DUCLOS, OLIVIER y

JEANNOT, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 541 827 T3

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

DESCRIPCIÓN

Isoquinolinas e isoquinolinonas sustituidas como inhibidores de Rho-cinasa

La presente invención se refiere isoquinolina e isoquinolinonas sustituidas, a su preparación y a su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con la inhibición de la Rho-cinasa y/o de la fosforilación mediada por la Rho-cinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina.

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

Se sabe que la Rho-cinasa está implicada en la vasoconstricción, incluyendo el desarrollo del tono miogénico y la hipercontractilidad del músculo liso (Gokina et al. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-1948), la contracción del músculo liso bronquial (Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 1999, 20, 1190-1200), el asma (Setoguchi et al. Br. J. Pharmacol., 2001, 132, 111-118; Nakahara, et al. Eur. J. Pharmacol. 2000, 389, 103-106) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-1987), hipertensión, hipertensión pulmonar (Fukumoto et al. Heart, 2005, 91, 391-392, Mukai et al. Nature 1997, 389, 990-994) e hipertensión ocular y regulación de la presión intraocular (Honjo et al. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), disfunción endotelial (Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249), angina (Masumoto et al. Circulation 2002, 105, 1545-47, Shimokawa et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002, 40, 751-761), nefropatía, incluyendo nefropatías inducidas por hipertensión, no inducidas por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia venosa periférica oclusiva (PAOD) (Wakino et al. Drug News Perspect. 2005, 18, 639-643), infarto de miocardio (Demiryurek et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 527, 129-140, Hattori et al. Circulation 2004, 109, 2234-2239), hipertrofia e insuficiencia cardíaca (Yamakawa et al. Hypertension 2000, 35, 313-318; Liao et al. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2006, 290, C661-668; Kishi et al. Circulation 2005, 111, 2741-2747), arteriopatía coronaria, aterosclerosis, restenosis (Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254; Retzer et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Negro et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999, 262, 211-215), diabetes, complicaciones diabéticas, utilización de glucosa y síndrome metabólico (Sandu et al. Diabetes 2000, 49, 2178-2189; Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-129), impotencia sexual, por ejemplo, disfunción eréctil masculina (Chitaley et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), retinopatía, inflamación, enfermedades inmunitarias, SIDA, osteoporosis, trastornos endocrinos, por ejemplo, hiperaldosteronismo, trastornos del sistema nervioso central tales como degeneración neuronal y lesión de la médula espinal (Hara et al. J. Neurosurg. 2000, 93, 94-101), isquemia cerebral (Uehara et al. Nature 1997, 389, 990-994; Satoh et al. Life Sci. 2001, 69, 1441-1453; Hitomi et al. Life Sci. 2000, 67, 1929-1939; Yamamoto et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000, 35, 203-211), vasoespasmo cerebral (Sato et al. Circ. Res. 2000, 87, 195-200; Kim et al. Neurosurgery 2000, 46, 440-447), dolor, por ejemplo, dolor neuropático (Tatsumi et al. Neuroscience 2005, 131, 491-498; Inoue et al. Nature medicine 2004, 10, 712-718), infección bacteriana del tubo digestivo (documento WO 98/06433), desarrollo y progresión de cáncer, neoplasia en la que se ha demostrado que la inhibición de Rho cinasa inhibe el desarrollo de células tumorales y metástasis (Itoh et al. Nature Medicine 1999, 5, 221-225; Somlyo et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 652-659), angiogénesis (Uchida et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640; Gingras, et al. Biochem J 2000, 348, 273-280), proliferación y motilidad de células del músculo liso vascular (Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327), proliferación de células endoteliales, retracción y motilidad de células endoteliales (Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), formación de fibras de tensión (Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806), trastornos tromboticos (Kikkawa et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672; Klages et al. J. Cell Biol. 1999, 144, 745-754; Retzer et al. Cell Signal 2000, 12, 645-648) y agregación leucocitaria (Kawaguchi et al. Eur. J. Pharmacol. 2000, 403, 203-208; Sanchez-Madrid et al. J. Immunol. 2003, 171, 1023-1034; Sanchez-Madrid, et al. J. Immunol. 2002, 168, 400-410), célula madre y biología relacionada con células madres pluripotentes inducidas, por ejemplo interacción célula-célula, proliferación, progresión del ciclo celular, regulación génica, migración, modulación del citoesqueleto de actina, y aplicación relacionada, por ejemplo como viabilidad, supervivencia, recuperación, crecimiento, susceptibilidad frente a apoptosis, diferenciación, desarrollo, modulación génica, modulación de morfogénesis, alojamiento e invasión (Krawetz et al. BioEssay 2009, 31, 336-343; Claassen et al. Mol. Reprod. Dev. 2009, PMID: 19235204; Heng Tissue Cell 2009, PMID: 19261317; Arnsdorf et al. J. Cell. Sci. 2009, 122, 546-553, Kim et al. Stem Cells 2009, 27, 191-199), modulación de transición epitelial-mesenquimatoso (Royal et al. Mol. Biol. Cell 2000, 11, 1709-1725; Zondag et al. J. Cell Biol. 2000, 149, 775-782; Masszi et al. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2003, 284, 911-924; Smallhorn et al. Development 2004, 131, 2641-2651; Wells et al. Cell Motil. Cytoskeleton 2005, 62, 180-194; Wu et al. Cancer Res. 2006, 66, 9527-9534; Fan et al. Mol Biol Cell. 2007, 18, 1083-1097; Cho et al. Cell Biol. Int. 2007, 31, 1225-1230; Giehl et al. Cells Tissues Organs. 2007, 185, 123-130; Rodrigues-Diez et al. Pharm. Res. 2008, 25, 2447-2461), y resorción ósea (Chelliah et al. J. Biol. Chem. 2003, 278, 29086-29097), activación del sistema de transporte de intercambio de Na/H (Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-208), enfermedad de Alzheimer (Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217), activación de aducina (Fukata et al. J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548), y en la

señalización de SREB (elemento de unión de respuesta a esteroides) y sus efectos sobre el metabolismo de los lípidos (Lin et al. Circ. Res., 2003, 92, 1296-304).

Por lo tanto, un compuesto que tiene un efecto inhibidor sobre la Rho-cinasa y/o sobre la fosforilación mediada por la Rho-cinasa de la fosfatasa de cadena ligera de miosina es útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares que implican Rho-cinasa como causa primaria o secundaria de la enfermedad, tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, insuficiencia venosa periférica oclusiva (PAOD), cardiopatía isquémica, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), pulmón fibroide, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y nefropatía diabética, insuficiencia renal, riñón fibroide, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome disneico del adulto, trastornos trombóticos, apoplejía, vasoespasmio cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, restenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunitarias, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tubo digestivo con bacterias, septicemia, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón, y sus metástasis.

Además, tal compuesto es útil también para enfoques curativos asociados con el tratamiento con células madre o células madre pluripotentes inducidas, la mejora del reconocimiento o para el tratamiento o prevención de depresión, epilepsia, corazón fibroide, necrosis papilar renal, disfunción tubulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de vasos, por ejemplo estenosis de la carótida, o trastornos lipídicos.

El documento WO 2001/64238 describe derivados de isoquinolina-5-sulfonamida opcionalmente sustituidos con un grupo heterocíclico unido a $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$, a $-(CH_2)_{0-6}-S-(CH_2)_{0-6}-$ o a $-(CH_2)_{0-6}-$, útiles como agentes neuroprotectores.

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

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

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

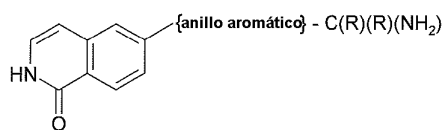
Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) describen la 6-benciloxi-isoquinolina para el tratamiento de infecciones provocadas por *Helicobacter pylori*.

El documento US 5.480.883 describe genéricamente como inhibidores del receptor de PDGF y/o EGF útiles para inhibir la proliferación celular, compuestos de la fórmula "Ar I - X - Ar II", en la que X puede ser $(CHR_1)_m-Z-(CHR_1)_n$, por ejemplo $Z-CH_2$, en el que Z puede ser O, R_1 es hidrógeno o alquilo, Ar I puede ser entre otros una isoquinolona opcionalmente sustituida, y Ar II puede ser entre otros un sistema heterocíclico saturado monocíclico de C_{3-7} opcionalmente sustituido.

El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva, etc., derivados de isoquinolona que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CR^eR^f)_pOR^{43}$, en el que p puede ser cero, y R^{43} es, por ejemplo, un resto cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con $NR^{51}R^{52}$, en el que R^{51} y R^{52} pueden ser hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), etc.; o R^{43} es un grupo R^{81} definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos en la posición 4 con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente.

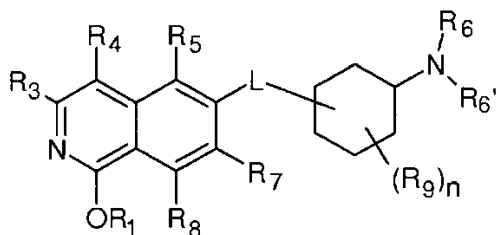
El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardíacas, apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva, etc., derivados de isoquinolona que pueden estar sustituidos con hidroxilo en la posición 1 y que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CR^eR^f)_pOR^{43}$, en el que p puede ser cero, y R^{43} es, por ejemplo, un resto cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con $NR^{51}R^{52}$, en el que R^{51} y R^{52} pueden ser hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), etc.; o R^{43} es un grupo R^{81} definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos en la posición 4 con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente.

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



como inhibidores de la Rho-cinasa.

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



como inhibidores de Rho-cinasa.

El documento WO 2008/077556 (Sanofi-Aventis) describe además derivados de isoquinolina e isoquinolinona sustituidos en posición 6 en calidad de inhibidores de Rho-cinasa.

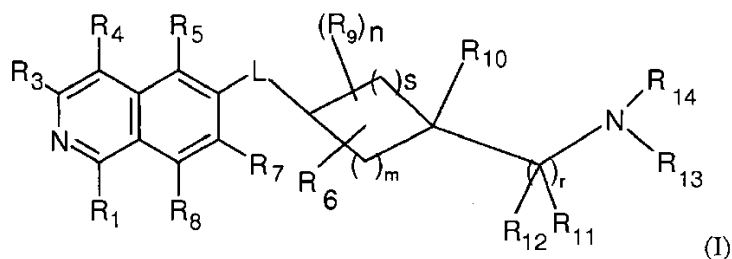
El documento WO 2008/020081 (Organon) describe derivados de isoquinolina-1-ona o isoquinolina-1-amina sustituidos en posición 6 en calidad de inhibidores de Rho-cinasa.

Iwakubo et. al. (Bioorganic & Med. Chemistry Vol. 15, nº 1, 15 de noviembre de 2006, p. 350 - 364) describe derivados de isoquinolina y de indazol sustituidos en 5 como inhibidores de Rho-cinasa.

En particular, la selectividad frente a otras cinasas se ha identificado como un requisito previo para el uso de inhibidores de cinasa como agentes terapéuticos. Por ejemplo, fasudil, un inhibidor ampliamente descrito de Rho cinasa, presenta una selectividad solamente modesta frente a otras varias cinasas, por ejemplo proteína cinasa A y proteína cinasa G (véase, por ejemplo, Tamura et al., Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics (2005), 1754(1-2), 245-252. También otro inhibidor, Y-27632, presenta solamente una selectividad de 20 veces frente a proteína cinasa G.

Por lo tanto, aunque se han descrito varios inhibidores de Rho-cinasa, sigue existiendo la necesidad de compuestos adicionales que sean útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por Rho-cinasa, en particular con selectividad mejorada.

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



en la que

R₁ es H, OH o NH₂;

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

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

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

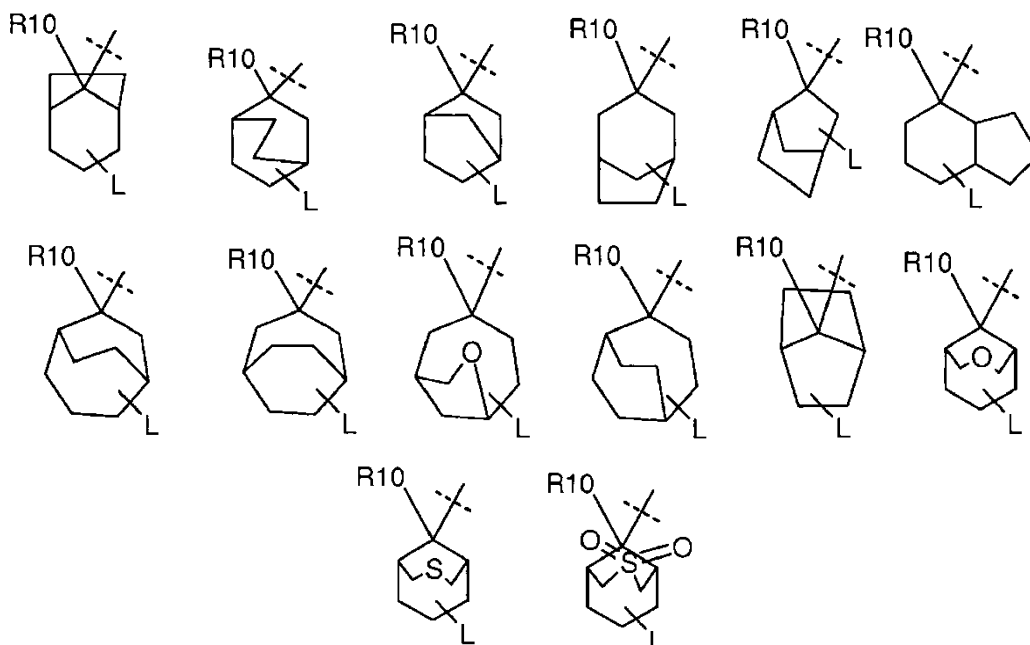
R₇ es H, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), R', o SO₂-NH₂;

R₈ es H, halógeno o alquilo (C₁-C₆);

R₉ es OH, halógeno, alquilo (C₁-C₆), C(O)OH, C(O)NH₂, o O-CH₃, en los que alquilo (C₁-C₆) está no sustituido o sustituido;

R₆ está ausente

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

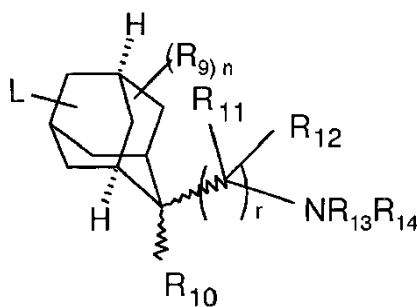


o, si m y s son 2, m es 3 y s es 1, o m es 4 y s es 0,

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

y, si m es 3 y s es 3,

- 15 R₆ son dos grupos metileno unidos a átomos de carbono diferentes del anillo de cicloalquilo, en el que los grupos metileno o el grupo CH₂-CH-(CH₂)₂ están unidos a los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo de manera que forman un sistema de adamantano de fórmula



en la que L puede estar unido a cualquier átomo de carbono secundario o terciario, y

en la que el sistema anular bicíclico o sistema de adamantano está no sustituido u opcionalmente sustituido con R₉;

R₁₀ es

- 20 H, fenilo, O-fenilo, o heteroarilo (C₅-C₆),

en la que fenilo o heteroarilo (C₅-C₆) está no sustituido o sustituido;

R₁₁ es

H,

- alquilo (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-R',
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 heteroarilo (C₅-C₁₀),
 5 heterocicloalquilo (C₃-C₈),
 arilo (C₆-C₁₀);
 o R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo (C₃-C₈);
 R₁₂ es
 10 alquilo (C₁-C₆),
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 heteroarilo (C₅-C₁₀),
 heterocicloalquilo (C₃-C₈), o
 arilo (C₆-C₁₀);
 15 o R₁₂ es H, con la condición de que r = 2 y el otro R₁₂ no sea H;
 o R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo (C₃-C₈);
 R₁₃ y R₁₄ son independientemente el uno del otro
 H,
 20 R',
 alquilo (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-R',
 alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-O-R',
 25 C(O)alquilo (C₁-C₆),
 C(O)R', o
 C(O)alquilen (C₁-C₆)-R'
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 en los que R', alquilo (C₁-C₆), o alquilen (C₁-C₆) está no sustituido o sustituido, o
 30 R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido o sustituido.
 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 m es 1, 2, 3 ó 4;
 s es 0, 1, 2, ó 3;
 35 r es 1 ó 2;
 L es O, S, S o NH;
 R' es
 cicloalquilo (C₃-C₈),

heteroarilo (C₅-C₁₀),

heterocicloalquilo (C₃-C₈),

arilo (C₆-C₁₀);

5 en el que, en los restos R₃ a R₁₄, alquilo o alquilenos está no sustituido u opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;

en el que, en los restos R₃ a R₁₄, cicloalquilo o heterocicloalquilo está no sustituido u opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo (C₁-C₆), halógeno, OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;

10 en el que, en los restos R₃ a R₁₄, alquilo o alquilenos está no sustituido u opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno;

en el que, en los restos R₃ a R₁₄, arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) están no sustituidos u opcionalmente sustituidos una o más veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-arilo (C₆-C₁₀), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilenilo (C₂-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-C(O)-alquilo (C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆); SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)-O-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-arilo (C₆-C₁₀), NH-SO₂-heteroarilo (C₅-C₁₀), NH-SO₂-heterocicloalquilo (C₃-C₈), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-O-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), O-arilo (C₆-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈), O-alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),

25 en el que dicho arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar sustituido una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, COOH, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀), o O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀); o

en el que arilo (C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen (C₁-C₄)-O, por lo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno; y

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

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

35 En otra realización, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para uso como un medicamento. También se refiere al uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por Rho-cinasa, tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico,

40 insuficiencia venosa periférica oclusiva (PAOD), cardiopatía isquémica, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), pulmón fibroide, hígado fibroide, nefropatía, insuficiencia hepática, riñón fibroide, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome disneico del adulto, trastornos tromboticos, apoplejía, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, restenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunitarias, SIDA, osteopatía infección del tubo digestivo con bacterias, septicemia, o desarrollo y progresión de cánceres. La invención se refiere además a un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro objeto de la presente invención es un método para producir un compuesto de fórmula (I).

50 El término alquilo, como se usa en alquilo (C₁-C₂), alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₆) y los correspondientes sustituyentes alquilenos, se entiende como un resto hidrocarbonado que puede ser lineal, es decir, de cadena recta, o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, respectivamente. Esto también se aplica si un grupo alquilo aparece como un sustituyente en otro grupo, por ejemplo en un grupo alcoxi (O-alquilo), S-alquilo o un grupo -O-alquilen (C₁-C₆)-O-, un grupo alcocarbonilo o un grupo arilalquilo. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo los n-isómeros de todos estos grupos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo,

neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. Los grupos alquilo o alquileo pueden estar opcionalmente halogenados una o más veces, por ejemplo los grupos alquilo pueden estar fluorados, por ejemplo perfluorados. Ejemplos de grupos alquilo halogenados son CH_2F , CHF_2 , CF_3 y CH_2CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , o $-\text{O}-(\text{CF}_2)_2-\text{O}-$.

5 El término alqueno (C_2-C_6) significa un resto hidrocarbonado cuya cadena de carbono es una cadena lineal o ramificada que comprende 2 a 6 átomos de carbono y tiene, dependiendo de la longitud de la cadena, 1, 2 ó 3 dobles enlaces, por ejemplo vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo. El doble enlace puede tener, cuando sea posible, la orientación E o Z. Los dobles enlaces pueden ser tanto internos como terminales.

10 Los grupos alquino (C_2-C_6) son restos hidrocarbonados cuya cadena de carbono es una cadena lineal o ramificada y comprende de 2 a 6 átomos de carbono y tiene, dependiendo de la longitud de la cadena, 1 ó 2 triples enlaces, por ejemplo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) ó 2-butinilo. Los triples enlaces pueden ser tanto internos como terminales.

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

15 El término heteroalquilo (C_1-C_8) o los correspondientes sustituyentes heteroalquileo (C_1-C_8) se entienden como grupos alquilo (C_1-C_8) o alquileo (C_1-C_8) en los que al menos un átomo de carbono, preferiblemente uno o dos átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de carbono, se reemplaza por un grupo seleccionado de O, NH o S, y en los que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El heteroátomo puede estar colocado en cualquier posición del grupo alquilo o alquileo. Los ejemplos de grupos heteroalquilo (C_1-C_8) incluyen - $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, - $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, - $\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, - $\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$, - $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, - $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, - $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, - $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ o $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

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

Un grupo arilo (C_6-C_{10}) significa un anillo aromático o un sistema anular que comprende dos anillos aromáticos que están condensados o ligados de otro modo, o que comprende dos anillos aromáticos condensados en los que un anillo está saturado o parcialmente saturado, es decir, contiene al menos un enlace sencillo C-C, por ejemplo un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralon-, indanil- o indan-1-on-ilo. Un grupo arilo (C_6-C_{10}) preferido es fenilo.

Un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_8) significa un sistema anular de carbono monocíclico saturado (no contiene dobles enlaces) que contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos anulares, en que uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o combinaciones de heteroátomos diferentes. Los restos heterocicloalquilo pueden estar unidos en cualquier posición, por ejemplo en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. También se incluyen los correspondientes N-óxidos, sulfóxidos o sulfonas de estos compuestos.

Ejemplos de grupos heterocicloalquilo (C_3-C_8) son oxiranilo, oxetanilo, aziridinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxolanilo, por ejemplo 1,3-dioxolanilo, dioxanilo, por ejemplo 1,4-dioxanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, triazolidinilo, hexahidropirimidinilo, piperazinilo, triazinanilo, por ejemplo, 1,3,5-triazinanilo, 1,2,3-triazinanilo o 1,2,4-triazinanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano, ditiolanilo, por ejemplo 1,3-ditiolanilo, ditanilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxatolanilo, por ejemplo 1,3-oxatolanilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, diazepanilo, por ejemplo 1,4-diazepanilo.

Un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_8) preferido es morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxetanilo o tetrahidropirano.

Heteroarilo (C_5-C_{10}) significa un sistema anular mono- o bicíclico en el que uno o más átomos de carbono pueden reemplazarse por uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o combinaciones de heteroátomos diferentes. Los restos heteroarilo pueden estar unidos en cualquier posición, por ejemplo en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. Grupos heteroarilo (C_5-C_{10}) pueden ser (1) un sistema anular monocíclico o bicíclico aromático, o (2) un sistema anular bicíclico, en el que un anillo es aromático y el segundo anillo está al menos parcialmente saturado. También se incluyen los correspondientes N-óxidos, sulfóxidos o sulfonas de estos compuestos.

Grupos heteroarilo (C_5-C_{10}) adecuados son bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, azaindolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisotiazolilo, carbolinilo, cinolinilo, cromanilo, cromanilo, naftiridinilo, ftalacinilo, piridoimidazolilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, furilo, furazanilo, tienilo,

imidazolilo, imidazolinilo, 1H-indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolinilo, pirrolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo.

- 5 Piridilo representa tanto a 2-, 3- como 4-piridilo. Tienilo representa tanto a 2- como 3-tienilo. Furilo representa tanto a 2- como 3-furilo. También se incluyen los N-óxidos correspondientes de estos compuestos, por ejemplo 1-oxi-2-, 3- o 4-piridilo.

Las sustituciones en restos heteroarilo (C₅-C₁₀) pueden darse sobre átomos de carbono libres o sobre átomos de nitrógeno.

- 10 Los ejemplos preferidos de restos heteroarilo (C₅-C₁₀) son benzofurilo, quinolinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tetrazolilo.

- 15 Un heteroarilo (C₅-C₁₀) preferido es un grupo heteroarilo (C₅-C₆). Los restos heteroarilo (C₅-C₆) preferidos son furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo. Los ejemplos preferidos de restos heteroarilo (C₅-C₆) preferidos son 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2- o -5-ilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 3- o 4-piridazinilo, o pirazinilo.

- 20 En los restos R₃ a R₁₄, los restos arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) están no sustituidos o, si no se especifica de otro modo, están opcionalmente sustituidos una o más veces, preferiblemente una a tres veces, más preferiblemente una vez, con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-arilo (C₆-C₁₀), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilenilo (C₂-C₆), alquililo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-C(O)-alquilo (C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-arilo (C₆-C₁₀), NH-SO₂-heteroarilo (C₅-C₁₀), NH-SO₂-heterocicloalquilo (C₃-C₈), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), O-arilo (C₆-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈), O-alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈), en los que dicho arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) pueden estar sustituidos una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, COOH, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀), u O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀); o

en los que arilo (C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen (C₁-C₄)-O, con lo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno; y

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

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

- 50 Sustituyentes más preferidos para arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) son OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₄), C(O)-alquilo (C₁-C₄), C(O)-O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), O-alquilo (C₁-C₄), CONH₂, SO₂-NH₂, SO₂-alquilo (C₁-C₄) o SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₄)]₂, alquilen (C₁-C₄)-fenilo, alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄) o heteroarilo (C₅-C₆), en los que el fenilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, con OH, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o O-alquilo (C₁-C₄). Sustituyentes aún más preferidos para arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) son OH, halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₄), especialmente NH-C(O)-CH₃, C(O)-alquilo (C₁-C₄), especialmente C(O)-CH₃, C(O)-O-alquilo (C₁-C₄), especialmente C(O)-OCH₃, alquilo (C₁-C₄), especialmente CH₃ o CF₃, O-alquilo (C₁-C₄), especialmente O-CH₃, CONH₂, SO₂-NH₂,

SO₂-alquilo (C₁-C₄), especialmente SO₂-CH₃ o SO₂-CF₃; o SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₄)]₂, especialmente SO₂-N=CH-N[(CH₃)₂],

en los que el fenilo no está sustituido o está opcionalmente sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, con OH, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o O-alquilo (C₁-C₄).

- 5 Sustituyentes más especialmente preferidos para los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) son OH, CN, alquilo (C₁-C₄), especialmente CH₃ o CF₃, O-alquilo (C₁-C₄), especialmente O-CH₃, halógeno o fenilo, en los que el fenilo puede estar además sustituido una a tres veces, preferiblemente una vez, con OH, halógeno, alquilo (C₁-C₄), especialmente CH₃ o CF₃, o O-alquilo (C₁-C₄), especialmente O-CH₃.

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

- 15 En los grupos fenilo monosustituídos, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4, prefiriéndose la posición 3 y la posición 4. Si un grupo fenilo tiene dos sustituyentes, estos pueden estar situados en la posición 2,3, en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 3,4 o en la posición 3,5. En los grupos fenilo que tienen tres sustituyentes, los sustituyentes pueden estar situados en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5.

Las explicaciones anteriores en relación con los grupos fenilo se aplican igualmente a grupos divalentes derivados de grupos fenilo, es decir, fenileno que puede ser 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno no sustituido o sustituido. Las explicaciones anteriores también se aplican de forma correspondiente al subgrupo arilo en grupos arilalquilo.

- 20 Son ejemplos de grupos arilalquilo, que también pueden no estar sustituidos o estar sustituidos en el subgrupo arilo así como en el subgrupo alquileno, bencilo, 1-feniletileno, 2-feniletileno, 3-fenilpropileno, 4-fenilbutileno, 1-metil-3-fenil-propileno.

- 25 En los restos R₃ a R₁₄, un alquilo o alquileno no está sustituido o, si no se especifica de otro modo, está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno. Si está sustituido, el alquilo o alquileno está sustituido preferiblemente una a tres veces con halógeno seleccionado de cloro o bromo, pero puede estar sustituido una o más veces con flúor, por ejemplo estando perfluorado. Preferiblemente, el halógeno es fluoro. Preferiblemente, alquileno no está halogenado. Más preferiblemente, un grupo alquilo o alquileno no está halogenado.

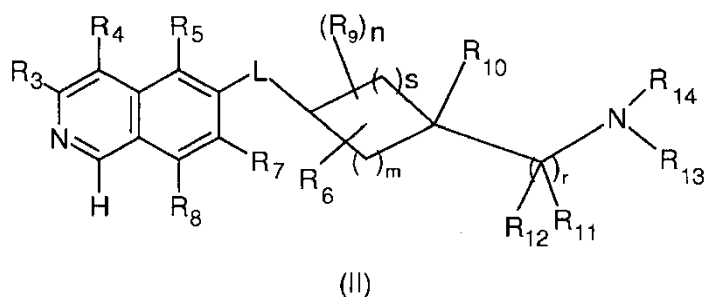
- 30 En los restos R₃ a R₁₄, alquilo o alquileno no está sustituido o, si no se especifica de otro modo, está opcionalmente sustituido una o más veces con un grupo seleccionado independientemente de OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂. Si está sustituido, el número de sustituyentes está preferiblemente entre 1, 2, 3 ó 4, más preferiblemente 1 ó 2, prefiriéndose aún más 1. Preferiblemente, un alquileno no está sustituido con uno de estos grupos. Más preferiblemente, un alquilo o alquileno no está sustituido con uno de estos grupos. Preferiblemente, alquilo o alquileno en R₃, R₄, R₅, R₇ y R₈ no están sustituidos. En una realización adicional, alquilo o alquileno en R₄ a R₁₅ no está sustituido con uno de estos grupos.

- 35 En los restos R₃ a R₁₄, cicloalquilo o heterocicloalquilo no está sustituido o, si no se especifica de otro modo, está opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo (C₁-C₆), halógeno, OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂. Si está sustituido, el número de sustituyentes está preferiblemente entre 1, 2, 3 ó 4, más preferiblemente 1 ó 2, prefiriéndose aún más 1. Preferiblemente, cicloalquilo o heterocicloalquilo en R₃ a R₉ no está sustituido. En una realización adicional, cicloalquilo o heterocicloalquilo en R₃ a R₁₅ no está sustituido. En una realización preferida, un heterocicloalquilo no está sustituido. En otra realización, cicloalquilo no está sustituido.

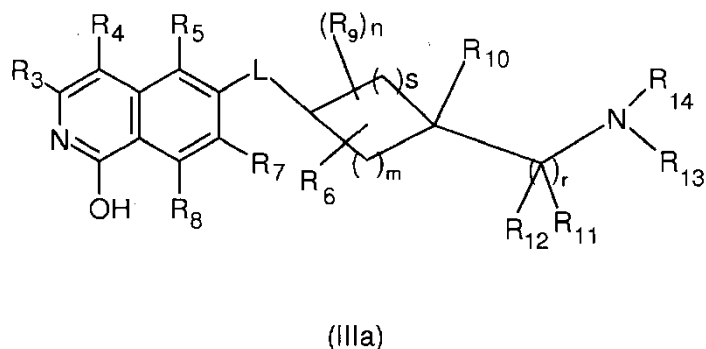
- 45 Los sustituyentes generales y preferidos de grupos arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈) como se definen anteriormente se pueden combinar con las definiciones generales y preferidas de R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, n, s, m, r, p y L como se describe en las realizaciones siguientes de un compuesto de fórmula (I).

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

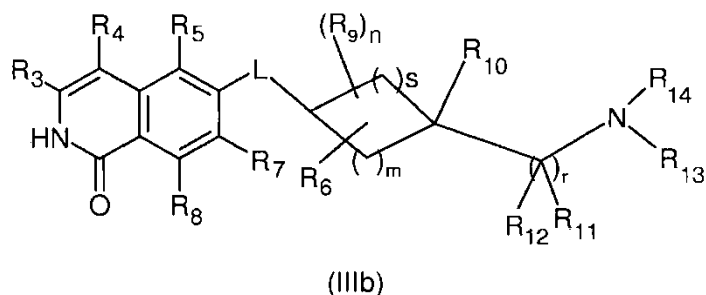
En otra realización de un compuesto de fórmula (I), R₁ es H, y el compuesto se caracteriza por la fórmula (II)



En otra realización de la presente invención, R₁ es OH, y el compuesto se caracteriza por la fórmula (IIIa)

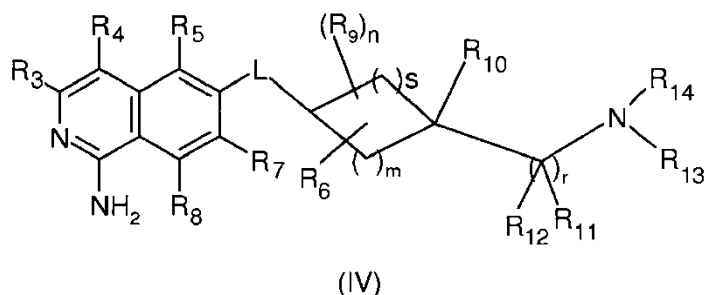


5 El derivado de isoquinolina de fórmula (I), en la que R₁ es OH, incluye el derivado de 1-isoquinolona tautomérico correspondiente que se caracteriza por la fórmula (IIIb)



Esta forma tautomérica también es una realización de la presente invención.

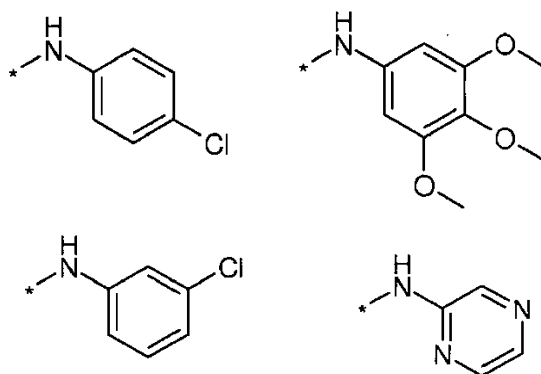
En una realización adicional, R₁ es NH₂, y el compuesto se caracteriza por la fórmula (IV)



10 Las siguientes realizaciones adicionales se refieren igualmente a los compuestos de fórmula (I), (II), (IIIa), (IIIb) y (IV).

En una realización preferida, R₁ es H o OH; más preferiblemente, R₁ es OH.

15 En una realización, R₃ es preferiblemente H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), o NHR'. En otra realización más preferida, R₃ es H, halógeno, NH-heteroarilo (C₅-C₆) no sustituido o sustituido, NH-heterocicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido o sustituido, o NH-fenilo no sustituido o sustituido. En una realización aún más preferida, R₃ es NH-heteroarilo (C₅-C₆) no sustituido o sustituido que contiene uno o más átomos de N, o NH-fenilo no sustituido o sustituido. En una realización más preferida, R₃ es H. Ejemplos de sustituyentes NHR' en R₃ son



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

- 5 En una realización preferida, R_4 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alquilen (C_1-C_2)-fenilo. En una realización más preferida, R_4 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_4) o alquilen (C_1-C_2)-fenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo (C_1-C_4) o alquilen (C_1-C_2)-fenilo no sustituido. Aún más preferido, R_4 es H o halógeno, siendo H más preferido.

- 10 En una realización preferida, R_5 es H, CN, halógeno, alquilo (C_1-C_6) no sustituido o sustituido, arilo (C_6-C_{10}) no sustituido o sustituido, cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o no sustituido, o heteroarilo (C_5-C_{10}) no sustituido o sustituido. Arilo (C_6-C_{10}) es preferiblemente fenilo. Ejemplos de R_5 son hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, fenilo, tienilo o piridilo, nitrilo, (p-metoxi)-fenilo, N-anilina, ciclopropilo, tetrazol, 4-metoxi-anilina. En una realización más preferida, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) o heteroarilo (C_5-C_{10}) están no sustituidos. En otra realización aún más preferida, R_5 es H, halógeno, metilo, etilo, fenilo, tienilo, o piridilo, más específicamente H, halógeno, metilo, o etilo. Lo más preferido, R_5 es H.

- 15 En una realización preferida, R_7 es H, halógeno, nitrilo, alquilo (C_1-C_6) no sustituido o sustituido, O-alquilo (C_1-C_6) no sustituido o sustituido, o R' no sustituido o sustituido. En una realización más preferida, R_7 es H, halógeno, nitrilo, alquilo (C_1-C_4) no sustituido o sustituido, O-alquilo (C_1-C_4) no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo (C_5-C_6) no sustituido o sustituido, o cicloalquilo (C_3-C_6) no sustituido o sustituido. Preferiblemente, alquilo, fenilo o heteroarilo (C_5-C_6) están no sustituidos.

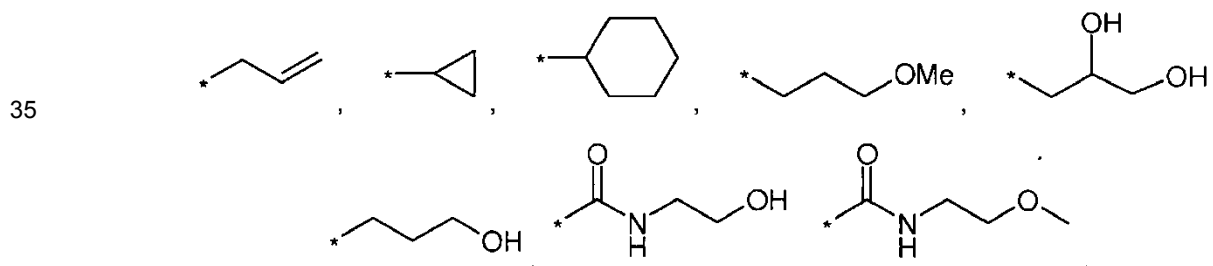
- 20 En aún otra realización más preferida, R_7 es H, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, fenilo, nitrilo, ciclopropilo, o tienilo. Más preferiblemente, R_7 es H, fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi, en particular H, metilo o cloro. Lo más preferido, R_7 es cloro.

En una realización preferida, R_8 es H, Cl, F, metilo o etilo. En una realización más preferida, R_8 es H.

- 25 Se describe un resto R_9 que es R' , OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilen (C_1-C_6)- R' , alquilen (C_2-C_6), alquilen (C_1-C_6)- $C(O)NH-R'$, alquilen (C_1-C_6)- $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6), $COOH$, $CONH_2$, $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6), $C(O)NHR'$, $C(O)NH$ -alquilen (C_1-C_6), $C(O)NH$ -alquilen (C_1-C_6)- R' , o $C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]_2$; en los que alquilo, alquilen y R' están no sustituidos o sustituidos. Se describe un resto R_9 que es OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilen (C_1-C_6)- R' , alquilen (C_2-C_6), $COOH$, $CONH_2$, $C(O)NH$ -alquilo (C_1-C_6), $C(O)NHR'$, o $C(O)N[alquilo (C_1-C_6)]_2$, en los que alquilo, alquilen y R' están no sustituidos o sustituidos. Más preferiblemente, R_9 es OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), $COOH$, $CONH_2$, o $O-CH_3$, en el que alquilo está no sustituido o sustituido. En aún otra realización más preferida, R_9 es alquilo (C_1-C_6) no sustituido o sustituido, preferiblemente, R_9 es alquilo (C_1-C_6) no sustituido.
- 30

R_9 puede unirse a cualquier átomo de carbono del anillo, incluyendo la posición en la que está unido el grupo ligador L

Como ejemplos de estas realizaciones, R_9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo,



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

Se describe un resto R₁₀ que es H,

arilo (C₆-C₁₀),

O-arilo (C₆-C₁₀),

O-alquilen (C₁-C₂)-arilo (C₆-C₁₀), o

5 heteroarilo (C₅-C₆),

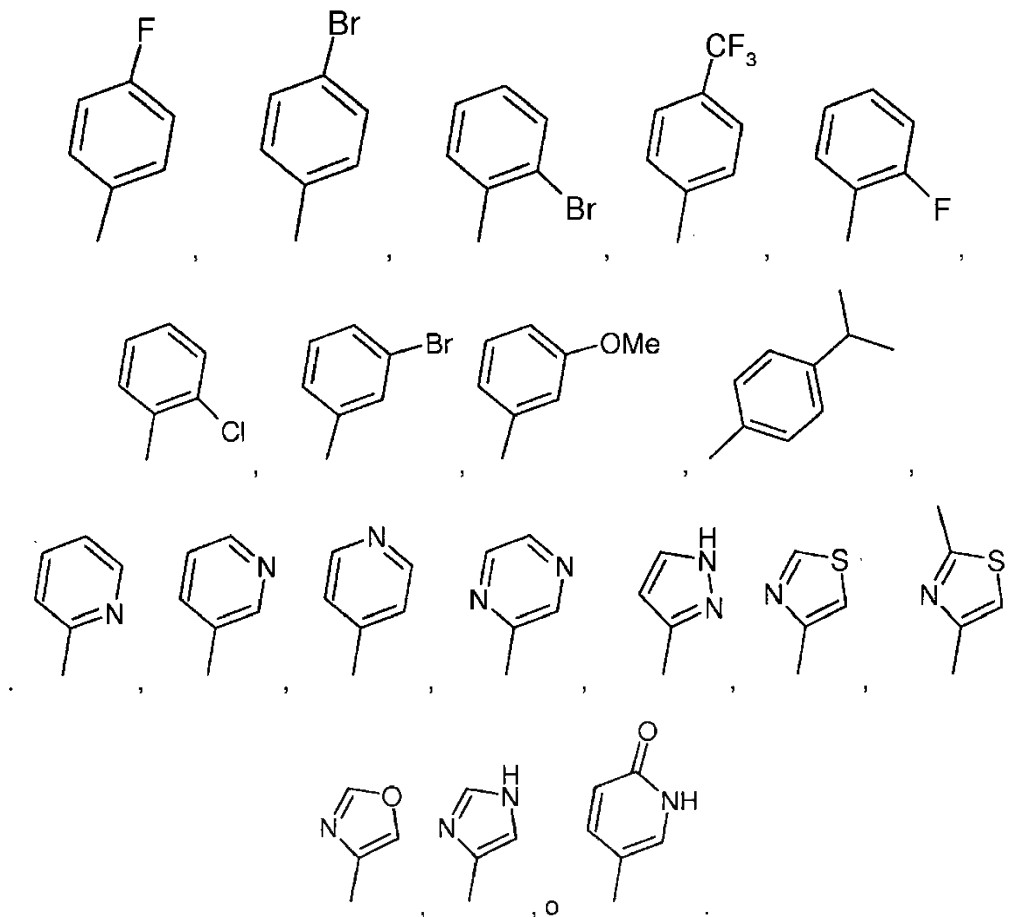
en los que arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₆) están no sustituidos o sustituidos. Preferiblemente, arilo (C₆-C₁₀) es fenilo.

En una realización más preferida, R₁₀ es H, fenilo, O-fenilo, o heteroarilo (C₅-C₆), en los que fenilo o heteroarilo (C₅-C₆) están no sustituidos o sustituidos.

10 En una realización más preferida, R₁₀ es H o fenilo opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces, preferiblemente una vez, con un grupo seleccionado independientemente de C(O)NH₂, OH, CN, halógeno, alquilo (C₁-C₆) o O-alquilo (C₁-C₆), en el que alquilo están no sustituidos u opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno.

En una realización aún más preferida, R₁₀ es H o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con un grupo seleccionado de alquilo (C₁-C₆), F, Cl, Br, OMe o CF₃. En una realización más preferida, R₁₀ es H. En todavía otra realización muy preferida, R₁₀ es fenilo. Ejemplos para realizaciones de restos R₁₀ son

15



20 En una realización preferida, R₁₁ es

H,

alquilo (C₁-C₆),

cicloalquilo (C₃-C₈), o

heteroarilo (C₅-C₆), preferiblemente H o alquilo (C₁-C₆), en el que alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), o heteroarilo (C₅-C₁₀) están no sustituidos o sustituidos, preferiblemente no sustituidos.

25

En una realización más preferida, R_{11} es H o alquilo (C_1-C_6), en el que alquilo (C_1-C_6) está no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido. Aún más preferido, R_{11} es H o metilo. Lo más preferible, R_{11} es H.

En una realización preferida, R_{12} es

alquilo (C_1-C_6), en el que opcionalmente uno o más hidrógeno están sustituidos por fluoro;

5 cicloalquilo (C_3-C_8),

heteroarilo (C_5-C_6), o

arilo (C_6-C_{10}), en el que cicloalquilo (C_3-C_8), heteroarilo (C_5-C_6) y arilo (C_6-C_{10}) están no sustituidos o sustituidos, preferiblemente cicloalquilo (C_3-C_8), y heteroarilo (C_5-C_6) están no sustituidos. Preferiblemente, arilo (C_6-C_{10}) es fenilo, el cual está no sustituido u opcionalmente sustituido una o dos veces con un grupo seleccionado independientemente el uno del otro de halógeno, alquilo (C_1-C_4) o O-alquilo (C_1-C_4), en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar opcionalmente sustituido con fluoro.

10

En una realización preferida, R_{12} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, trifluorometilo, tiazolilo o fenilo no sustituido o sustituido con alquilo (C_1-C_4) o halógeno. Más preferiblemente, R_{12} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, o es fenilo opcionalmente sustituido con metilo o halógeno.

15 En otra realización, R_{10} es H, R_{11} es H, y R_{12} es fenilo opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces, preferiblemente una vez, con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6) o O-alquilo (C_1-C_6), en los que alquilo está no sustituido u opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno.

En otra realización, R_{10} es fenilo opcionalmente sustituido 1, 2 ó 3 veces, preferiblemente una vez, con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, alquilo (C_1-C_6) o O-alquilo (C_1-C_6), en los que alquilo está no sustituido u opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno; R_{11} es H y R_{12} es cicloalquilo (C_3-C_8) o alquilo (C_1-C_6) no sustituido, en el que, en el alquilo, opcionalmente uno o más hidrógeno están sustituidos por fluoro; cicloalquilo (C_3-C_8), o fenilo.

20

En otra realización, R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo (C_3-C_8), que está no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido. Más preferiblemente, el anillo es ciclopropilo.

25

En otra realización, R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo (C_3-C_8), que está no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el grupo heterociclilo formado es oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo es morfolinilo o piperazinilo. El grupo heterocicloalquilo formado está preferiblemente no sustituido.

30 En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_{13} y R_{14} son independientemente el uno del otro

H,

R' ,

alquilo (C_1-C_6),

alquilen (C_1-C_6)- R' ,

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

alquilen (C_1-C_6)-O- R' ,

C(O)-alquilo (C_1-C_6),

C(O) R' ,

C(O)-alquilen (C_1-C_6)- R' ,

40 C(O)N[alquil (C_1-C_6)]₂, en los que

R' , alquilo (C_1-C_6) y alquilen (C_1-C_6) están no sustituidos o sustituidos.

En otra realización, R_{13} y R_{14} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo (C_3-C_8), que está no sustituido o sustituido. Preferiblemente, un heterocicloalquilo (C_3-C_8) está no sustituido.

En una realización preferida de un compuesto de fórmula (I), R_{13} y R_{14} son independientemente el uno del otro

45 H,

- alquilo (C₁-C₆),
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen (C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₀),
 5 alquilen (C₁-C₄)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆),
 C(O)-alquilo (C₁-C₆), o
 R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C₃-C₈),
 10 en los que alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₄), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀) están no sustituidos o sustituidos.
 Preferiblemente, el grupo heterociclilo formado en R₁₃ y R₁₄ es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo es morfolinilo o piperazinilo.
 En una realización más preferida de un compuesto de fórmula (I)
 15 R₁₃ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), o alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈); y R₁₄ es
 H,
 alquilo (C₁-C₆),
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 20 alquilen (C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₀),
 alquilen (C₁-C₄)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆), o
 C(O)-alquil (C₁-C₆).
 25 en los que alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₄), heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀) están no sustituidos o sustituidos.
 En una realización aún más preferida de un compuesto de fórmula (I)
 R₁₃ es H o alquilo (C₁-C₆); y
 R₁₄ es
 30 H,
 alquilo (C₁-C₆),
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen (C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₀),
 35 alquilen (C₁-C₄)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),
 alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), o
 alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆),

en los que alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquileno (C₁-C₄), heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₁₀) están no sustituidos o sustituidos.

Más preferiblemente, R₁₃ es H, alquilo (C₁-C₆), y

5 R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), en los que alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈) están no sustituidos o sustituidos, preferiblemente no sustituidos.

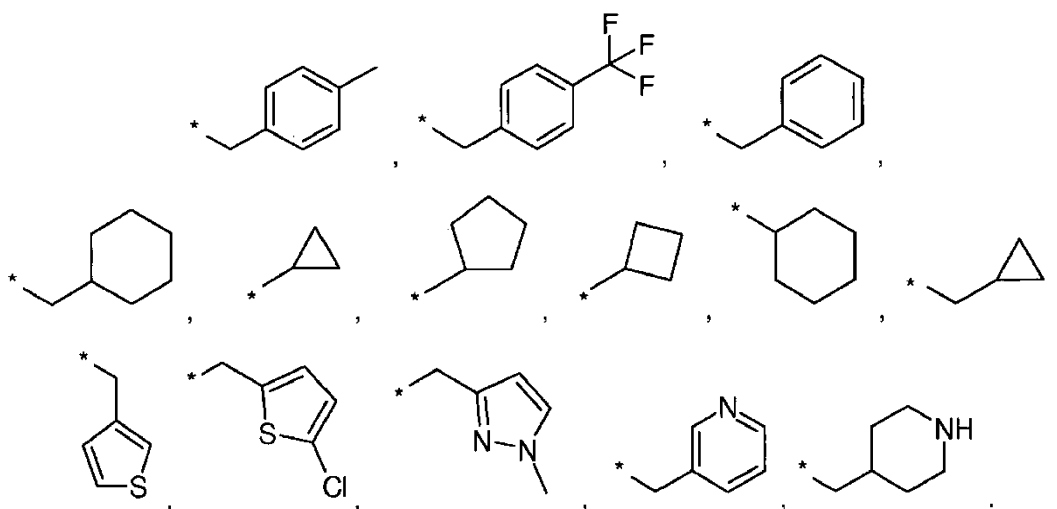
En otra realización, R₁₃ es H, y

R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈)

en los que alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈) están no sustituidos.

Lo más preferible, R_{13} y R_{14} son H.

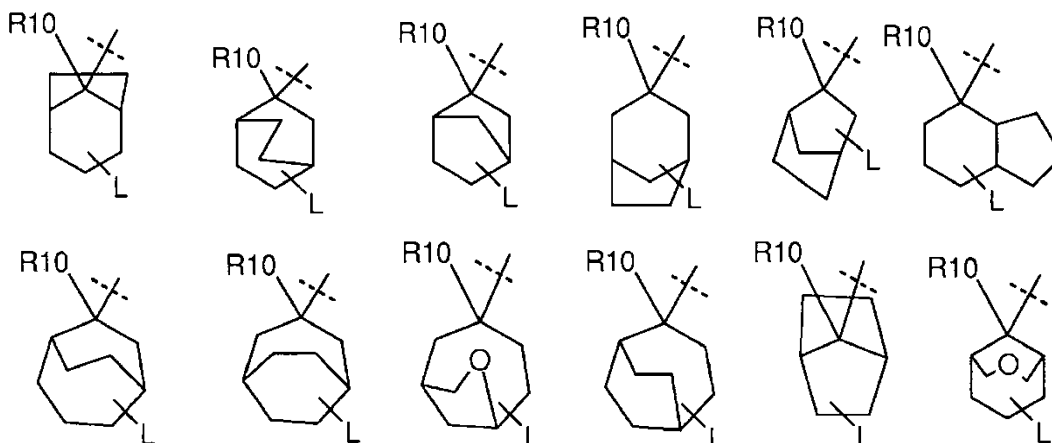
10 Como ejemplos para las realizaciones mencionadas anteriormente, R₁₃ o R₁₄ son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 3-metil-butilo, 2-metilpropilo, butilo, pentilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

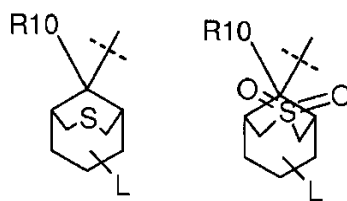


El asterisco (*) se refiere al sitio en el que el enlace se conecta al átomo de N de la amina.

Se describe un resto R₁₅ que es H o alquilo (C₁-C₆), que está no sustituido u opcionalmente sustituido, más preferiblemente, R₁₅ es H o alquilo (C₁-C₄), más preferiblemente H. Preferiblemente, el alquilo está no sustituido.

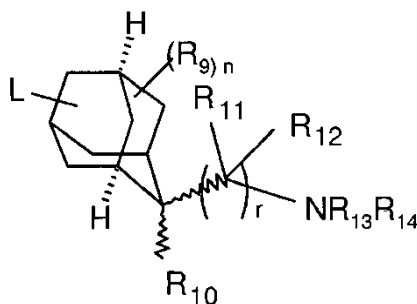
20 En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_6 está ausente, o el biciclo o el adamantano formado con R_6 se selecciona del grupo





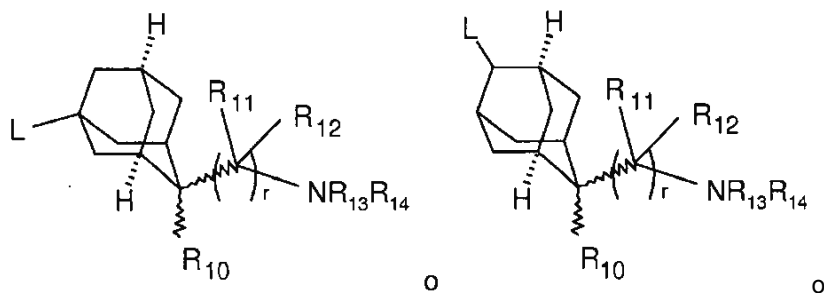
(el enlace con la línea discontinua indica la posición del resto $-(CR_{11}R_{12})_rNR_{13}R_{14}$)

o



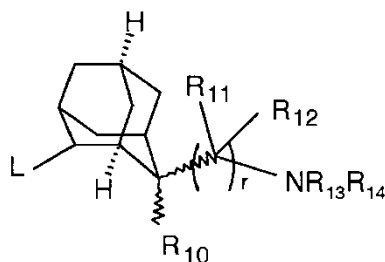
- 5 que está no sustituido u opcionalmente sustituido con R_9 . En una realización preferida, el biciclo o adamantano está no sustituido (n es 0) o está sustituido una vez ($n = 1$).

Preferiblemente, el adamantano no sustituido o sustituido tiene la siguiente estructura

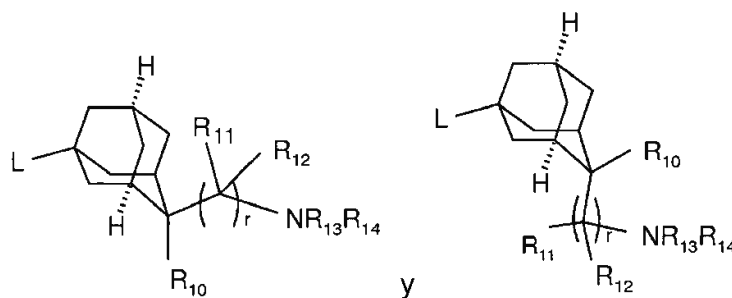


o

o



- 10 Los isómeros cis y trans en estos restos de adamantano, tales como, por ejemplo, en las estructuras

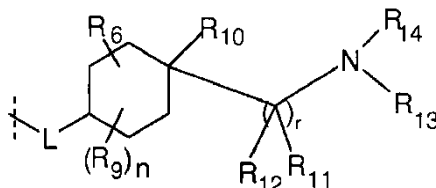


y

están incluidos.

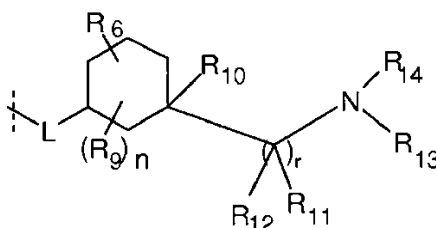
En una realización de un compuesto de fórmula (I), R_6 está ausente, es decir, no se forma biciclo o adamantano.

En una realización, m es 2 y s es 2, dando como resultado un resto en un compuesto de fórmula (I) de la fórmula



en todas sus formas estereoquímicas.

En otra realización, m es 3 y s es 1, dando como resultado un resto en un compuesto de fórmula (I) de la fórmula



5

En otra realización, m es 2 y s es 1. En todavía otra realización, m es 3 y s es 0. En aún otra realización, m es 4 y s es 0.

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

10 En una realización preferida, r es 1.

Se describe que L es O(CH₂)_p. También se describe que L es S(CH₂)_p, S(O)(CH₂)_p o SO₂(CH₂)_p. Se describe que L es NH(CH₂)_p, N[alquilo (C₁-C₆)](CH₂)_p, N[cicloalquilo (C₃-C₆)](CH₂)_p, N[alquilen (C₁-C₃)-arilo](CH₂)_p o N[alquilen (C₁-C₃)-heteroarilo (C₅-C₆)](CH₂)_p, siendo más preferido NH(CH₂)_p, N-alquilo (C₁-C₆)-(CH₂)_p. Se describe un N-alquilo (C₁-C₆) preferido es N-alquilo (C₁-C₄), más preferiblemente NCH₃ o NCH₂CH₃, siendo NCH₃ más preferible. Se describe que L es S(CH₂)_p. También se describe que L es NH(CH₂)_p. Lo más preferible, L es O, S o NH, siendo O especialmente preferido.

15

Se describe p es 0, 1, 2, o 3, más preferiblemente 0 ó 1, siendo 0 lo más preferido;

Más preferiblemente, m es 2 y s es 2, y L es O, S o NH, preferiblemente O.

20

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexil]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-[4-(1-Amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

25

6-[4-(1-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

30

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-cloro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

- 6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-3-metil-butyl)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-(4-[amino(ciclopropil)metil]-4-fenil-ciclohexiloxi)-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 10 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi)-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, o
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona;
 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 En otra realización, un compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-on,
 cis-6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[[4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexil]oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 20 trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4'-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 25 cis-6-[4-(1-Amin-propil)-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-cloro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 30 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 35 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi)-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

- trans-6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-Amino-3-metil-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
trans-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
5 cis-6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-fenil-ciclo-hexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-[amino{ciclopropil}metil]-4-fenil-ciclo-hexil}oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
10 cis-6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En otra realización, un compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo de
trans-6-[4-((S)-Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
15 trans-6-[4-((R)-Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
20 cis-6-[4-((R)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((S)-1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
6-[4-[(S)-Amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
25 6-[4-[(R)-Amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, and
cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
sus formas tautoméricas y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- En otra realización, un compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en
30 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-piridin-2-il-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
35 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-o-tolil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

- cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-etoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi-4-metil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 10 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-5-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 15 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 20 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-4-[1-(1-Amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-benzonitrilo,
 cis-3-[1-(1-Amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]benzonitrilo,
 6-[cis-4-(1-Amino-propil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[(1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 25 6-[(1R,4R,5R)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Dietilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-7-Metil-6-[4-(1-propilamino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 30 cis-7-Cloro-6-[4-(1-isobutilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Butilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-7-Cloro-6-[4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-fenil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(2-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(2-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 35 cis-6-[4-(1-Amino-2-fluoro-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-3-metoxi-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclobutiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y

6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclopentiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

- cis-1-[4-(7-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
- 5 cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
- cis-1-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-4-(5,7-dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
- cis-1-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
- cis-1-[1-(3,4-Difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
- cis-1-[4-(7-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
- 10 cis-1-[4-(5-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
- cis-1-[4-(7-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
- cis-1-[4-(5,7-Dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
- cis-1-[4-(7-Fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
- cis-1-[4-(5-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
- 15 cis-1-[4-(7-Fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
- cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
- cis-1-[4-(7-Metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
- cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-il-amina,
- [4-(1-Amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina, y
- 20 1-Amino-[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina,

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

En otra realización, la presente invención se refiere a un un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en

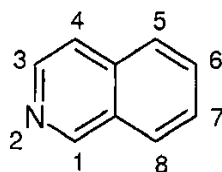
- 6-[4-(1-Amino-1-fenil-etil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 25 6-{4-[Amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-{4-[Amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(Amino-p-tolil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, o
- 6-[4-(Amino-fenil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 30 En otra realización, un compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en
- 6-{4-[1-Amino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-{4-[1-Amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-{4-[1-Amino-1-ciclopentil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-{4-[1-Amino-1-etil-propil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 35 6-{4-[1-Amino-1-ciclopropil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-{4-[1-Amino-1-n-propil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
- 6-[4-(1-Amino-propil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y

6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

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

En cualesquiera realizaciones de la presente invención, uno o más o todos los grupos contenidos en los compuestos de fórmula (I) pueden, independientemente unos de otros, tener cualquiera de las definiciones preferidas, más preferidas o muy preferidas de los grupos especificados anteriormente o una cualquiera o algunas de las denotaciones específicas que están comprendidas por las definiciones de los grupos y especificadas anteriormente, siendo todas las combinaciones de las definiciones preferidas, más preferidas o las más preferidas y/o denotaciones específicas un objeto de la presente invención. También, con respecto a todas las realizaciones preferidas, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I) en todas las formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en todas las relaciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El patrón de sustitución de isoquinolina se numera según las reglas de la IUPAC:



Los términos isoquinolona e isoquinolinona se utilizan como sinónimos.

Todas las referencias a “compuesto(s) de fórmula (I)” se refieren aquí a compuesto(s) de la fórmula (I), (II) (IIIa), (IIIb) y (IV) como se ha descrito anteriormente, y a sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o a sus formas estereoisoméricas, polimorfos y solvatos. También se incluyen derivados fisiológicamente funcionales como se describen aquí.

Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) se refiere a sus sales orgánicas e inorgánicas como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences (17^a edición, página 1418 (1985)). Debido a la estabilidad física y química y a la solubilidad, para los grupos ácidos se da preferencia, entre otras, a sales de sodio, potasio, calcio y amonio; para grupos básicos se da preferencia, entre otros, a sales de ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, por ejemplo en forma de hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, acetatos, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gluconatos, y sales de aminoácidos, de bases naturales o de ácidos carboxílicos. La preparación de sales farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos de la fórmula (I) que pueden formar sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, se realiza de manera conocida per se. Los compuestos de la fórmula (I) forman sales estables de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos o sales de amonio opcionalmente sustituido, con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoholatos y amoniaco, o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o también aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Cuando los compuestos de la fórmula (I) tienen grupos básicos, también pueden prepararse sales de adición de ácidos estables con ácidos fuertes. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico. La sal de hidrocloruro es una sal preferida.

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, trifluoroacetato, pertenecen igualmente al ámbito de esta invención como intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in vitro.

La presente invención también incluye derivados fisiológicamente funcionales de un compuesto de fórmula (I). Un derivado fisiológicamente funcional como se usa aquí se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula (I) de la invención, por ejemplo un N-óxido, que tras la administración a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano, es capaz de formar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula (I) o un metabolito activo del mismo.

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

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como sus formas estereoisoméricas, que incluyen racematos, mezclas enantioméricamente enriquecidas, enantiómeros puros y diastereómeros, y mezclas de los mismos en cualquier relación.

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

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

La presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y/o a sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos para uso como fármacos (o medicamentos), al uso de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos para la producción de fármacos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la Rho-cinasa y/o la fosforilación mediada por la Rho-cinasa de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, es decir, para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, insuficiencia venosa periférica oclusiva (PAOD), cardiopatía isquémica, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), pulmón fibroide, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y nefropatía diabética, insuficiencia renal, riñón fibroide, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome disneico del adulto, trastornos trombóticos, apoplejía, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, por ejemplo dolor neuropático, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, restenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunitarias, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tubo digestivo con bacterias, septicemia, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovarios, cerebro y pulmón, y sus metástasis.

25 En otra realización, la invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasmo cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, restenosis de los vasos sanguíneos, o desarrollo y progresión de cáncer.

30 En otra realización, la invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para enfoques curativos asociados con el tratamiento con células madre o células madre pluripotentes inducidas, la mejora del reconocimiento o para el tratamiento o prevención de depresión, epilepsia, corazón fibroide, necrosis papilar renal, disfunción tubulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de vasos, por ejemplo estenosis de la carótida, o trastornos lipídicos.

35 Además, la presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que contienen una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias vehículo (o vehículos) y/o aditivos (o excipientes) farmacéuticamente aceptables.

40 Los fármacos se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, disoluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. Sin embargo, la administración también se puede realizar por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, en forma de disoluciones inyectables o disoluciones para infusión, microcápsulas, implantes o varillas, o por vía percutánea o tópica, por ejemplo en forma de pomadas, disoluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo en forma de aerosoles o pulverizadores nasales.

45 Las preparaciones farmacéuticas según la invención se preparan de una manera conocida per se y familiar para los expertos en la técnica, usándose sustancias vehículo orgánicas e inorgánicas, inertes, farmacéuticamente aceptables y/o aditivos, además del compuesto o compuestos de la fórmula (I) y/o su sal o sales farmacéuticamente aceptables y/o su profármaco o profármacos. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos y cápsulas de gelatina dura es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Las sustancias vehículo para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Las sustancias vehículo adecuadas para la producción de disoluciones, por ejemplo disoluciones inyectables, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, disolución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Las sustancias vehículo adecuadas para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Normalmente, las preparaciones farmacéuticas contienen alrededor de 0,5 a alrededor de 90% en peso de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos. La cantidad del ingrediente activo de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus profármacos en las preparaciones farmacéuticas es normalmente de alrededor de 0,5 a alrededor de 1000 mg, preferiblemente de alrededor de 1 a alrededor de 500 mg.

Además de los ingredientes activos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y de sustancias vehículo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener uno o más aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saporíferos, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En caso de que una preparación farmacéutica contenga dos o más compuestos de la fórmula (I), la selección de los compuestos individuales puede tener como objetivo un perfil farmacológico global específico de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una duración de acción más corta se puede combinar con un compuesto de acción prolongada de menor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de sustituyentes en los compuestos de la fórmula (I) permite mucho control sobre las propiedades biológicas y físico-químicas de los compuestos y de este modo permite la selección de tales compuestos deseados. Asimismo, además de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más ingredientes terapéutica o profilácticamente activos distintos.

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

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

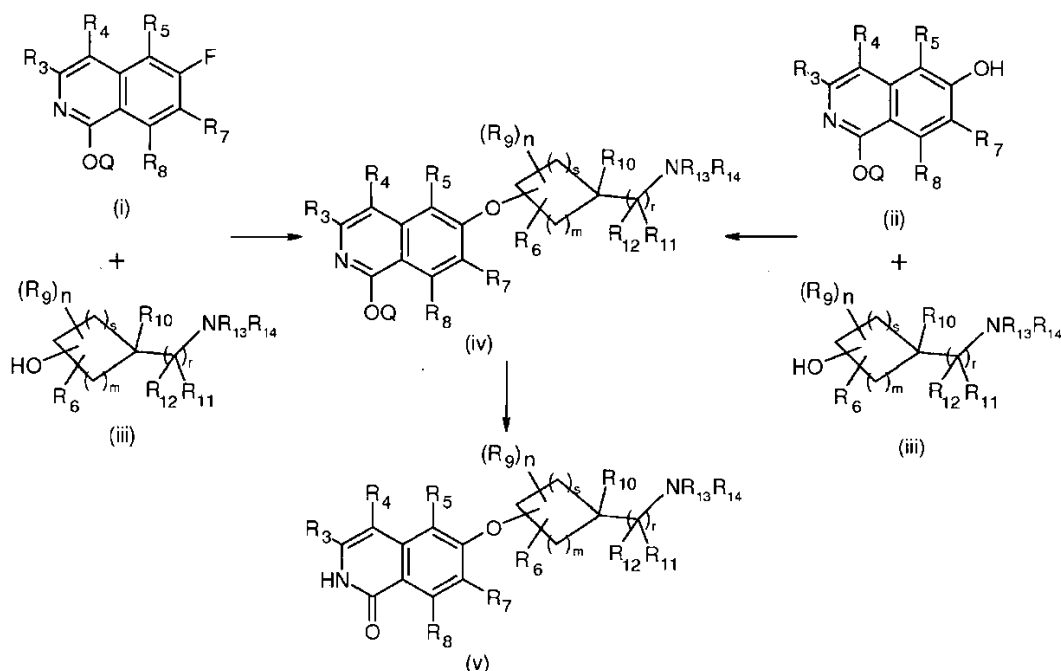
Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse de la siguiente manera:

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

Las isoquinolinas e isoquinolonas como (i) o (ii), que portan un resto útil para el acoplamiento en la posición 6, se pueden obtener mediante una amplia diversidad de métodos, por ejemplo revisados en Alvarez et al. Science of Synthesis 2005, 15, 661-838 y 839-906, y referencias citadas allí. Las isoquinolinas pueden también convertirse en isoquinolonas por los métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo, en el documento WO 2007/012421 o en el documento WO 2007/012422, como la conversión de una isoquinolina adecuada en el correspondiente N-óxido con un agente oxidante como peróxido de hidrógeno o ácido metacloroperbenzoico y posterior conversión al correspondiente derivado 1-cloro mediante un agente clorante como oxícloruro de fósforo, seguido de desplazamiento del cloro por un alcohol bajo condiciones básicas, como metóxido de sodio en metanol, o conversión a la correspondiente 2H-isoquinolona, por ejemplo mediante tratamiento con acetato de amonio en ácido acético a temperatura elevada. También, el N-óxido se puede convertir directamente en el derivado 1-alcoxi correspondiente haciéndolo reaccionar con un cloroformiato adecuado en un disolvente alcohólico como metanol en presencia de una base como trietilamina. Se ha de entender que el grupo hidroxilo en la posición 6 de (ii) puede liberarse en una etapa adecuada de la síntesis, por ejemplo a partir del tratamiento de un derivado 6-metoxi correspondiente con ácidos de Lewis como cloruro de aluminio o tribromuro de boro. Se entiende también que las 2H-isoquinolonas pueden convertirse en 1-alcoxi isoquinolonas adecuadamente protegidas mediante una diversidad de métodos, por ejemplo tratamiento de las correspondientes 2H-isoquinolonas con agentes alquilantes como bromuro de bencilo o yoduro de metilo en presencia de una base adecuada como carbonato de plata o trietilamina en un disolvente adecuado como tolueno o THF, o conversión de dichas 2H-isoquinolonas en sus derivados 1-cloro por tratamiento con un agente clorante como oxícloruro de fósforo, seguido de desplazamiento del cloro por un alcohol, por ejemplo, bajo condiciones básicas como metóxido de sodio en metanol. Se ha de entender que los restos R₃, R₄, R₅, R₇ y/o R₈ pueden o bien incorporarse en los materiales de partida para la síntesis de la respectiva isoquinolina o isoquinolona o se pueden introducir en una etapa posterior adecuada, por ejemplo por halogenación como bromación o cloración y posterior reemplazo de dicho halógeno a través de métodos con precedentes en la bibliografía, por ejemplo acoplamientos de Suzuki o de Hartwig Buchwald, usando catalizadores y reactivos de acoplamiento adecuados como ácidos borónicos, aminas o anilinas.

Una posible síntesis para una isoquinolinona sustituida con cicloalquilamina (v) con L = O se describe a continuación de una manera a modo de ejemplo, pero no limita la presente invención. Las isoquinolinonas sustituidas con cicloalquilamina (por ejemplo compuesto v) se pueden sintetizar a través de una diversidad de métodos. El siguiente

esquema general 1 ilustra algunas de las posibles formas de acceder a las isoquinolinonas, pero no limita la presente invención.



Esquema 1

- 5 Las 6-fluoro-isoquinolinonas (i), por ejemplo sustituidas con R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y/o R_8 que son por ejemplo, independientemente uno de otro, sustituyentes tales como hidrógeno, alquilo, alcoxi o haluro, se pueden hacer reaccionar con aminoalcoholes sustituidos con R_{13}/R_{14} adecuados, en los que R_{13}/R_{14} son, independientemente uno de otro, por ejemplo, hidrógeno, alquilo o un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc o Cbz, en presencia de una base, tal como DBU, carbonato de cesio o hidruro de sodio, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta 100°C , para dar los correspondientes derivados (iv). Opcionalmente, esta conversión puede haberse realizado ya en etapas anteriores de la síntesis (por ejemplo, haciendo reaccionar un intermedio adecuado). Se entiende que esto puede requerir, en caso de isoquinolinonas no protegidas, la protección en el nitrógeno u oxígeno del resto de isoquinolinona por métodos adecuados, tal como reacción con haluros de alquilo o bencilo adecuadamente sustituidos en presencia de una base.
- 10 Alternativamente, los aminoalcoholes se pueden acoplar a 6-hidroxi-isoquinolinonas, tales como (ii), bajo inversión del centro de carbono portador de hidroxilo de compuestos tales como (iii), protegidos con un grupo protector Q adecuado o no protegidos, a través de una reacción de Mitsunobu utilizando trifenilfosfina y azodicarboxilatos de dialquilo, tales como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, o tolueno. Los productos tales como (iv) obtenidos por estos métodos pueden liberarse para dar compuestos de tipo (v) o, si está presente una funcionalidad amino adecuada, se pueden hacer reaccionar con aldehídos o cetonas adecuadas en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente adecuado y en presencia de un agente de eliminación de agua, tal como tamices moleculares o un ortoéster adecuado. Este grupo amino puede tener que liberarse en una etapa inicial, como por ejemplo la eliminación ácida de grupos Boc. Además, un grupo amino puede acilarse haciéndolo reaccionar con un cloruro de ácido adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina o base de Hünig, o haciéndolo reaccionar con un ácido carboxílico adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina o base de Hünig, y un reactivo de acoplamiento tal como EDC, PyBOP o TOTU.
- 15
20
25

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

30

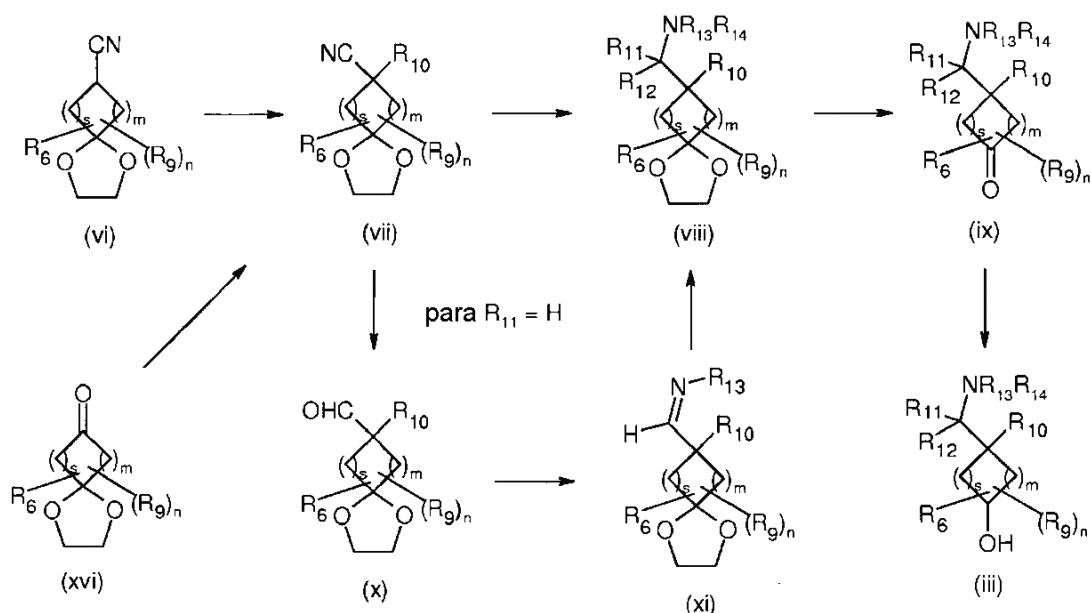
Los derivados de isoquinolinona tales como (v) pueden obtenerse como bases libres o como diversas sales tales como, por ejemplo, hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, trifluoroacetatos, sulfatos o fumaratos. Las sales obtenidas pueden convertirse en la base libre correspondiente sometiéndolas a cromatografía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

35

Los restos de cicloalquilamina tales como por ejemplo (iii) se pueden sintetizar a través de una diversidad de métodos. Los siguientes esquemas generales ilustran algunas rutas posibles para obtener las aminas, pero sin limitar la presente invención. Está dentro de la capacidad del experto en la técnica reemplazar los compuestos ilustrativos que se muestran en los esquemas y el reactivo ilustrativo expuesto en el texto por compuestos o reactivos alternativos apropiados, u omitir o añadir etapas sintéticas cuando corresponda.

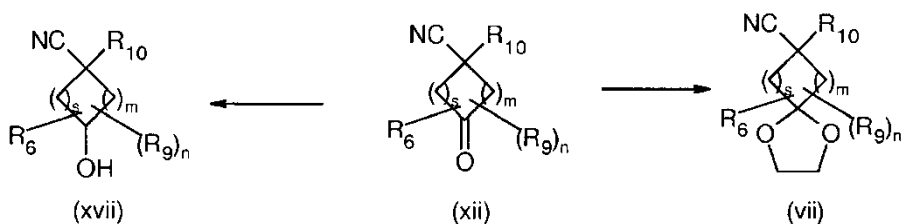
La síntesis de un cicloalquil-aminoalcohol (iii) se describe a modo de ejemplo en los esquemas 2 y 3, pero no limita el alcance de los sustituyentes en la presente invención.

Por ejemplo, se puede acceder a un resto de cicloalquilamina (iii) con una subunidad de amina secundaria o terciaria partiendo de un cicloalquilnitrilo (vi) adecuadamente sustituido, que puede estar sustituido con funcionalidades como alquilo, alcoxi, o acetales. Para introducir un resto R_{10} , si se desea, el nitrilo se puede funcionalizar en la posición alfa mediante reacción con electrófilos adecuados como se describe en la bibliografía (Organic Process Research & Development, 5(6), 587-592; 2001), usando, por ejemplo, un compuesto arílico fluorado adecuado y una base adecuada como KHMDS, LiHMDS o hidruro de sodio, en un disolvente inerte como tolueno. Como alternativa, un nucleófilo adecuado, como reactivos de aril-litio, se puede hacer reaccionar con una cetona adecuada (xvi) para dar el alcohol correspondiente, que se puede convertir en el nitrilo correspondiente (vii) mediante tratamiento con reactivos como TMSCN.



Esquema 2

Otra opción es la construcción del resto cicloalquílico, por ejemplo mediante condensaciones de Dieckmann como se describen en la bibliografía (Lednicer et al, J. Med. Chem. 1980, 23(4), 424-30; DeGraffenreid et al., J. Org. Chem. 2007, 72(19), 7455-7458) para dar cetonas como (xii), que se pueden convertir en sus acetales (vii) mediante tratamiento con dioles como etilendiol, o se pueden convertir directamente en los alcoholes correspondientes usando agentes reductores adecuados como borohidruro de sodio en un disolvente adecuado como metanol, etanol o THF. El nitrilo obtenido se puede convertir entonces posteriormente, por ejemplo, como se describe en los esquemas 2 y 4.



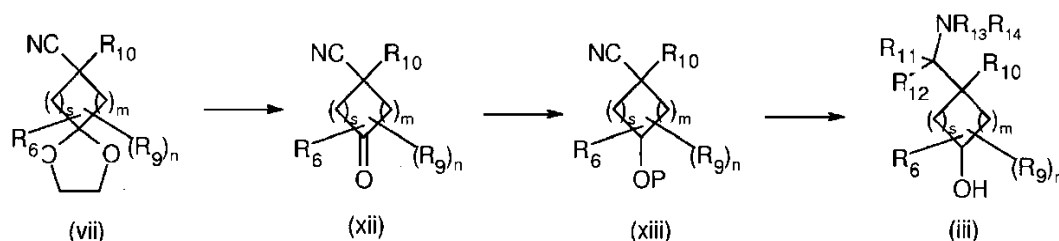
Esquema 3

El nitrilo funcionalizado (vii o xvii) se puede hacer reaccionar entonces directamente, por ejemplo, con nucleófilos adecuados para la introducción de grupos funcionales R_{11} y R_{12} , por ejemplo organilos de litio o reactivos de Grignard para dar compuestos como (viii o iii). Un grupo protector de N adecuado, como t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo, se puede unir o no después de esta etapa, dependiendo de la naturaleza del nitrilo de partida y

de la complejidad de las reacciones que siguen. Para $R_{11} = R_{12}$, se pueden usar organilos de litio como nucleófilos activados mediante adición de ácidos de Lewis como isopropoxilato de titanio y cloruro de cerio.

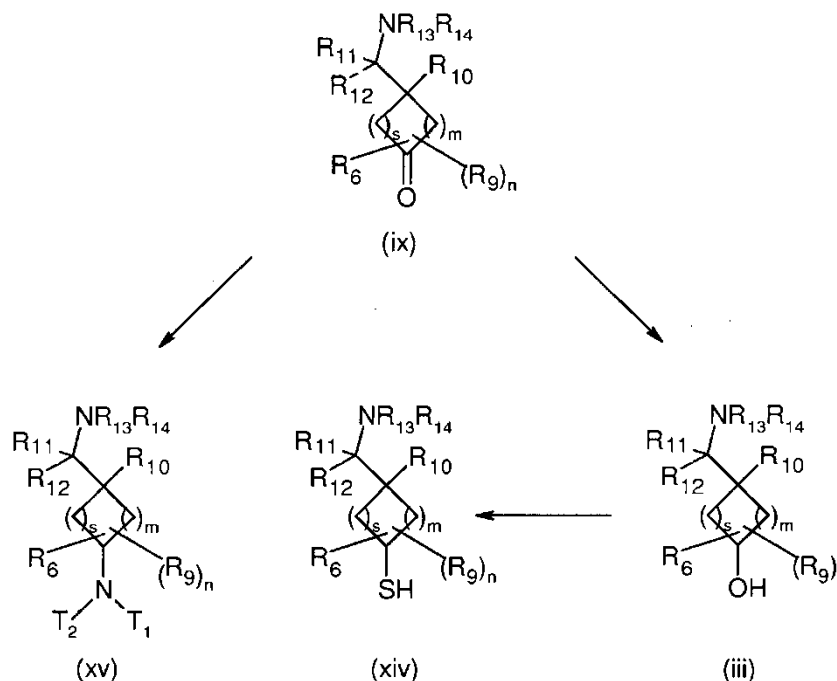
Para R_{11} igual a H, la imina intermedia formada en la adición de los nucleófilos se puede aislar y reducir mediante reactivos reductores adecuados como cianoborohidruros o borohidruros, en disolventes tales como tetrahidrofurano o alcoholes. Como alternativa, el nitrilo (vii) se puede reducir al aldehído (x) mediante reactivos dadores de hidruro adecuados, como hidruro de diisobutilaluminio, en disolventes orgánicos fríos tales como éter dietílico o tolueno, y se puede convertir en iminas apropiadas (xi) como benciliminas o N-terc-butanosulfiniliminas vía una reacción catalizada por ácido de Lewis con aminas adecuadamente funcionalizadas. Estas iminas (xi) se pueden hacer reaccionar entonces con reactivos nucleófilos adecuados como organilos de litio, reactivos de Grignard o trimetilsilano en combinación con fluoruros de tetraalquilo para introducir una variedad de sustituyentes como grupos alquilo, cicloalquilo o heterocíclico. La funcionalidad ceto se puede liberar entonces por métodos conocidos por la persona experta en la técnica, por ejemplo mediante tratamiento con ácidos acuosos como ácido acético o ácido clorhídrico en mezclas de acetonas, y se puede reducir subsiguientemente a los alcoholes correspondientes (iii), generalmente como mezclas cis/trans, mediante agentes reductores, adecuados como borohidruros, en alcoholes, tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas extremas.

Esta liberación, sin embargo, también se puede realizar tras la etapa de funcionalización del nitrilo (Esquema 4), dependiendo de la naturaleza del nitrilo usado y del patrón de sustitución. Si la cetona se reduce antes de que se funcionalice el nitrilo, generalmente se obtiene solamente un isómero (cis o trans) con selectividad elevada. Para la conversión de nitrilos desde el tipo (xiii) a las aminas (iii), puede demostrarse que es beneficioso el uso de un grupo protector adecuado sobre la funcionalidad de alcohol. Los grupos protectores adecuados son conocidos por la persona experta en la técnica, y pueden ser éteres, como tetrahidropirano, éteres metoximetílicos o silílicos.



Esquema 4

Para obtener restos cicloamínicos distintos de cicloalquil aminoalcoholes, se pueden aplicar diversos métodos. El siguiente esquema general (esquema 5) ilustra algunas de las posibles vías para acceder a estas aminas, pero no limita la presente invención.



Esquema 5

Por ejemplo, la funcionalidad hidroxilo de un compuesto (iii) se puede convertir en un tiol vía una reacción de Mitsunobu usando tioacetato y la posterior escisión básica con una base adecuada, que conduce a restos amino de tipo (xiv). Estos tioles – tras el acoplamiento a isoquinolinonas adecuadas en condiciones de reacción útiles como por ejemplo de una manera similar a como se describe anteriormente en el esquema 1 para el acoplamiento de (iii) – se pueden usar entonces para obtener compuestos de fórmula (I) con la unidad ligadora $L = S -$ o se pueden oxidar opcionalmente vía métodos conocidos por la persona experta en la técnica a los sulfóxidos y sulfonas correspondientes (para obtener compuestos de fórmula (I) con la unidad ligadora $L = SO$ y SO_2). Las aminas correspondientes pueden ser accesibles vía una etapa de aminación reductora partiendo de cetonas tal como el compuesto (ix o xii) usando aminas adecuadas en presencia de un agente reductor como triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en presencia de un agente que elimina agua, como tamices moleculares u otro ortoéster adecuado.

En general, los grupos protectores que todavía pueden estar presentes en los productos obtenidos en la reacción de acoplamiento se eliminan entonces mediante procedimientos estándar. Por ejemplo, los grupos protectores terc-butilo, en particular un grupo terc-butoxicarbonilo, que es una forma de protección de un grupo amino, se puede desproteger, es decir, se puede convertir en el grupo amino, mediante tratamiento con ácido trifluoroacético. Como ya se explicó, tras la reacción de acoplamiento, también se pueden generar grupos funcionales a partir de grupos precursores adecuados. Además, entonces se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos una conversión en una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de un compuesto de la fórmula (I).

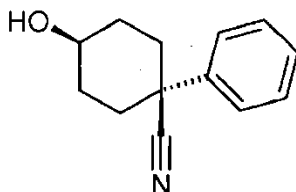
En general, una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de la fórmula (I) o un intermedio se trata y, si se desea, el producto se purifica entonces mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto sintetizado se puede purificar usando métodos bien conocidos tales como cristalización, cromatografía o cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa (RP-HPLC), u otros métodos de separación basados, por ejemplo, en el tamaño, carga o hidrofobia del compuesto. De forma similar, para caracterizar un compuesto de la invención, se pueden usar métodos bien conocidos tales como RMN, IR, y espectrometría de masas (MS).

Ejemplos

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

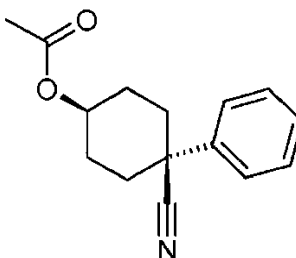
La nomenclatura cis y trans en el título de los compuestos respectivos se refiere a la configuración relativa del resto $-[CR_{11}R_{12}]_1NR_{13}R_{14}$ y del resto L en el anillo cicloalquílico. Esta conversión se mantiene para los precursores respectivos.

cis-4-Hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (1)



A una suspensión de 4-ciano-4-fenilciclohexanona (25 g, 125 mmoles) en etanol absoluto (1 l) se añadió borohidruro de sodio (9,5 g, 251 mmoles) en porciones durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se añadió hielo, y la mezcla bruta se agitó durante otra hora. El etanol se evaporó a presión reducida, y la capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto cis-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (25 g, que contiene aprox. 10% del isómero trans) se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. $R_t = 3,99$ min. (Método 8). Masa detectada: 202 ($M+H^+$).

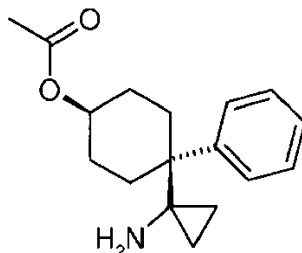
Acetato de cis-4-ciano-4-fenilciclohexilo (2)



A una disolución de cis-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (1, 0,2 g, 1 mmol) en piridina anhidra (10 ml) se añadieron anhídrido acético (0,1 ml, 1,2 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,024 g, 0,2 mmoles). La mezcla de

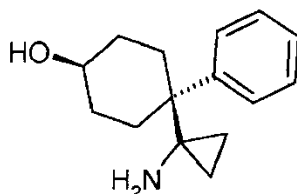
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después se evaporó hasta sequedad. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico al producto bruto, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 hasta 40% de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 3,39 g de acetato de cis-4-ciano-4-fenilciclohexilo (que contiene aprox. 10% de isómero trans). $R_t = 7,34$ min. (Método 9). Masa detectada: 266 ($M+Na^+$).

Acetato de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-fenilciclohexilo (3)



Un matraz de 250 ml de tres bocas de fondo redondo equipado con una sonda de temperatura y una línea de argón se cargó con acetato de cis-4-ciano-4-fenilciclohexilo (2, 3,39 g, 13,9 mmoles) y tetrahidrofurano anhidro (140 ml). La disolución resultante se enfrió hasta -75°C , y se añadió isopropóxido de titanio (IV) (4,5 ml, 15,3 mmoles) gota a gota mientras la temperatura de la reacción permaneció por debajo de -70°C . Una vez que la adición estuvo terminada, se añadió bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico) (10,2 ml, 30,6 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a -70°C durante 10 minutos y después se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente, mientras la agitación se continuó durante otros 30 minutos. En esta etapa, se añadió trifluoruro de boro-eterato (3,5 ml, 28 mmoles), y la agitación se continuó durante 1 hora. Se añadió agua (14 ml), seguido de HCl acuoso al 10% (140 ml) y éter dietílico (100 ml). Se añadió una disolución acuosa de NaOH al 10% a la mezcla transparente resultante hasta que el pH se volvió básico. El producto se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Tras evaporar el disolvente, el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 0 hasta 100% de acetato de etilo en ciclohexano) para producir 0,65 g de acetato de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-fenilciclohexilo. $R_t = 2,72$ min. (Método 7). Masa detectada: 274 ($M+H^+$).

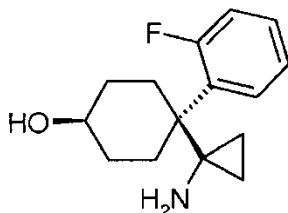
cis-4-(1-Aminociclopropil)-4-fenilciclohexanol (4)



A una disolución de acetato de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-fenilciclohexilo (3, 0,54 g, 2 mmoles) en metanol anhidro (20 ml) se añadió metóxido de sodio (0,5 N en metanol) (8,7 ml, 4,3 mmoles). Tras agitar durante 72 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C , se añadió una disolución 1 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (10 ml), y el precipitado blanco resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto resultante se trituró con una mezcla de metanol/éter dietílico. El sólido beige se aisló mediante filtración para dar 400 mg de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-fenilciclohexanol como el hidrocloreto.

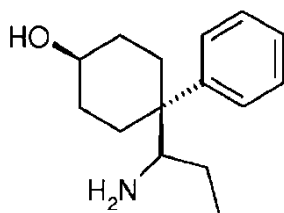
$R_t = 2,33$ min. (Método 8). Masa detectada: 232 ($M+H^+$).

cis-4-(1-Aminociclopropil)-4-(2-fluorofenil)ciclohexanol (5)



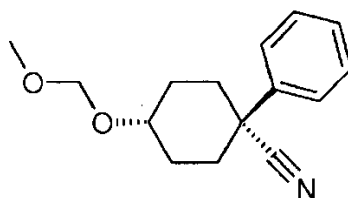
Utilizando los procedimientos descritos para la síntesis de 4, se obtuvieron 0,219 g de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-(2-fluorofenil)ciclohexanol (5) como el hidrocloreto (contaminado con 4% de isómero trans) partiendo de 4-ciano-4-(2-fluorofenil)ciclohexanona. $R_t = 0,66$ min. (Método 7). Masa detectada: 250 ($M+H^+$).

cis-4-(1-Aminopropil)-4-fenilciclohexanol (6)



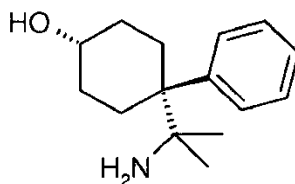
A una disolución de cis-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (1, 1,0 g, 4,97 mmoles) en tolueno anhidro (100 ml) se añadió gota a gota una disolución de bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico, 10 ml, 30 mmoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo toda la noche, después se vertió sobre hielo. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. A una disolución de este producto bruto en etanol absoluto (100 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,257 g, 7,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió entonces HCl 1 N acuoso hasta que el pH = 1,3. El etanol se evaporó a presión reducida, la fase acuosa resultante se lavó con éter dietílico, después se neutralizó con una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, y eventualmente se extrajo subsiguientemente con éter dietílico y cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se disolvió en 15 ml de metanol, y se añadió HCl (4N en dioxano) (0,9 ml) gota a gota. La suspensión se agitó durante 30 min., después se evaporó hasta sequedad para producir 0,858 g de cis-4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexanol (6) como el hidrocloreto (contaminado con 10% de isómero trans). $R_t = 2,59$ min. (Método 8). Masa detectada: 234 ($M+H^+$).

cis-4-(Metoximetoxi)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (7)



Una disolución agitada de terc-butoxido de potasio (1,6 M en terc-butanol, 37,3 ml, 37,3 mmoles) se enfrió hasta 0°C, y se añadió DMF anhidra (6 ml) antes de que la mezcla comenzase a congelarse. Se añadió una disolución de cis-4-hidroxi-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (1, 3 g, 14,9 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) a la mezcla de reacción. Entonces se añadió gota a gota a 2-4°C una disolución de clorometil metil éter (2,83 ml, 37,3 mmoles), y la mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente mientras la agitación se continuó toda la noche. La mezcla se vertió en una disolución fría acuosa de bicarbonato sódico, después se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir 2,2 g del compuesto del título. $R_t = 7,01$ min. (Método 9). Masa detectada: 246 ($M+H^+$)

cis-4-(1-Amino-1-metiletil)-4-fenilciclohexanol (8)

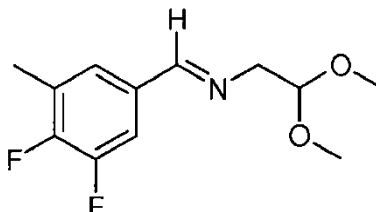


Una suspensión de cloruro de cerio anhidro comercial (Alfa Aesar, 2 g, 8,15 mmoles) en THF anhidro (12 ml) se calentó hasta 45°C durante 3 h con agitación vigorosa. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con cis-4-(metoximetoxi)-1-fenilciclohexanocarbonitrilo (7, 1 g, 4,08 mmoles). Después de enfriar hasta -10°C, se añadió gota a gota durante 20 minutos una disolución 1,5 M de MeLi-LiBr (6,79 ml, 10,2 mmoles) en éter dietílico, después la suspensión marrón resultante se agitó durante otros 20 min. La reacción se paralizó mediante adición de NH₄OH concentrado (2,6 ml) durante 10 min. La suspensión amarilla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 30 min., se diluyó con THF, y después se filtró. La torta húmeda se enjuagó varias veces con THF. Los filtrados combinados se concentraron entonces hasta casi sequedad, se diluyeron con diclorometano y se lavaron con NaOH 0,1 N. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó.

La mezcla bruta se suspendió en una mezcla de metanol (20 ml) y HCl 2N acuoso (20 ml), después se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el metanol y filtrar, el filtrado se concentró hasta sequedad para producir 0,38 g de una mezcla bruta del compuesto del título (8). $R_t = 2,43$ min. (Método 9). Masa detectada: 234 ($M+H^+$).

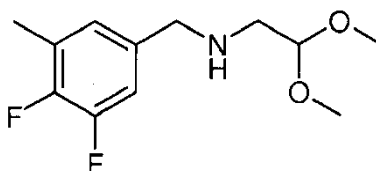
6,7-difluoro-5-metil-isoquinolina (43)

a) [1-(3,4-Difluoro-2-metilfenil)-metiliden]-2,2-dimetoxiamina (40)



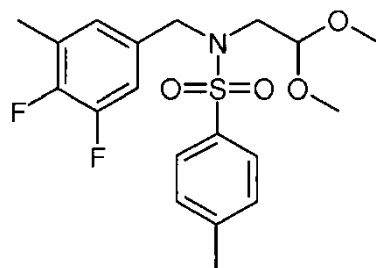
Se disolvió 3,4-difluoro-2-metilbenzaldehído (26 g, 166 mmoles) en tolueno (182 ml) y se hizo reaccionar con dimetilacetal de 2-aminoacetaldehído (19,3 g, 183 mmoles) y ácido toluenosulfónico (3,2 g) durante 2 horas en un aparato Dean-Stark. La disolución se dejó enfriar, se extrajo con disolución saturada de bicarbonato sódico, con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad para dar 40,4 g de un aceite amarillo oscuro que se usó sin purificación adicional.

b) 3,4-Difluoro-2-metilbencil-2,2-dimetoxietilamina (41)



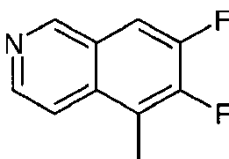
Se disolvió [1-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-metiliden]-2,2-dimetoxiamina (40, 40,4 g) en etanol (225 ml). Se añadió borohidruro de sodio (4,8 g, 124 mmoles) en porciones. La agitación se continuó toda la noche. Para el tratamiento, se añadió ácido acético hasta que no se pudo observar desprendimiento gaseoso. Después, la disolución se evaporó hasta sequedad, se recogió en diclorometano y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto obtenido (37,8 g) se usó sin purificación.

c) N-(3,4-Difluoro-2-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilfenilsulfonilamina (42)



Se disolvió 3,4-difluoro-2-metilbencil-2,2-dimetoxietilamina (41, 37,8 g) en diclorometano (100 ml). Se añadió piridina (42 ml). A 0°C, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de p-toluenosulfonilo (36,8 g, 193 mmoles) en diclorometano. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continuó hasta que la conversión estuvo terminada. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1,5M, dos veces con disolución de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó hasta sequedad para dar producto bruto como un aceite naranja (68,3 g). Éste se usó sin purificación adicional.

d) 6,7-difluoro-5-metil-isoquinolina (43)



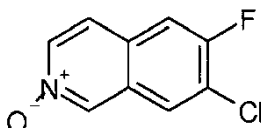
Se suspendió tricloruro de aluminio (112 g, 838 mmoles) en diclorometano (250 ml) a 0°C. Se añadió una disolución de N-(3,4-difluoro-2-metilbencil)-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilfenil-sulfonilamina (42, 68,3 g) en diclorometano (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas, antes de enfriarla hasta 0°C, y se vertió sobre hielo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano/isopropanol (3:1). La fase orgánica combinada se extrajo dos veces con disolución saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio, antes de que la filtración y evaporación dieran 63,5 g de producto semisólido marrón oscuro bruto. Éste

se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/heptano (5%:95% hasta 35%:65%) dio 11,3 g del compuesto del título 43 como un sólido de color bronceado. $R_t = 0,86$ min. (Método 10). Masa detectada: 180,1 ($M+H^+$).

5 Las isoquinolinas en la tabla siguiente se obtuvieron siguiendo una secuencia de reacción similar a la que se usa para la síntesis de 43.

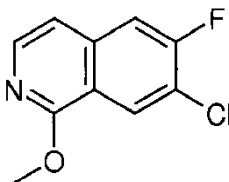
Comp. No.	Comp. de partida	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	R_t [min]	Método
44	3,5-dimetil-4-fluoro-benzaldehído		5,7-dimetil-6-fluoro-isoquinolina	176,1	1,06	10
45	3,4-difluorobenzaldehído		6,7-difluoro-isoquinolina	166,1	1,07	2
46	3-bromo-4-fluoro-benzaldehído		7-bromo-6-fluoro-isoquinolina	226,0 228,3	0,91	4
47	4-fluoro-3-metoxibenzaldehído		6-fluoro-7-metoxi-isoquinolina	178,1	0,90	10
48	4-fluoro-3-metilbenzalaldehído		6-fluoro-7-metil-isoquinolina	161,9	0,90	10

2-Óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (9)



10 Se disolvieron 50 g de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (preparada según el documento WO 2007/012422) en diclorometano, y se enfrió hasta 5°C. Se añadieron en porciones 69,6 g de ácido m-cloro-perbenzoico (70%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Cuando la conversión estuvo terminada, la mezcla se diluyó con 1,5 l de diclorometano y se lavó tres veces con disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar 47,6 g del producto deseado 9. $R_t = 0,98$ min. (Método 5). Masa detectada: 198,1 ($M+H^+$).

15 7-Cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10)

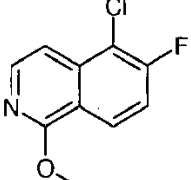
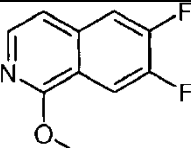
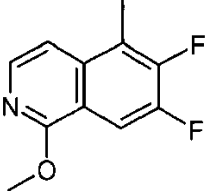
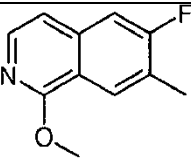
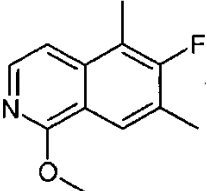
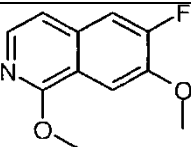


Se disolvieron 10 g de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (9) en 100 ml de metanol seco. Se añadieron 12 ml de cloroformiato de etilo gota a gota a -10°C. La mezcla se dejó agitar durante 15 minutos, y después se añadieron gota a gota a -20°C, durante 1 h, 28 ml de trietilamina, disueltos en 55 ml de metanol.

20 Se añadieron 100 ml de disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio, y el precipitado formado se filtró. El producto adicional precipitó mediante adición de disolución 2N de hidróxido de sodio y agua al licor madre. Los sólidos

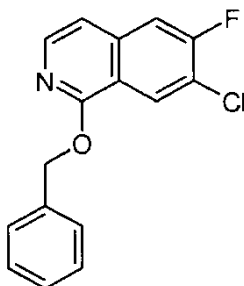
combinados se secaron para dar 7,8 g del producto deseado (10). $R_t = 3,75$ min. (Método 1). Masa detectada: 212,0 ($M+H^+$).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a como se describe para la síntesis de 10, partiendo de las isoquinolinas respectivas.

Comp. No.	Comp. de partida	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	R_t [min]	Método
49	5-Cloro-6-fluoro-isoquinolina		5-Cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina	212,0	1,78	10
50	45		6,7-difluoro-1-metoxi-isoquinolina	196,1	3,53	1
51	43		6,7-Difluoro-1-metoxi-5-metil-isoquinolina	210,1	3,85	2
52	48		6-fluoro-1-metoxi-7-metil-isoquinolina	192,1	3,44	2
53	44		6-Fluoro-1-metoxi-5,7-dimetil-isoquinolina	206,1	3,74	2
54	47		6-Fluoro-1,7-dimetoxi-isoquinolina	208,1	3,1	2

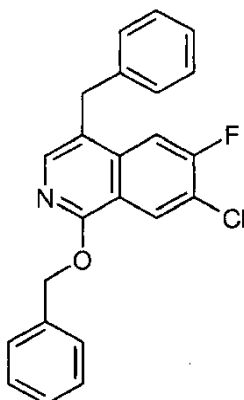
5

1-Benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (38)



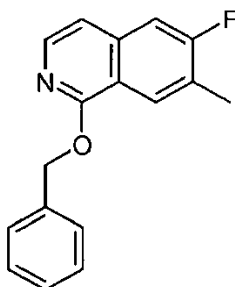
- 5 Se disolvió 7-cloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (preparada según el documento WO 2007/012422; 52,2 g) en THF (1 l). Tras añadir carbonato de plata (145,5 g) y bromuro de bencilo (40,6 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron otros 6,2 ml de bromuro de bencilo, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó mediante adición de 1 l de acetato de etilo y se filtró a través de celita. La torta del filtro se lavó a conciencia, la capa orgánica se evaporó y se sometió a cromatografía en gel de sílice (n-heptanos: metil terc. butil éter) para dar 27,8 g del compuesto del título (38). R_t = 3,73 min. (Método 1). Masa detectada: 288,1 ($M+H^+$).

1-Benciloxi-4-bencil-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (55)



- 10 Se pudieron aislar 8,45 g de 1-benciloxi-4-bencil-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (55) como un producto secundario de la preparación de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (38), mediante cromatografía en gel de sílice. R_t = 4,04 min. (Método 1). Masa detectada: 378,1 ($M+H^+$).

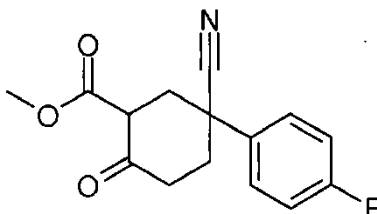
1-Benciloxi-7-metil-6-fluoro-isoquinolina (39)



- 15 La 1-benciloxi-7-metil-6-fluoro-isoquinolina (39) se ha preparado según el procedimiento descrito para la síntesis de (38), partiendo de 7-metil-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (preparada según el protocolo descrito en el documento WO 2007/012421 o documento WO 2007/012422). R_t = 4,00 min. (Método 1). Masa detectada: 268,1 ($M+H^+$).

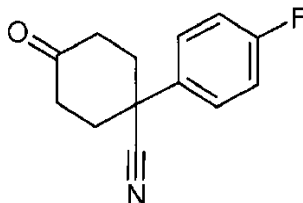
1-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (12)

a) Éster metílico del ácido 5-ciano-5-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-ciclohexanocarboxílico (11)



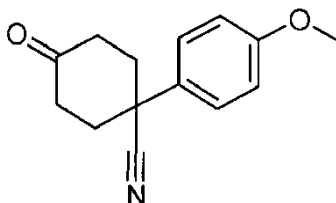
- 20 Se disolvieron 70 ml de acrilato de metilo y 50 g de 4-fluorofenilacetnitrilo en una mezcla de 200 ml de THF y 50 ml de metanol seco. Se añadieron gota a gota 150 ml de metilato de sodio (30% en metanol), mientras la temperatura se mantenía por debajo de 40°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se calentó durante otras 4 h a 50°C. Cuando la reacción estuvo terminada, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una disolución fría acuosa 2N de ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 101,5 g del producto deseado. R_t = 1,59 min. (Método 5). Masa detectada: 276,2 ($M+H^+$).
- 25

b) 1-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (12)



5 Se disolvieron 101,5 g de éster metílico del ácido 5-ciano-5-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-ciclohexanocarboxílico (11) en 680 ml de etanol, y se añadieron 171 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado. La mezcla se calentó a reflujo durante 40 h, después se evaporó. El residuo se recogió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para dar 95,2 g de producto bruto, que se purificó mediante filtración en gel de sílice (heptanos: acetato de etilo) para producir 50,4 g del producto deseado 12. $R_t = 1,26$ min. (Método 1). Masa detectada: 218,2 ($M+H^+$).

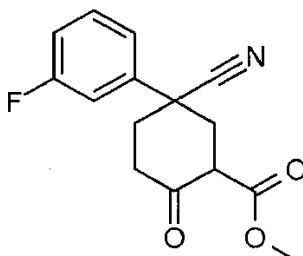
1-(4-Metoxi-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (56)



10 56 se obtuvo a partir de acrilato de metilo y 4-metoxifenilacetonitrilo de una manera similar a como se describe para la síntesis de (12). $R_t = 4,24$ min. (Método 3). Masa detectada: 230,1 ($M+H^+$).

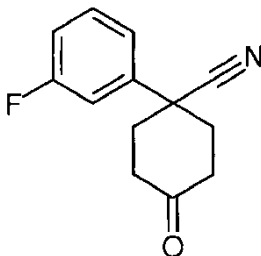
1-Ciano-1-(3-fluorofenil)ciclohexan-4-ona (58)

a) 1-Ciano-1-(3-fluorofenil)-3-metoxycarbonilciclohexan-4-ona (57)



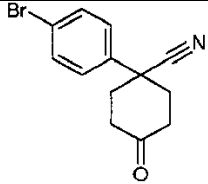
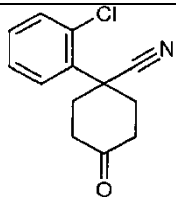
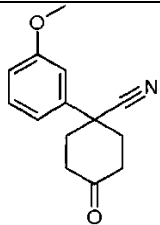
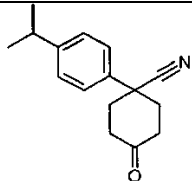
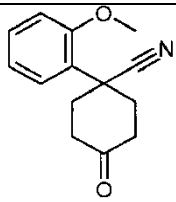
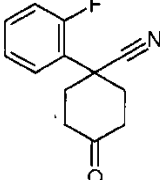
15 Se añadió gota a gota t-butoxido de potasio (62,3 g, 555 mmoles) a una disolución de 3-fluorofenilacetonitrilo (56, 25 g, 185 mmoles) en THF (500 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico (3M), y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se evaporaron para producir 57,2 g de un aceite naranja. $R_t = 3,39$ min. (Método 3). Masa detectada: 275,1 ($M+H^+$).

b) 1-Ciano-1-(3-fluorofenil)ciclohexan-4-ona (58)

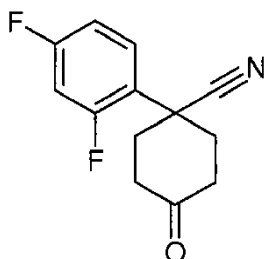


25 Una mezcla de 1-ciano-1-(3-fluorofenil)-3-metoxycarbonilciclohexan-4-ona (57, 51 g, 185 mmoles), agua (54,8 ml) y DMSO (840 ml) se calentó y se agitó a 150°C durante 3 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/heptano (5%:95% hasta 30%:70%) dio 28 g del material deseado como un producto sólido. $R_t = 3,89$ min. (Método 3). Masa detectada: 218,2 ($M+H^+$).

Las siguientes ciclohexanonas se prepararon usando el mismo procedimiento como se describe para 58, partiendo de los respectivos fenilacetoneitrilos.

Comp. No.	Comp. de partida	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	R _t [min]	Método
59	4-bromo-fenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(4-bromofenil)ciclohexan-4-ona	277,9	4,79	3
60	2-cloro-fenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(2-clorofenil)ciclohexan-4-ona	275,2 (M+CH ₃ CN+H ⁺)	1,87	4
61	3-metoxifenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-4-ona	229,1	4,31	6
62	4-isopropilfenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(4-isopropilfenil)ciclohexan-4-ona	285,3 (M+CH ₃ CN+H ⁺)	2,23	4
63	2-metoxifenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(2-metoxifenil)ciclohexan-4-ona	230,2	3,81	6
64	2-fluoro-fenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(2-fluorofenil)ciclohexan-4-ona	259,3 (M+CH ₃ CN+H ⁺)	1,79	4

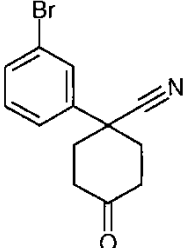
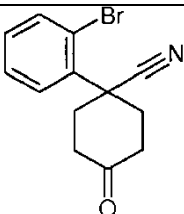
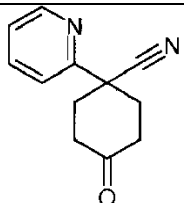
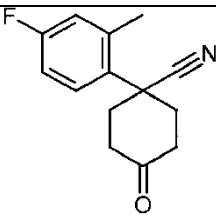
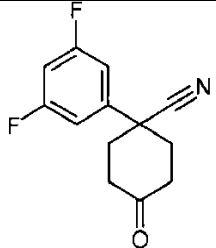
1-Ciano-1-(2,4-difluorofenil)ciclohexanona (65)

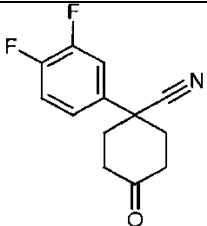
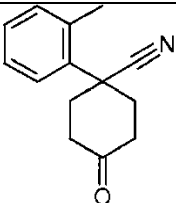
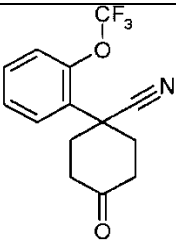
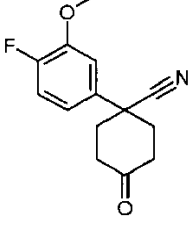
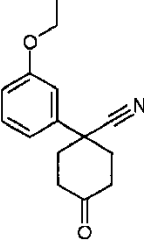
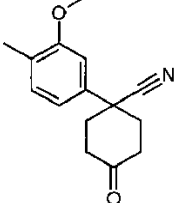
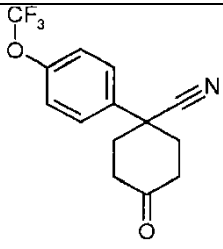


5

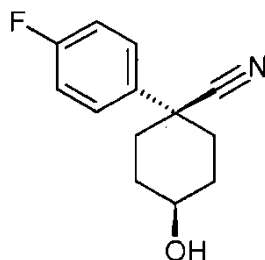
Se añadió t-butoxido de potasio (55 g, 489 mmoles) a una disolución agitada de 2,4-difluorofenilacetonitrilo (25 g, 163 mmoles) y acrilato de metilo (28,1 g, 29,4 ml, 326 mmoles) en THF (475 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante una hora, se añadió agua (2,4 l), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 68°C. Tras enfriar, la mezcla se extrajo con metil terc butil éter. Tras secar sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se evaporó para dar 34,7 g de un aceite naranja que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/heptano (5%:95% hasta 35%:65%) dio el producto deseado, después de evaporar, como 19 g de un sólido cristalino incoloro. $R_t = 3,84$ min. (Método 3). Masa detectada: 236,3 ($M+H^+$).

Las siguientes ciclohexanonas se prepararon usando el mismo procedimiento como se describe para 65, partiendo de los fenilacetonitrilos respectivos:

Comp. No.	Comp. de partida	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	R_t /[min]	Método
66	3-bromofenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(3-bromofenil)ciclohexan-4-ona	278,1	4,26	18
67	2-bromofenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(2-bromofenil)ciclohexan-4-ona	302,2 ($M+Na^+$)	4,45	6
68	Pirid-2-il-acetonitrilo		1-ciano-1-(pirid-2-il)ciclohexan-4-ona	201,1	1,75	1
69	4-fluor-2-metilfenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(4-fluoro-2-metilfenil)ciclohexan-4-ona	232,3	4,02	6
70	3,5-difluorofenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(3,5-difluorofenil)ciclohexan-4-ona	236,1	4,02	6

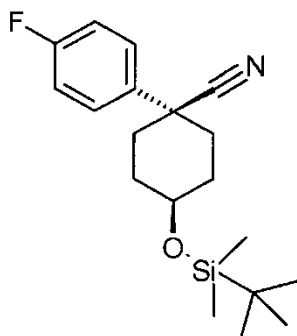
71	3,4-difluorofenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(3,4-difluorofenil)ciclohexan-4-ona	236,2	3,98	6
72	2-metilfenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(2-metilfenil)ciclohexan-4-ona	214,3	3,92	6
73	2-trifluorometoxifenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(2-trifluorometoxifenil)ciclohexan-4-ona	284,1	2,26	20
74	4-fluoro-3-metoxifenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)ciclohexan-4-ona	248,2	3,89	6
75	3-etoxifenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(3-etoxifenil)ciclohexan-4-ona	244,3	4,19	6
76	3-metoxi-4-metilfenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(3-metoxi-4-metilfenil)ciclohexan-4-ona	244,0	4,53	6
77	4-trifluorometoxifenil-acetonitrilo		1-ciano-1-(4-trifluorometoxifenil)ciclohexan-4-ona	284,2	4,36	6

cis-4-Hidroxi-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbonitrilo (13)



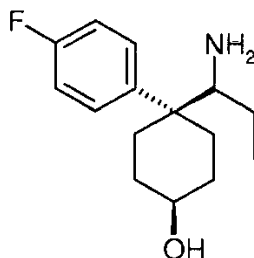
Se disolvieron 20 g de 1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (12) en 300 ml de etanol seco, y se enfrió hasta -20°C . Se añadieron 3,83 g de borohidruro de sodio, y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Cuando la conversión estuvo terminada, se añadieron 150 ml de agua, y el pH se ajustó hasta 2 mediante adición de ácido clorhídrico 2N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces, y la capa orgánica combinada se extrajo con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se cristalizó en n-heptanos:acetato de etilo para dar 11,9 g del producto deseado. $R_t = 2,78$ min. (Método 1). Masa detectada: 220,1 ($M+H^+$).

cis-4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-carbonitrilo (78)



Se disolvieron 30 g de cis-4-hidroxi-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbonitrilo (13) en 350 ml de diclorometano seco. Se añadieron 39,8 ml de 2,6-lutidina, y la mezcla se enfrió hasta 0°C . Se añadieron 37,7 ml de trifluorometanosulfonato de terc.-butildimetilsililo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se extrajo dos veces con agua, con ácido clorhídrico 0,1 N y una vez con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 43,8 g del producto deseado. $R_t = 3,21$ min. (Método 12). Masa detectada: 334,2 ($M+H^+$).

cis-4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (14)

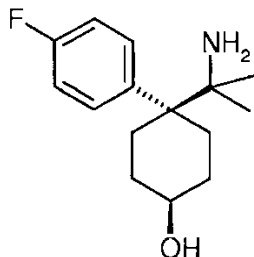


Bajo argón, se disolvieron 2 g de cis-4-hidroxi-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbonitrilo (13) con enfriamiento en una disolución 1 M de bromuro de etilmagnesio en THF (o, como alternativa, éter dietílico). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 14 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con 600 ml de THF. La mezcla se paralizó mediante adición de una cantidad mínima de metanol, se filtró a través de celita y se evaporó hasta sequedad. La espuma resultante se disolvió en 300 ml de etanol, y se añadieron 690 mg de borohidruro de sodio en porciones con enfriamiento. La mezcla se dejó agitar hasta que la reacción estuvo terminada, se evaporó hasta sequedad, y el residuo resultante se repartió entre HCl acuoso 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo una vez con HCl 1 N, y las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo y subsiguientemente se ajustaron hasta pH 12 mediante adición de disolución 5N de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las capas diclorometánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar 1,72 g del producto deseado. $R_t = 2,25$ min. (Método 1). Masa detectada: 252,2 ($M+H^+$).

Como alternativa, 14 se puede obtener empleando 78 en una reacción similar:

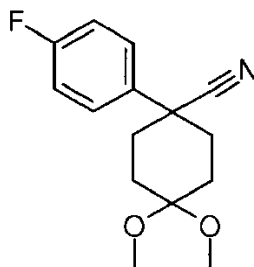
Se disolvieron 18,3 g de 78 en 183 ml de tolueno seco, y se añadieron 36,6 ml de una disolución de bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h, se diluyó con THF, se enfrió hasta 5°C y se paralizó mediante adición de unos pocos ml de etanol. La mezcla se filtró sobre celita, la disolución se evaporó hasta sequedad, y el residuo se recogió en 100 ml de etanol. Se añadieron 4,15 g de borohidruro de sodio en porciones, y la agitación se continuó toda la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad, la mezcla se recogió en diclorometano y se extrajo con HCl 2N y salmuera. La capa orgánica se evaporó, el residuo se recogió en metil terc.butil éter, y se extrajo varias veces con HCl 2N. Las capas de HCl combinadas se ajustaron hasta pH 12 mediante adición de hidróxido de sodio 5N, y se extrajeron con diclorometano. La capa diclorometánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar 13,0 g del producto deseado.

10 cis-4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (79)



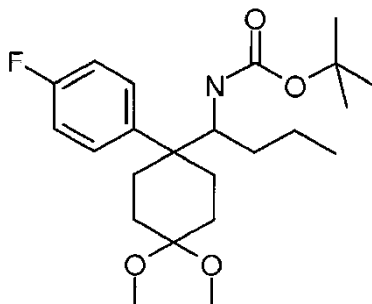
Se disolvieron 300 mg de 78 en 10 ml de éter dietílico seco. Después, se añadieron 0,3 ml de bromuro de metilmagnesio (3M en éter dietílico). La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadieron 0,85 ml de una disolución de metil-litio (1,6 M). Después de 1 h, se añadieron 255 mg de isopropóxido de titanio(IV). 10 minutos más tarde, se añadieron 1,4 ml de una disolución de metil-litio (1,6 M) en éter dietílico. La mezcla se agitó toda la noche. Después se añadieron lentamente a 0°C 5 ml de hidróxido de sodio 2N, se añadieron 30 ml de metil terc.butil éter, y la capa de NaOH se extrajo varias veces con metil terc.butil éter. La capa orgánica combinada se secó y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en 5 ml de metil terc.butil éter, se enfrió hasta 0°C, y se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 2N. La agitación se continuó toda la noche, la capa etérea se extrajo de nuevo con ácido clorhídrico 2N, y la capa acuosa combinada se enfrió hasta 0°C y se añadieron 4 ml de disolución 5N de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo varias veces con diclorometano, las capas diclorometánicas combinadas se secaron y se evaporaron para dar 80 mg del producto deseado. R_t = 2,33 min. (Método 3). Masa detectada: 217,2 (M+H⁺)

8-(4-Fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (15)



25 Se disolvieron 15 g de 1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (12) en 500 ml de tolueno, después se añadieron 900 mg de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla de reacción se calentó en un aparato Dean-Stark durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se lavó dos veces con disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad para producir 17,9 g del producto deseado. R_t = 1,47 min. (Método 5). Masa detectada: 262,2 (M+H⁺).

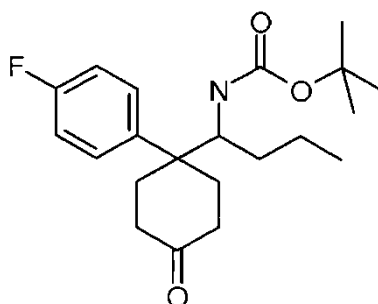
30 Éster terc-butílico del ácido {1-[8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il]-butil}-carbámico (16)



Se disolvieron 1,5 g de 8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (15) en 2,9 ml de una disolución 2M de cloruro de propilmagnesio en éter dietílico. La mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se añadió otro equivalente de disolución de cloruro de propilmagnesio, y el calentamiento se continuó durante otro día. La mezcla se diluyó mediante éter dietílico (como alternativa, se podría usar THF), y se añadió una cantidad mínima de disolución saturada de sulfato de sodio. La mezcla se filtró a través de celita, y el precipitado se lavó con éter dietílico. Se añadieron 490 mg de borohidruro de sodio a la capa orgánica combinada, y la mezcla se dejó agitar hasta que la conversión estuvo terminada. Se añadió una mezcla de HCl 2N, salmuera y agua (1:3:6). Las fases se separaron, la capa orgánica se extrajo dos veces con la mezcla de HCl 2N, con salmuera y con agua (1:3:6). La capa acuosa combinada se ajustó hasta pH alcalino mediante adición de disolución 2M de hidróxido de sodio y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa diclorometánica combinada se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio.

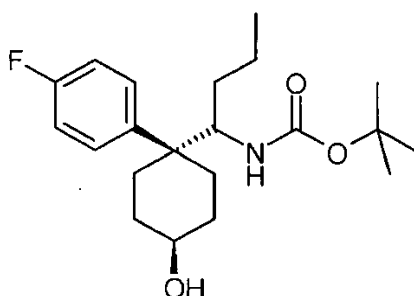
Se añadieron 5 ml de trietilamina y 5,86 g de dicarbonato de di-terc.-butilo a la capa diclorometánica, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se lavó con hidróxido de sodio 1 N, con una mezcla de ácido clorhídrico 2N, salmuera y agua (1:3:6) y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 1,22 g del producto deseado. $R_t = 5,18$ min. (Método 3). Masa detectada: 815,4 ($2M+H^+$).

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexil]-butil}-carbámico (17)



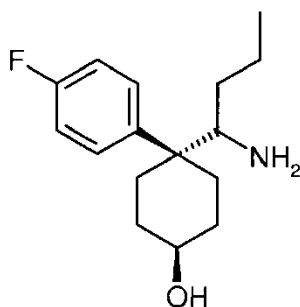
Se disolvieron 1,22 g de éster terc-butílico del ácido {1-[8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il]-butil}-carbámico (16) en 42 ml de acetona, y se añadieron 3 ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la conversión estuvo terminada. Se añadieron 40 ml de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se extrajo con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar 966 mg de (17) bruto, que fue suficientemente puro para su conversión posterior. $R_t = 1,72$ min. (Método 5). Masa detectada: 308,2 (M -isobuteno+ H^+).

Éster terc-butílico del ácido trans-{1-[1-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-ciclohexil]-butil}-carbámico (18)



Se disolvieron 0,97 g de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-ciclohexil]-butil}-carbámico (17) en 14 ml de etanol, y se añadieron 119 mg de borohidruro de sodio a -20°C . La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2N y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 619 mg de (18). $R_t = 3,46$ min. (Método 1). Masa detectada: 366,3 ($M+H^+$).

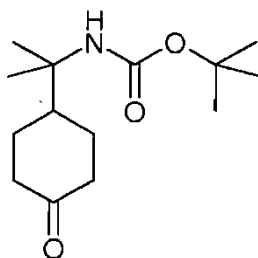
trans-4-(1-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (19)



Se disolvieron 619 mg de éster terc-butílico del ácido trans-1-(1-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-ciclohexil)-butil}-carbámico (18) en 2 ml de isopropanol, y se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N. La mezcla se agitó toda la noche. Se añadió agua, y el isopropanol se eliminó *a vacío*. El residuo se recogió en agua y se liofilizó otras dos veces para dar 1,64 g de (19) como el hidrocloreuro.

$R_t = 2,27$ min. (Método 1). Masa detectada: 266,2 ($M+H^+$).

Éster terc-butílico del ácido [1-metil-1-(4-oxo-ciclohexil)-etil]-carbámico (20)



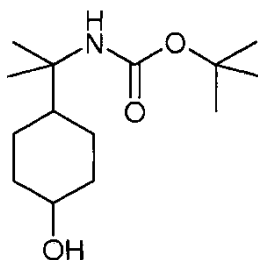
Una suspensión de cloruro de cerio anhidro comercial (ABCR, 8,8 g) en THF anhidro (62 ml) se calentó durante 4 h a 60°C con agitación vigorosa. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con 3 g de acetal etilénico cíclico de 4-cianociclohexanona. Después de enfriar hasta -20°C, se añadieron gota a gota 35 ml de una disolución 1,5 M de MeLi LiBr en éter dietílico. La mezcla se dejó agitar durante 1 h a -10°C, después se añadieron 20 ml de THF, y la reacción se paralizó mediante adición de NH_4OH concentrado (10 ml) durante 10 min. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 30 min., se diluyó con metil terc. butil éter y después se filtró. La torta del filtro se enjuagó varias veces con metil terc. butil éter. Los filtrados combinados se concentraron entonces *a vacío*.

El producto bruto se disolvió en diclorometano y se extrajo dos veces con HCl 0,1 N. Las capas de HCl combinadas se lavaron con diclorometano, se enfriaron, y el pH se ajustó hasta 12 mediante adición de disolución 5 N de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas diclorometánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio.

Se añadieron 1,82 g de trietilamina y 2,74 g de dicarbonato de di-terc.-butilo. La mezcla se agitó durante dos días a temperatura ambiente, se lavó con disolución 1 N de hidróxido de sodio, dos veces con ácido clorhídrico 0,1 N y agua, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar 3,0 g de producto bruto.

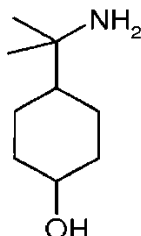
El producto bruto se disolvió en 100 ml de acetona, y se añadieron 10 ml de HCl 1 N y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió más HCl, y la agitación se continuó hasta que la conversión estuvo terminada. Se añadió disolución de hidróxido de sodio y metil-terc.-butil éter, la capa acuosa se separó y se extrajo con metil-terc.-butil éter. Las capas etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para dar 2,4 g de (20). $R_t = 3,08$ min. (Método 1). Masa detectada: 256,2 ($M+H^+$).

Éster terc-butílico del ácido [1-metil-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-etil]-carbámico (21)



Se disolvieron 2,91 g de éster terc-butilico del ácido [1-metil-1-(4-oxo-ciclohexil)-etil]-carbámico (20) en 60 ml de etanol, y se añadieron 473 mg de borohidruro de sodio a -20°C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. La mezcla se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2N y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar 2,74 g de (21). $R_t = 1,27$ min. (Método 5). Masa detectada: 194 ($M+H^+$).

4-(1-Amino-1-metil-etil)-ciclohexanol (22)

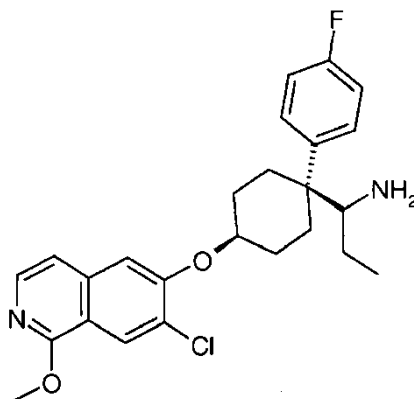


Se disolvieron 580 mg de éster terc-butilico del ácido [1-metil-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-etil]-carbámico (21) en 10 ml de isopropanol, y se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 2N. La mezcla se agitó toda la noche. Se añadió agua, y el isopropanol se eliminó *a vacío*. El residuo se recogió en agua y se liofilizó otras dos veces del agua para dar 515 mg de (22) como el hidrocloreto.

$R_t = 0,18$ min. (Método 5). Masa detectada: 158,2 ($M+H^+$).

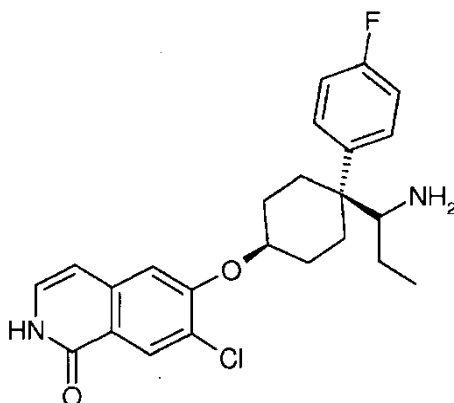
Ejemplo 1: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) cis-1-[4-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina (23)



Se disolvieron 1,7 g de cis-4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (14) en argón en 50 ml de dimetilacetamida seca. Se añadieron 513 mg de hidruro de sodio (95%) en porciones con enfriamiento, y la mezcla se dejó agitar durante 10 minutos. Se añadieron 1,57 g de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10), y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. La agitación se continuó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadieron cuidadosamente 50 ml de agua. La mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano:isopropanol (3:1), y la capa orgánica combinada se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. Se añadió agua, y la mezcla se liofilizó. El producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar 1,66 g del producto deseado. $R_t = 3,45$ min. (Método 1). Masa detectada: 443,2 ($M+H^+$).

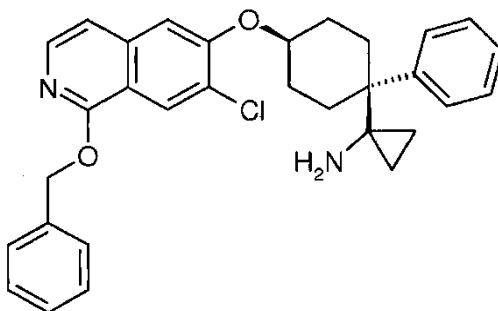
b) cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 1)



Se disolvieron 1,66 g de cis-1-[4-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina (23) en 16 ml de una mezcla de isopropanol y ácido clorhídrico 1 N (1:1), y se calentó en un horno de microondas durante 20 minutos a 120°C. Se añadió agua, el isopropanol se eliminó *a vacío*, y la disolución restante se liofilizó. El residuo se recogió en agua y se liofilizó otras dos veces del agua para dar 1,64 g del producto deseado, Ejemplo 1, como el hidrocloreto. $R_t = 2,67$ min. (Método 1). Masa detectada: 429,2 ($M+H^+$).

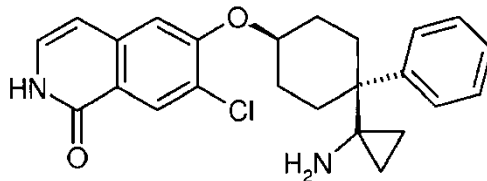
Ejemplo 2: cis-6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) cis-1-[4-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-ciclopropilamina (24)



A una disolución de cis-4-(1-aminociclopropil)-4-fenilciclohexanol seco (4, 0,2 g, 0,75 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida anhidra (5 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio en porciones (60% en aceite mineral, 0,12 g, 3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. a temperatura ambiente, entonces se añadió 1-(benciloxi)-7-cloro-6-fluoroisoquinolina (38, 0,28 g, 0,97 mmoles), y la agitación se continuó toda la noche. La suspensión se vertió sobre hielo, el precipitado resultante se filtró y se secó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 0 hasta 5 % de metanol en diclorometano que contiene 1% de amoníaco) para producir 0,252 g del producto deseado. $R_t = 6,21$ min. (Método 9). Masa detectada: 499 ($M+H^+$).

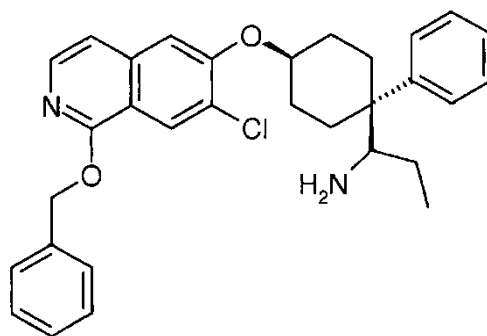
b) cis-6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 2)



A una disolución de cis-1-[4-[[7-cloro-1-(fenilmetoxi)-6-isoquinolinil]oxi]-1-fenilciclohexil]-ciclopropanamina (24, 0,24 g, 0,48 mmoles) en isopropanol (2,5 ml) se añadió una disolución de ácido clorhídrico acuoso 4N (2,5 ml, 10 mmoles) seguido de 2,5 ml de isopropanol, 2,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 4N (10 mmoles) y eventualmente 2,5 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó toda la noche, se evaporó a presión reducida y se co-evaporó con una mezcla de metanol/tolueno. El producto bruto se trituró con metanol/éter dietílico para producir 0,18 g del compuesto del título como su hidrocloreto. $R_t = 4,83$ min. (Método 9). Masa detectada: 409 ($M+H^+$).

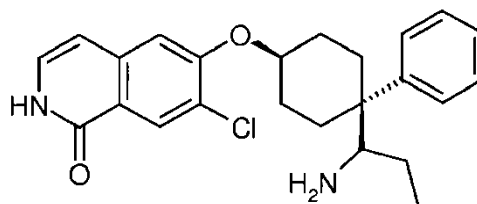
Ejemplo 3: cis-6-[4-(1-Aminopropil)-4-fenilciclohexil]oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) cis-1-[4-[[1-(Benciloxi)-7-cloroisoquinolin-6-il]oxil]-fenilciclohexil]-propanamina (25)



A una disolución de cis-4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexanol (6, 0,39 g, 1,48 mmoles) en N,N-dimetilacetamida anhidra (10 ml) se añadió hidruro de sodio en porciones (60% en aceite mineral, 0,24 g, 5,92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. a temperatura ambiente, después se añadió 1-(benziloxy)-7-cloro-6-fluoroisoquinolina (38, 0,42 g, 1,48 mmoles), y la agitación se continuó durante 72 horas. La suspensión se vertió sobre hielo, la capa acuosa resultante se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 0 hasta 10% de metanol en diclorometano) para producir 0,604 g de cis-1-(4-((1-(benziloxy)-7-cloroisoquinolin-6-il]oxi)-1-fenilciclohexil)propanamina (25). $R_t = 4,18$ min. (Método 8). Masa detectada: 501 ($M+H^+$).

b) cis-6-[[4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexil]oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 3)

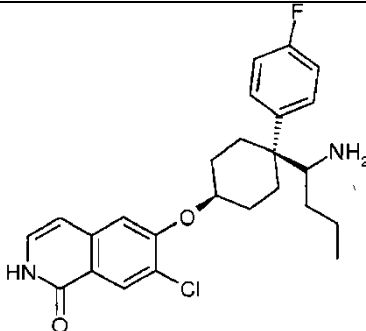
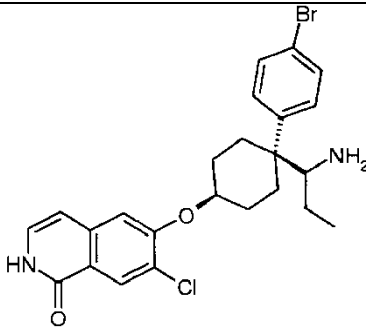
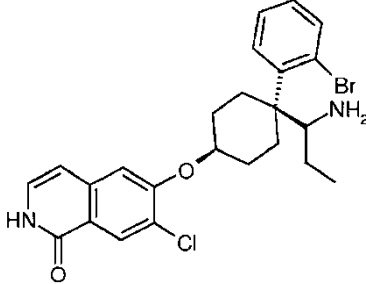
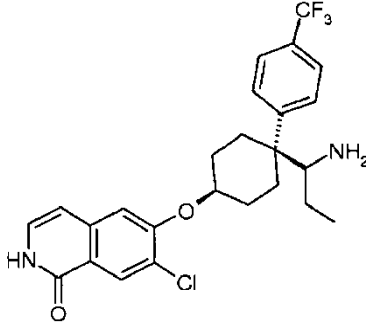
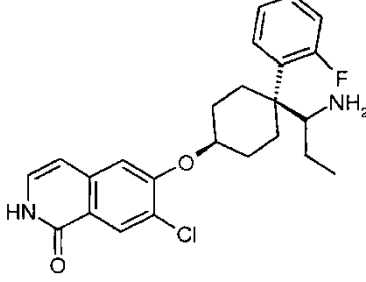


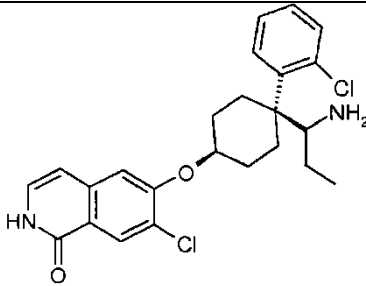
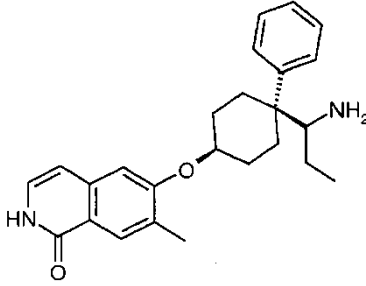
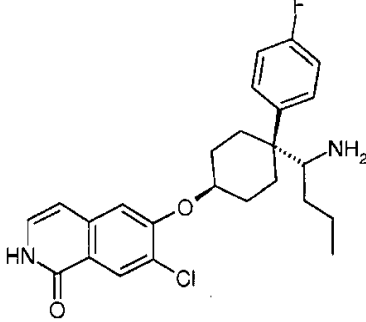
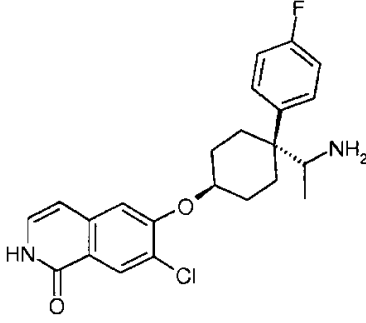
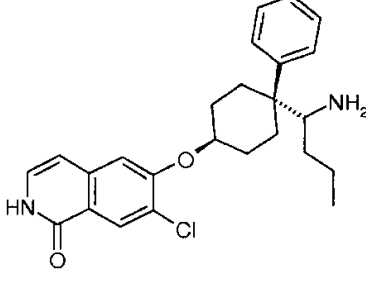
A una disolución de cis-1-(4-((1-(benziloxy)-7-cloroisoquinolin-6-il]oxi)-1-fenilciclohexil)propanamina (25, 0,604 g, 1,21 mmoles) en isopropanol (6,3 ml) se añadió una disolución de ácido clorhídrico acuoso 1 N (7 ml, 7 mmoles). La suspensión resultante se agitó toda la noche y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (eluyendo con 0 hasta 30% de CH_3CN en agua) para producir el compuesto del título (0,32 g). $R_t = 5,00$ min. (Método 9). Masa detectada: 411 ($M+H^+$).

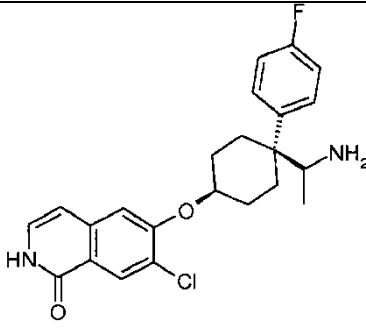
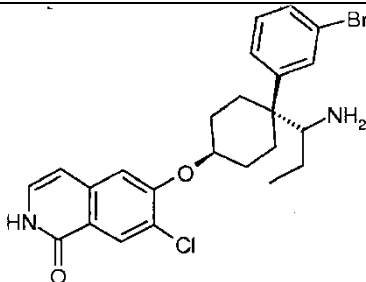
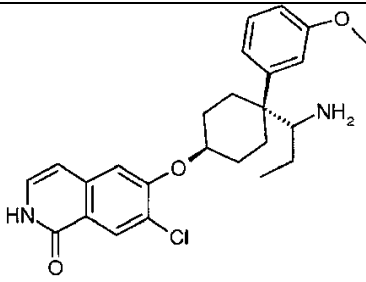
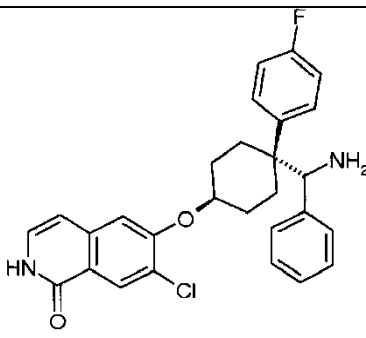
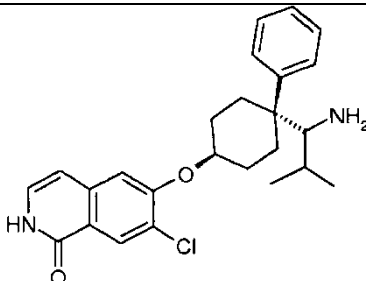
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a como se describe para el Ejemplo 1, partiendo de una isoquinolinona protegida adecuadamente y el aminoalcohol respectivo.

Los aminoalcoholes se sintetizaron a partir de los benzonitrilos y reactivos de Grignard correspondientes: los trans-aminoalcoholes se obtuvieron de una manera similar a como se describe en la secuencia de reacción para producir (19), los cis-aminoalcoholes se obtuvieron de una manera similar a como se describe en la secuencia de reacción para producir (14). Los aminoalcoholes dimetilados se obtuvieron de una manera similar a como se describe para (22). Todos los productos descritos se obtuvieron como las sales de hidrocloreuro.

Ej. n°	Isoquinolina	Producto	Nombre químico	[$M+H^+$]	R_t /[min]	Método
4	10		cis-6-[[4-(1-Amino-butyl)-4-fenil-ciclohexil]oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,2	2,61	1

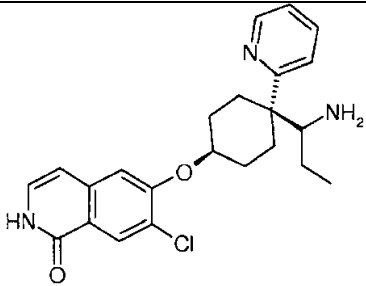
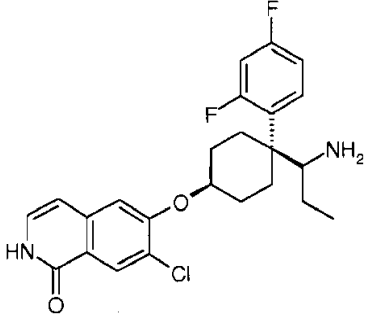
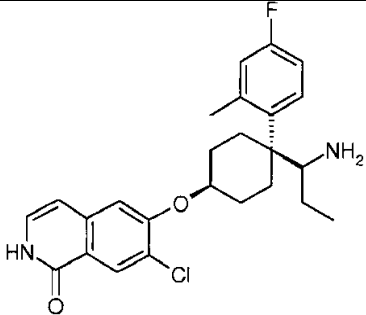
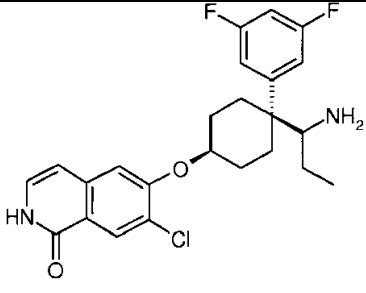
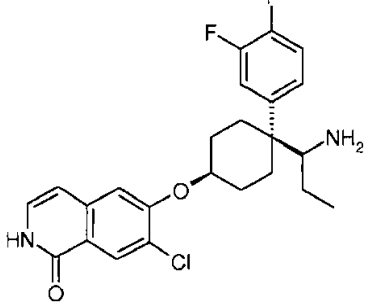
5	10		cis-6-[4-(1-Amino-butyl)-4-(4-fluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	443,2	2,66	1
6	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	489,1	2,69	1
7	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	489,1	2,64	1
8	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	479,2	2,74	1
9	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-fluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	429,2	2,52	1

10	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-cloro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	445,1	2,71	1
11	39		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	391,2	2,56	1
12	38		trans-6-[4-(1-Amino-butil)-4-(4-fluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	443,2	2,63	1
13	38		trans-6-[4-(1-Amino-etil)-4-(4-fluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	415,2	2,48	1
14	38		trans-6-[4-(1-Amino-butil)-4-fenilciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,2	2,67	1

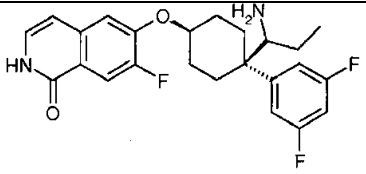
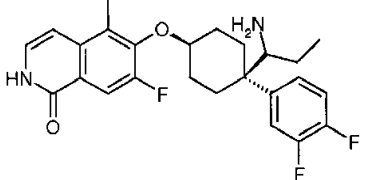
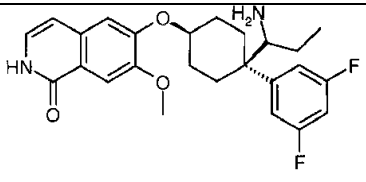
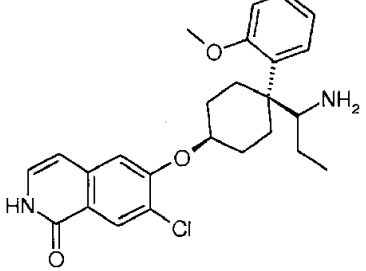
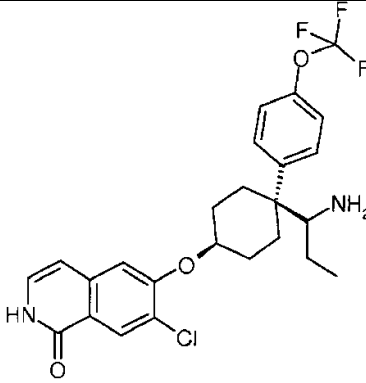
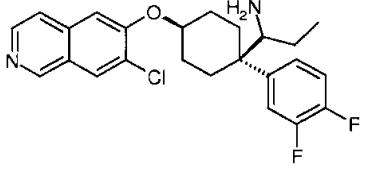
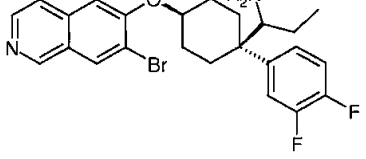
15	38		cis-6-[4-(1-Amino- etil)-4-(4- fluorofenil)- ciclohexiloxi]-7- cloro-2H- isoquinolin-1-ona	415,2	2,48	1
16	10		trans-6-[4-(1- Amino-propil)-4- (3-bromo-fenil)- ciclohexiloxi]-7- cloro-2H- isoquinolin-1-ona	489,2	2,77	2
17	10		trans-6-[4-(1- Amino-propil)-4- (3-metoxifenil)- ciclohexiloxi]-7- cloro-2H- isoquinolin-1-ona	441,2	2,65	2
18	10		trans-6-[4-(Amino- fenilmetil)-4-(4- fluoro-fenil)- ciclohexiloxi]-7- cloro-2H- isoquinolin-1-ona	477,2	2,67	1
19	10		trans-6-[4-(1- Amino-2- metilpropil)-4- fenil-ciclohexiloxi]- 7-cloro-2H- isoquinolin-1-ona	425,3	3,33	6

20	10		trans-6-[4-(1-Amino-3-metilbutil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	439,4	2,74	1
21	10		trans-6-[4-(Amino-fenilmetil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	458,2	2,78	1
22	38		trans-6-[4-(1-Amino-1-metiletil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	429,1	2,64	1
23	38		cis-6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-(2-fluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	427	3,29	8
24	38		cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	397	3,19	8
25	38		cis-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	411	0,62	7
26	38		cis-6-[4-(amino(ciclopropil)metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	423	5,10	9

27	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-isopropilfenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	453,2	1,20	5
28	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi)-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	441,2	1,07	5
29	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	503,1	1,34	5
30	10		cis-6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	443,2	2,66	1
31	10		trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	429,2	2,57	1
32	38		trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	411,2	2,69	1

55	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-piridin-2-il-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	412,2	1,77	13
56	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2,4-difluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	447,1	1,84	12
57	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	443,1	1,89	12
58	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	447,1	1,86	12
59	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	447,1	1,87	12

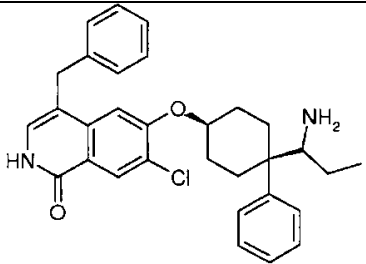
60	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-o-tolilciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	425,1	1,82	12
61	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	495,2	1,97	12
62	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	459,3	1,28	16
63	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-etoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	455,3	1,24	16
64	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi-4-metil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	438,2 (M+H ⁺ - NH ₃)	3,69	3
65	52		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	427,2	1,38	10

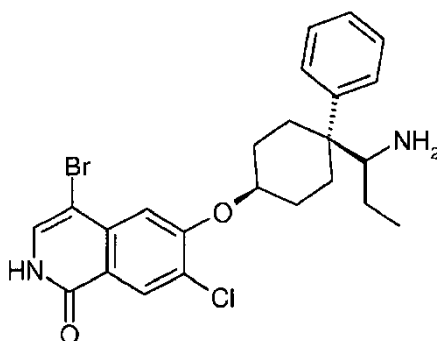
66	50		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona	431,2	1,36	10
67	51		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona	445,3	0,98	11
68	54		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluorofenil)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona	443,3	0,96	11
69	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-metoxifenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	441,2	1,88	13
70	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-trifluorometoxifenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	495,2	2,32	14
71	7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina		cis-1-[4-(7-Cloro-6-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina	431,3	2,28	2
72	46		cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina	475,3	2,34	2

73	44		cis-1-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-4-(5,7-dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	425,3	0,87	11
74	43		cis-1-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	429,3	1,30	10
75	45		cis-1-[1-(3,4-Difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina	415,3	2,24	2
76	7-Cloro-6-fluoro-isoquinolina		cis-1-[4-(7-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina	431,1	1,20	10
77	10		cis-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	431,3	0,70	15
78	55		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluorofenil)-ciclohexil]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	537,2	1,50	10
79	49		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluorofenil)-ciclohexil]-5-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	447,2	1,33	10
80	53		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluorofenil)-ciclohexil]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona	441,3	3,24	6

81	5-Cloro-6-fluoroisoquinolina		cis-1-[4-(5-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina	431,1	1,21	10
82	10		cis-6-[4-(Amino-ciclopropilmetil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	441,2	1,86	13
83	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	479,1	3,26	3
84	10		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	495,1	1,97	12
85	52		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	475,3	1,36	16
86	52		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	459,2	1,32	16
87	50		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona	395,2	1,37	10

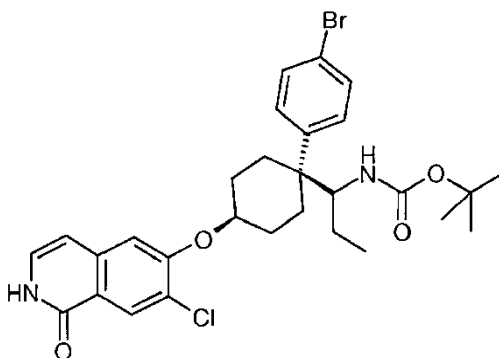
88	51		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona	409,3	0,96	11
89	7-cloro-6-fluoro-isoquinolina		cis-1-[4-(7-Chloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	395,2	1,20	10
90	44		cis-1-[4-(5,7-Dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	389,3	0,86	11
91	45		cis-1-[4-(7-Fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	379,2	1,16	10
92	5-cloro-6-fluoro-isoquinolina		cis-1-[4-(5-Chloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenilciclohexil]-propilamina	395,2	1,18	10
93	43		cis-1-[4-(7-Fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenilciclohexil]-propilamina	393,2	1,20	10
94	46		cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	439,1	1,19	10
95	48		cis-1-[4-(7-Metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina	375,3	1,22	10

96	55		cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	501,3	1,50	10
----	----	---	--	-------	------	----

Ejemplo 33: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

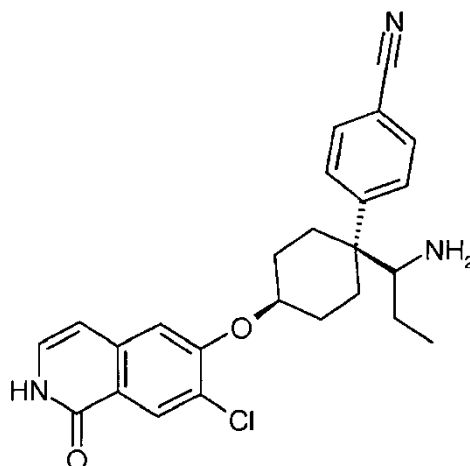
Se disolvieron 100 mg de Ejemplo 3 en 3 ml de cloroformo. Se añadieron 100 μ l de trietilamina y 268 μ l de una disolución 1 M de bromo en cloroformo. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la conversión estuvo terminada. La mezcla se paralizó mediante adición de 11 ml de disolución sat. de tiosulfato de sodio. Se añadieron 5 ml de disolución 2N de hidróxido de sodio, y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano:isopropanol (3:1). La capa orgánica combinada se lavó con NaOH 2N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La mezcla se purificó mediante HPLC, y el producto obtenido se disolvió en 1 ml de isopropanol:HCl 1N y se calentó en un horno de microondas durante 20 minutos a 100°C. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se recogió en agua y se liofilizó para dar 29 mg del producto deseado como el hidrocloreto. R_t = 2,77 min. (Método 1). Masa detectada: 491,1 ($M+H^+$).

Éster terc-butílico del ácido cis-{1-[1-(4-bromo-fenil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propil}-carbámico (81)



Se disolvieron 1,11 g de Ejemplo 6 en 100 ml de diclorometano seco. Se añadieron 1,2 ml de trietilamina y 1,44 g de dicarbonato de di-terc.butilo. Después de que la conversión estuvo terminada, la mezcla se extrajo con disolución 1 N de hidróxido de sodio, ácido clorhídrico 0,2 N, agua y salmuera, se secó y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante filtración en gel de sílice para dar 886 mg del producto deseado. R_t = 4,00 min. (Método 1). Masa detectada: 533,0 ($M+H$ -isobuteno $^+$).

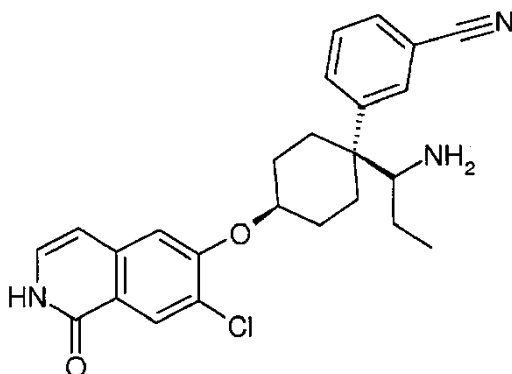
Ejemplo 97: cis-4-[1-(1-Amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-benzonitrilo



Se disolvieron 200 mg de 81 en 10 ml de dimetilformamida desgasificada, y se añadieron en argón 50 mg de cianuro de cinc y 18 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla se calentó en un horno de microondas durante 30 minutos a 150°C. La mezcla se diluyó con metil terc. butil éter y se filtró a través de celita. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y subsiguientemente se recogió en 2 ml de isopropanol y 2 ml de ácido clorhídrico 1 N y se calentó en un horno de microondas a 100°C durante 1 hora. Se añadió agua, y la mezcla se liofilizó. El residuo se recogió en agua y se liofilizó de nuevo para dar 65 mg del producto deseado como hidrocloreto.

10 $R_t = 2,55$ min. (Método 2). Masa detectada: 436,2 ($M+H^+$).

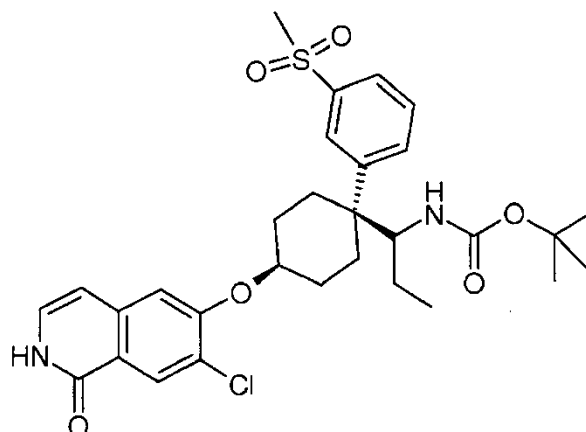
Ejemplo 98: cis-3-[1-(1-Amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxy)-ciclohexil]benzonitrilo



El Ejemplo 98 se puede obtener siguiendo una secuencia de reacción similar a como se usó para la síntesis de Ejemplo 97, partiendo del Ejemplo 16. $R_t = 2,98$ min. (Método 3). Masa detectada: 436,2 ($M+H^+$).

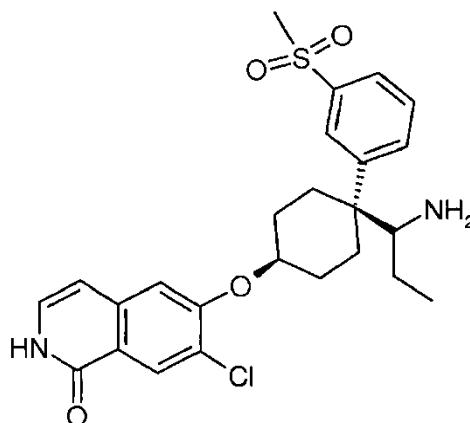
15 **Ejemplo 99: 6-[cis-4-(1-Amino-propil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona**

a) Éster terc-butílico del ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxy)-1-(3-metanosulfonilfenil)-ciclohexil]-propil-carbámico (82)



Se disolvieron en 10 ml de NMP anhidra 330 mg (559 μ moles) de éster terc-butílico del ácido cis-{1-[1-(3-bromo-fenil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propil}-carbámico (obtenido a partir del Ejemplo 29 como se describe para la síntesis de 81), 213 mg (1,1 mmoles) de CuI y 114 mg (1,1 mmoles) de sal sódica del ácido metanosulfónico. La mezcla se agitó a 150°C durante 1 h bajo irradiación de microondas, después se vertió en 100 ml de una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo tres veces usando 30 ml de acetato de etilo cada vez. La capa orgánica se lavó entonces cinco veces usando 20 ml de agua cada vez, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo produjo 143 mg de 82 como un aceite viscoso. R_f (acetato de etilo): 0,33

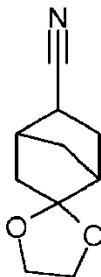
b) Ejemplo 99: cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



Se disolvieron 140 mg (238 μ moles) de éster terc-butílico del ácido cis-{1-[4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexil]-propil}-carbámico (82) en 3 ml de isopropanol, y se añadieron 3 ml de una disolución acuosa 2N de HCl. La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, se diluyó con 30 ml de agua y se liofilizó para producir 120 mg de Ejemplo 99 como su hidrocloreto como un sólido amorfo. R_t = 0,66 min. (Método 18). Masa detectada: 489,2 (M+H⁺)

Ejemplo 100: 6-[(1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

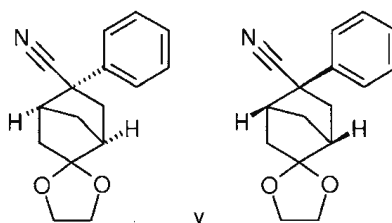
a) Cetal etilénico de 5-oxo-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (83)



Se mezclaron 9,0 g (71 mmoles) de cetal etilénico de 2-ciclopent-1-ona, 11,4 g (214 mmoles) de acrilonitrilo y 150 mg (1,4 mmoles) de hidroquinona, y se calentó hasta 150°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. El exceso de

- 5 acrilonitrilo se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió usando 150 ml de éter dietílico. Esta disolución se lavó tres veces usando cada vez 50 ml de disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 , se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en 200 ml de ciclohexano y 100 ml de éter dietílico, se lavó tres veces usando 50 ml de una disolución acuosa 0,1 N de NaOH y dos veces usando 100 ml de una disolución saturada acuosa de NaCl . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el disolvente se evaporó para producir 7,3 g de 83 como un aceite incoloro.

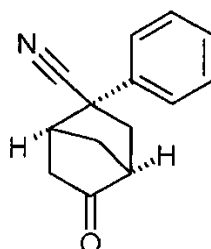
b) Cetal etilénico de (1S,2S,4S)-5-oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo y cetal etilénico de (1R,2R,4R)-5-oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (84 y 85)



- 10 Se disolvieron 7,5 g (42 mmoles) de cetal etilénico de 5-oxo-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (83) y 4,4 g (46 mmoles) de fluorobenceno en 10 ml de tolueno anhidro. La mezcla se agitó a 65°C durante 20 h, después se vertió en 300 ml de una disolución saturada acuosa de NaHCO_3 , y se extrajo dos veces usando 100 ml de acetato de etilo cada vez. La capa orgánica se secó usando MgSO_4 y se evaporó. La cromatografía en fase inversa (acetonitrilo/agua) produjo 3,4 g de la mezcla racémica como un único diastereómero como aceite incoloro.
- 15 La cromatografía en fase quiral (Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm) usando n-heptano:2-propanol:metanol 5:1:1 produjo 1,4 g de 84 ($R_t = 7,4$ min.) y 1,4 g de 85 ($R_t = 9,3$ min.). $R_t = 1,44$ min. (Método 5). Masa detectada: 256,3 ($M+H^+$)

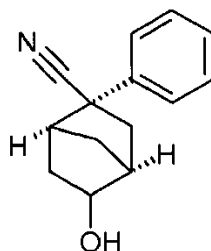
La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

c) (1S,2S,4S)-5-Oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (86)



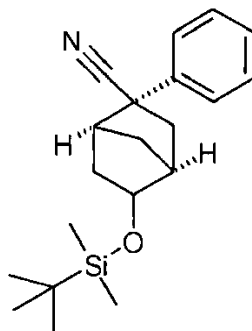
- 20 Se disolvieron 1,3 g de cetal etilénico de (1S,2S,4S)-5-oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (84) en una mezcla de 30 ml de THF y 30 ml de una disolución acuosa de HCl al 5%, y se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla se diluyó usando 100 ml de una disolución saturada acuosa de NaCl y 100 ml de acetato de etilo. Tras separar, la capa acuosa se extrajo dos veces usando 50 ml de acetato de etilo cada vez. La capa orgánica se secó usando MgSO_4 y se evaporó para dar 1,2 g de (86) como un aceite incoloro.
- 25 $[\alpha]_D = +5,6^\circ$ ($c = 0,013$ en metanol), $R_t = 1,27$ min. (Método 5).

d) (1S,2S,4S)-5-Hidroxi-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (87)



- 30 Se disolvieron 0,9 g (4,3 mmoles) de (1S,2S,4S)-5-oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (86) usando 20 ml de etanol, y se añadieron 161 mg (4,3 mmoles) de NaBH_4 a -70°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron 100 ml de una disolución saturada acuosa de NaCl , y el pH ajustó hasta 2-3 usando disolución acuosa de HCl . La mezcla se extrajo tres veces usando 50 ml de acetato de etilo cada vez. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para producir 0,9 g de (87) como un único diastereómero como un aceite incoloro. $R_t = 0,76$ min. (Método 18). Masa detectada: 214,1 ($M+H^+$)

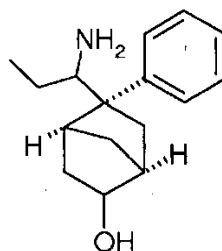
e) (1S,2S,4S)-5-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (88)



Se disolvieron 0,9 g (4,2 mmoles) de (1S,2S,4S)-5-hidroxi-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (87) y 1,1 g (10,6 mmoles) de 2,6-lutidina en 40 ml de diclorometano. Se añadieron 1,3 g (5,1 mmoles) de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo a -10°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h.

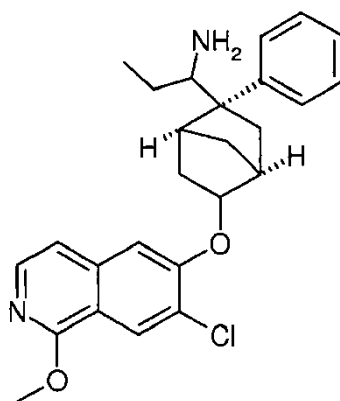
Después, se añadieron 500 mg adicionales de 2,6-lutidina y 600 mg de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo a -10°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después, se añadieron 1,1 g adicionales de 2,6-lutidina y 1,3 g de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo a -10°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se evaporó, el residuo se disolvió usando 100 ml de acetato de etilo y se lavó usando tres veces 50 ml de una disolución saturada acuosa Na_2CO_3 cada vez, tres veces 50 ml de una disolución acuosa 0,5 N de HCl cada vez, y finalmente una vez usando 50 ml de una disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 . La capa orgánica se secó usando una mezcla de MgSO_4 y K_2CO_3 , se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo/n-heptano 1:2 produjo 970 mg de (88) como un aceite incoloro. R_f (acetato de etilo/n-heptano 1:2) = 0,8. R_t = 1,32 min. (Método 18).

f) (1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (89)



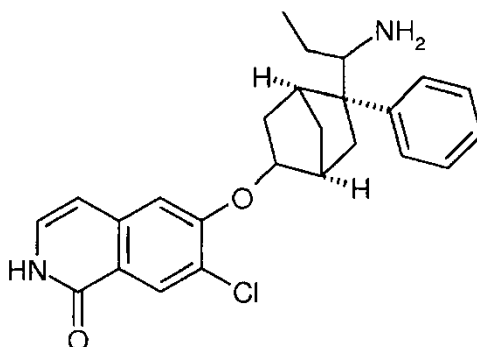
Se disolvieron 930 mg (2,8 mmoles) de (1S,2S,4S)-5-(terc-butyl-dimetil-silanilo)-2-fenilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (88) en 10 ml de tolueno anhidro. Después, se añadieron 5,7 ml de una disolución 1 M de bromuro de etilmagnesio en THF, y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se trató entonces con 3 ml etanol y se evaporó. El residuo se disolvió en 20 ml de etanol, y se añadieron 215 mg (5,7 mmoles) de NaBH_4 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se evaporó. El residuo se disolvió usando 100 ml de agua, el pH se ajustó hasta 3 usando disolución acuosa de HCl para eliminar el exceso de NaBH_4 , y después se ajustó hasta $\text{pH} = 12$ usando disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 . La mezcla se extrajo tres veces usando 30 ml de t-butilmetiléter cada vez. Después, la capa orgánica se extrajo dos veces usando 20 ml de una disolución acuosa 1 N de HCl cada vez, la capa acuosa se ajustó hasta $\text{pH} > 11$ usando disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 y se extrajo tres veces usando 30 ml de t-butilmetiléter cada vez. La capa orgánica se secó usando MgSO_4 y se evaporó, produciendo 200 mg del producto deseado 89, que se usó sin purificación adicional. R_t = 0,58 min. (Método 18).

g) 1-[(1S,2S,4S)-5-(7-Cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-2-fenilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]-propilamina (90)



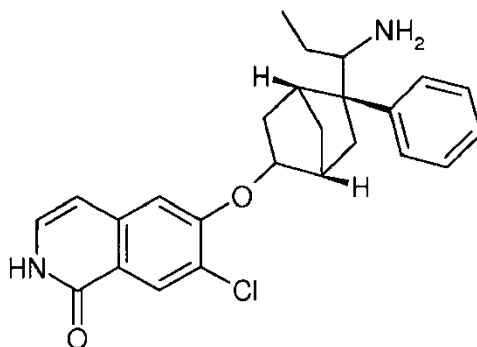
Se disolvieron 200 mg (0,82 mmoles) de (1S,4S,5S)-5-(1-amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (89) en 5 ml de dimetilacetamida anhidra. Después se añadieron 39 mg (1,63 mmoles) de NaH, seguido de la adición de 173 mg (0,82 mmoles) de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se añadieron 50 ml de una disolución saturada acuosa de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo tres veces usando 30 ml de acetato de etilo cada vez. La capa orgánica se secó usando MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó usando cromatografía en fase inversa (acetonitrilo/agua). Las fracciones que contienen el producto se evaporaron hasta la mitad del volumen original, se añadieron 10 ml de una disolución saturada acuosa de Na₂CO₃, y la mezcla se extrajo tres veces usando 20 ml de acetato de etilo cada vez. La capa orgánica se secó usando MgSO₄, se filtró y se evaporó, produciendo 34 mg del producto deseado 90. R_t = 0,86 min. (Método 18). Masa detectada: 437,3 (M+H⁺)

h) 6-[(1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 100)

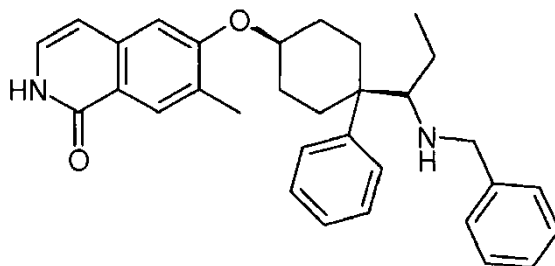


Se disolvieron 35 mg de 1-[(1S,2S,4S)-5-(7-cloro-1-metoxi-isoquinolin-6-iloxi)-2-fenilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]-propilamina (90) usando 1 ml de 2-propanol y 1 ml de una disolución acuosa 1 N de HCl. La mezcla se calentó hasta 100°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. Después, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se liofilizó. El residuo se trató de nuevo con 20 ml de agua y se liofilizó para producir 34 mg del producto deseado como su hidrocloreuro. R_t = 0,75 min. (Método 18). Masa detectada: 423,2 (M+H⁺)

Ejemplo 101: 6-[(1R,4R,5R)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



El Ejemplo 101 se ha sintetizado como su hidrocloreuro en analogía con la síntesis del ejemplo 100, partiendo de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) y cetal etilénico de (1R,2R,4R)-5-oxo-2-fenil-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo (85). R_t = 0,75 min. (Método 18). Masa detectada: 423,2 (M+H⁺)

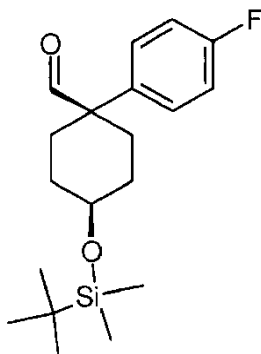
Ejemplo 102: cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona

Se disolvieron 60 mg de Ejemplo 11 en 850 μ l de metanol, después se añadieron 39 μ l de trietilamina, 80 μ l de ácido acético, 50 mg de tamices moleculares en polvo y 43 μ l de benzaldehído, y la mezcla se dejó agitar durante 1 h. Se añadió una disolución de 26 mg de cianoborohidruro de sodio en 200 μ l de metanol, y la mezcla se agitó a 40°C durante 5 min. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 50 ml de diclorometano y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se volvió a extraer dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó, y el material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua) para producir 27 mg del producto deseado como sal del ácido trifluoroacético. R_t = 2,94 min. (Método 2). Masa detectada: 481,4 ($M+H^+$).

Los siguientes ejemplos se obtuvieron de una manera similar a como se describe para el ejemplo 102, usando las isoquinolinas y aldehídos respectivos como materiales de partida:

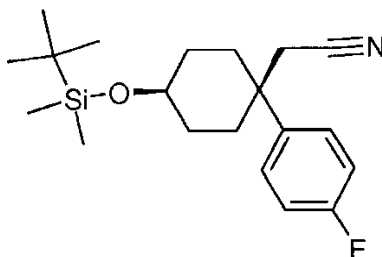
Ej. n°	Producto	Mat. de part.	Aldehído	Nombre químico	[$M+H^+$]	R_t [min]	Método
103		Ej. 11	Acetaldehído	cis-6-[4-(1-Dietilaminopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona	447,4	2,73	2
104		Ej. 86	Propanal	cis-7-Metil-6-[4-(1-propilamino-propil)-4-(3-trifluorometilfenil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	501,2	1,50	10
105		Ej. 3	Benzaldehído	cis-6-[4-(1-Bencilaminopropil)-4-fenilciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	501,3	1,47	10
106		Ej. 3	Iso-butiraldehído	cis-7-Cloro-6-[4-(1-isobutilamino-propil)-4-fenilciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	467,3	1,45	10
107		Ej. 3	Butanal	cis-6-[4-(1-Butilaminopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	501,3	1,46	10
108		Ej. 3	Ciclopropil-carboxaldehído	cis-7-Cloro-6-[4-(1-(ciclopropilmetilamino)-propil)-4-fenilciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona	465,3	1,43	10

cis-4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbaldehído (91)



5 A una disolución de 9,74 g (29,2 mmoles) de cis-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluorofenil)-ciclohexano-
carbonitrilo (78) en 290 ml de diclorometano a -70°C se añadieron durante un período de 20 min. 73 ml (73 mmoles)
de una disolución de hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano (1 M). La mezcla de reacción se agitó durante 1
h a -70°C, antes de que se añadieran 250 ml de disolución acuosa de tartrato de sodio y potasio al 10%, y el sistema
10 bifásico resultante se agitó vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron 200 ml de acetato de
etilo, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 150 ml de acetato de etilo, y las fases orgánicas
combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó
mediante cromatografía en gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 8,38 g del producto deseado. $R_t = 1,09$
min. (Método 17). Masa detectada: 337,2 ($M+H^+$).

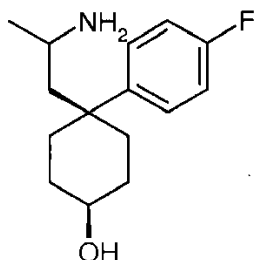
cis-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-acetonitrilo (92)



15 A una disolución enfriada con hielo de 6,60 g (19,6 mmoles) de cis-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-fluoro-fenil)-
ciclohexanocarbaldehído (91) en 50 ml de metanol seco se añadieron en porciones 1,48 g (39,2 mmoles) de
borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C, después 16 h a temperatura ambiente,
antes de paralizarla mediante adición de 70 ml de agua. La disolución se extrajo tres veces con acetato de etilo (100
ml cada vez). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio,
20 se filtraron y se evaporaron hasta sequedad.

El alcohol resultante (6,17 g bruto) se disolvió en 50 ml de diclorometano seco y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron
2,56 ml (1,84 g, 18,2 mmoles) de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 5 min. Después, se añadieron gota a gota
3,53 ml (5,22 g, 45,6 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo, y la disolución se agitó durante 2,5 h a 0°C. La mezcla
de reacción se trató con 50 ml de agua y se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Las fases se separaron,
25 y la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron
con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se evaporaron hasta sequedad. El producto
bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 5,20 g del mesilato
deseado, que se disolvió en 200 ml de dimetilformamida seca, y se trató con 4,06 g (62,4 mmoles) de cianuro de
potasio y 6,60 g (25,0 mmoles) de 18-corona-6. La disolución naranja se calentó hasta 155°C durante 36 h y se agitó
30 16 h a temperatura ambiente antes de verterla sobre 200 ml de una mezcla de agua y hielo. La mezcla se extrajo
dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se
filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptanos:acetato
de etilo) para dar 1,22 g del producto deseado 92. $R_t = 1,04$ min. (Método 17). Masa detectada: 348,2 ($M+H^+$).

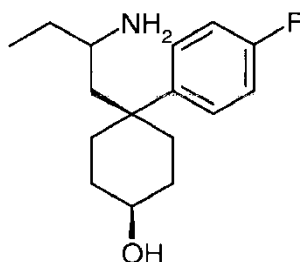
cis-4-(2-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (93)



En argón, se disolvieron 260 mg (0,75 mmoles) de cis-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(4-fluorofenil)-ciclohexil]-acetronitrilo (92) en 5 ml de tolueno absoluto. Después, se añadieron gota a gota 500 μ l de bromuro de metilmagnesio (3M en éter dietílico) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 3 ml de metanol seco. Tras un período de 10 min., se añadieron 28,3 mg (1,45 mmoles) de borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición de disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y se extrajo tres veces con éter dietílico (100 ml cada vez).

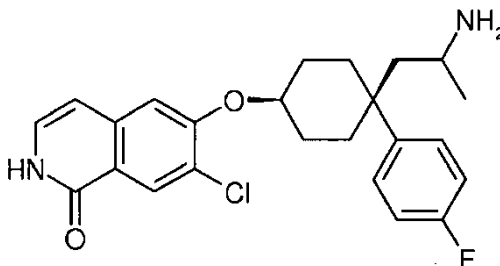
Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta un volumen de aproximadamente 80 ml, y se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N. El sistema bifásico se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 h. Las fases se separaron, la capa acuosa se ajustó hasta pH 12 mediante adición de disolución 5N de hidróxido de sodio y se extrajo tres veces con una mezcla 3:1 de diclorometano y 2-propanol (80 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron para dar 92 mg del producto deseado, que se usó directamente en la etapa siguiente. R_t = 0,64 min. (Método 18). Masa detectada: 252,2 ($M+H^+$).

cis-4-(2-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (94)



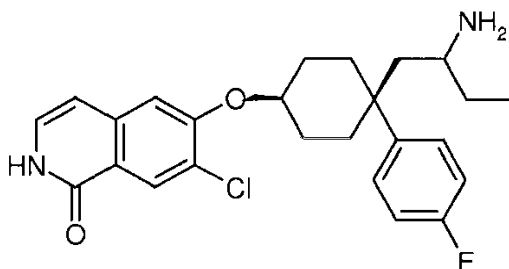
Se prepararon 355 mg de cis-4-(2-amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (94) de forma análoga a la preparación de cis-4-(2-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (93), partiendo de 500 mg (1,44 mmoles) de cis-[4-(terc-butil-dimetilsilanilo)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-acetronitrilo (92), 960 μ l (2,88 mmoles) de bromuro de etilmagnesio (3M en éter dietílico) y 54,4 mg (2,88 mmoles) de borohidruro de sodio. R_t = 0,66 min. (Método 18). Masa detectada: 266,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 109: cis-6-[4-(2-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



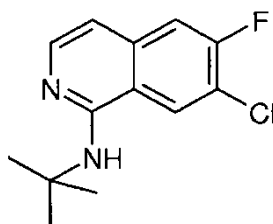
El Ejemplo 109 se sintetizó usando la secuencia de reacción como se describe para la síntesis de Ejemplo 1. Se usaron 90 mg de cis-4-(2-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (93) y 79,6 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) para dar 35 mg de Ejemplo 109 como hidrocloreto. R_t = 1,31 min. (Método 16). Masa detectada: 429,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 110: cis-6-[4-(2-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



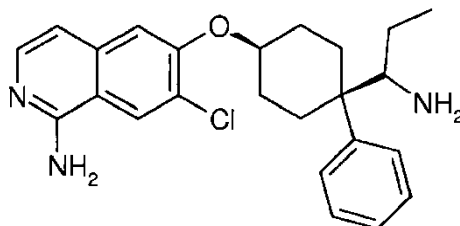
El Ejemplo 110 se obtuvo como hidrocloreto siguiendo la secuencia de reacción como se usa para la síntesis del Ejemplo 109, partiendo de *cis*-4-(2-amino-butyl)-4-(4-fluorofenil)-ciclohexanol (94) y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10). $R_t = 1,45$ min. (Método 16). Masa detectada: 443,2 ($M+H^+$).

5 **terc-Butil-(7-cloro-6-fluoro-isoquinolin-1-il)-amina (95)**



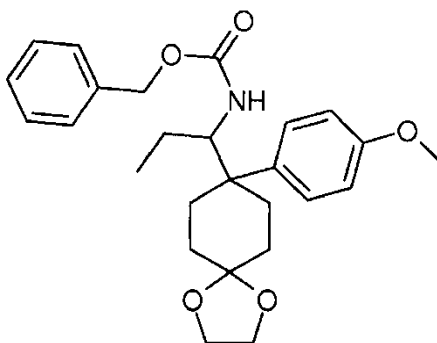
Una disolución de 5,0 g (25,3 mmoles) de 2-óxido de 7-cloro-6-fluoro-isoquinolina (9) en 120 ml de benzonitrilo se trató con 15,9 ml (11,1 g, 152 mmoles) de *tert*-butilamina y se enfrió hasta 0°C. Después, se añadieron 17,3 g (53,1 mmoles) de anhídrido *p*-toluenosulfónico en porciones con control de temperatura (<10°C). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de enfriarla hasta 0°C, y se añadieron otros 8,0 ml (76,1 mmoles) de *tert*-butilamina y 8,26 g (25,3 mmoles) de anhídrido *p*-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, entonces se concentró y se repartió entre 120 ml de agua y 150 ml de diclorometano. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó ocho veces con hidróxido de sodio acuoso 3N, para extraer el exceso ácido *p*-toluenosulfónico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó dos veces mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar 277 mg de producto deseado puro (95) y 714 mg del producto ligeramente contaminado con ácido *p*-toluenosulfónico. $R_t = 2,35$ min. (Método 2). Masa detectada: 253,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 111: *cis*-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina



20 Se obtuvieron 58 mg de Ejemplo 111 siguiendo una secuencia de reacción con acoplamiento mediado por NaH y desprotección ácida en el microondas similar a la usada para la síntesis del Ejemplo 1, partiendo de 102 mg (0,44 mmoles) de *cis*-4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexanol (6) y 100 mg (0,40 mmoles) de *tert*-butil-(7-cloro-6-fluoroisoquinolin-1-il)-amina (95). $R_t = 0,84$ min. (Método 11). Masa detectada: 410,3 ($M+H^+$).

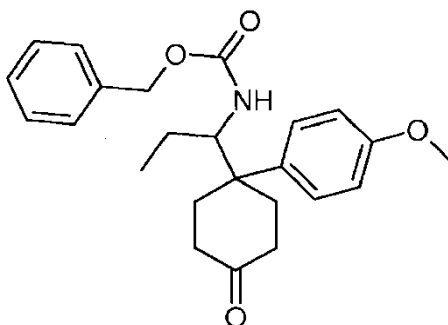
Éster bencílico del ácido {1-[8-(4-Metoxi-fenil)-1,4-dioxo-espiro[4,5]dec-8-il]-propil}-carbámico (96)



Se disolvieron 5,0 g (18,3 mmoles) de 8-(4-metoxi-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (sintetizado a partir de 1-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo de una manera similar a como se describe para 15) en 20 ml de tolueno absoluto. Después, se añadieron gota a gota 12,2 ml (36,6 mmoles) de cloruro de etilmagnesio (3M en THF), y la mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 5 h. Después de enfriar hasta -15°C, se añadieron 10 ml de metanol seco. Tras un período de 10 min., se añadieron 1,37 g (36,3 mmoles) de borohidruro de sodio en porciones a 0°C, y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición de disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (100 ml) y se extrajo tres veces con éter dietílico (150 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó.

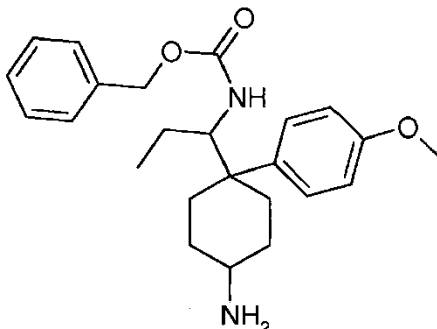
La amina bruta (4,90 g) se disolvió en 55 ml de diclorometano seco, se enfrió hasta -78°C, y se añadieron 2,46 ml (1,79 g, 17,6 mmoles) de trietilamina y 2,71 ml (2,74 g, 16,0 mmoles) de cloroformiato de bencilo. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto (96), que se usó directamente en la etapa siguiente. $R_t = 1,09$ min. (Método 18). Masa detectada: 440,4 ($M+H^+$).

Éster bencílico del ácido {1-[1-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-ciclohexil]-propil}-carbámico (97)



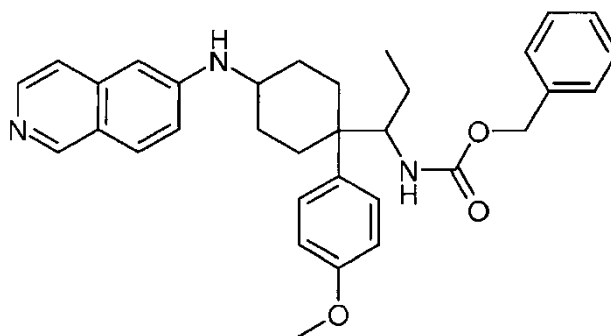
Se disolvieron 534 mg de éster bencílico del ácido {1-[8-(4-metoxi-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il]-propil}-carbámico (96) en 1 ml de una mezcla 2:1 de acetona y ácido clorhídrico acuoso 6N. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después se goteó en 150 ml de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano (100 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar la cetona 97. $R_t = 1,58$ min. (Método 19). Masa detectada: 396,3 ($M+H^+$).

Éster bencílico del ácido {1-[4-amino-1-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-propil}-carbámico (98)



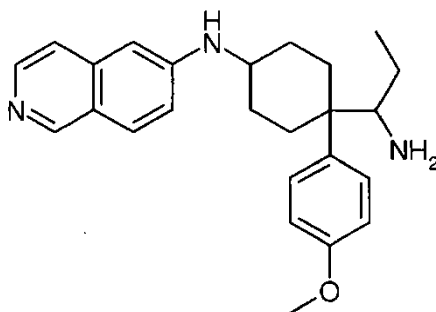
Se disolvieron 200 mg (0,51 mmoles) de la cetona (97) en 1,5 ml de metanol absoluto, después se añadieron 390 mg (5,06 mmoles) de acetato de amonio y 31,8 mg (0,51 mmoles) de cianoborohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se disolvió en 50 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N y se extrajo dos veces con 100 ml de diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó para dar 150 mg del compuesto del título 98 con una pureza suficiente para ser usado directamente en la etapa siguiente. $R_t = 1,18$ min. (Método 19). Masa detectada: 397,3 ($M+H^+$).

Éster bencílico del ácido {1-[4-(isoquinolin-6-ilamino)-1-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-propil}-carbámico (99)



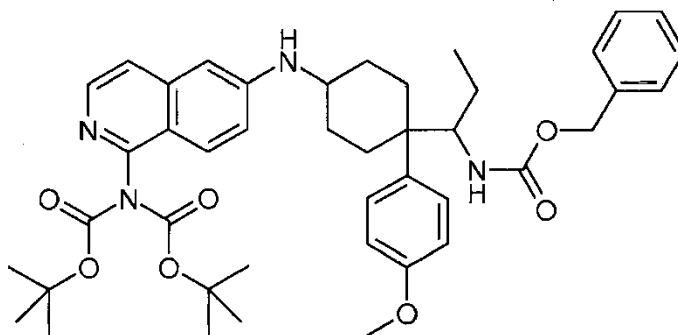
En 1 ml de tolueno absoluto se disolvieron 66,0 mg (0,32 mmoles) de 6-bromoisoquinolina, 151 mg (380 μ moles) de éster bencílico del ácido {1-[4-amino-1-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-propil}-carbámico (98) y 155 mg (476 μ moles) de carbonato de cesio. La disolución se desgasificó dos veces, después se añadieron 2,14 mg (9,5 μ moles) de acetato de paladio y 8,89 mg (14,3 μ moles) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C hasta que se pudo observar la conversión completa. La mezcla se evaporó, después se volvió a disolver en 50 ml de diclorometano y se lavó dos veces con 50 ml de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar 48 mg del producto deseado puro. $R_t = 1,38$ min. (Método 19). Masa detectada: 524,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 112: [4-(1-Amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina



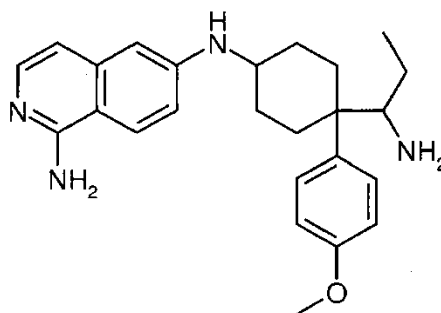
Se disolvieron 48 mg (91,7 μ moles) de éster bencílico del ácido {1-[4-(isoquinolin-6-ilamino)-1-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-propil}-carbámico (99) en 300 μ l de metanol seco, y se añadieron 9,7 μ g de paladio sobre carbón activado (10%). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que la conversión estuvo terminada. El catalizador se separó por filtración, y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título. $R_t = 0,89$ min. (Método 19). Masa detectada: 390,3 ($M+H^+$).

1-(Di-terc-butiloxycarbonil)-amino-[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina (100)



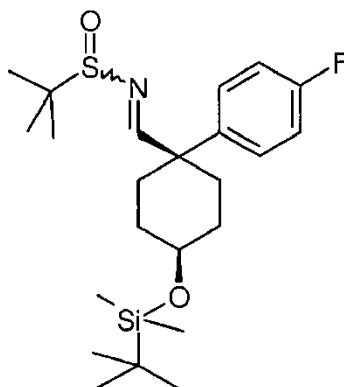
Se disolvieron 30 mg (83,5 μ moles) de 1-(di-terc-butiloxycarbonil)-amino-isoquinolin-6-amina en 135 μ l de metanol abs., después se añadieron 23 μ l (16,9 mg, 167 μ moles) de trietilamina, 47,7 μ l (50,1 mg, 835 μ moles) de ácido acético, 20 mg de tamices moleculares en polvo y 99 mg (250 μ moles) de (97), y la mezcla se dejó agitar durante 1 h. Se añadió una disolución de 15,7 mg (250 μ moles) de cianoborohidruro de sodio en 50 μ l de metanol, y la mezcla se agitó a 70°C durante 10 h. Después, se añadieron otros 50 mg (125 μ moles) de (97) seguido de una porción de 15,7 mg (250 μ moles) de cianoborohidruro de sodio en 50 μ l de metanol, y la mezcla se dejó agitar durante 1 h a 70°C. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 50 ml de diclorometano y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se volvió a extraer tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó, y el material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua) para producir 5 mg del producto deseado como sal del ácido trifluoroacético. R_t = 1,65 min. (Método 19). Masa detectada: 739,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 113: 1-Amino-[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina



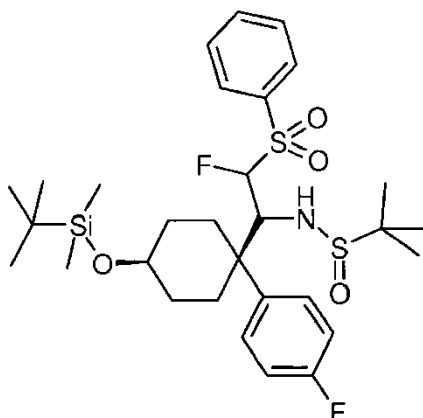
Se disolvieron 5 mg (6,77 μ moles) de 1-(di-terc-butiloxycarbonil)-amino-[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina (100) en 500 μ l de metanol seco, y se añadieron 5,0 mg de paladio sobre carbón activado (10%). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno hasta que la conversión estuvo terminada. El catalizador se separó por filtración, y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo sólido se trató con 500 μ l de ácido clorhídrico 4N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente hasta que se pudo observar la desprotección completa. La mezcla de reacción se evaporó, se añadió agua, y la mezcla se liofilizó. El residuo se recogió en agua y se liofilizó de nuevo para dar 1,2 mg del producto deseado como hidrocloreto. R_t = 0,98 min. (Método 19). Masa detectada: 405,3 ($M+H^+$).

1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-1-(4-fluorofenil)-ciclohexil]-metilidenamida del ácido cis-2-metil-propano-2-sulfínico (101)



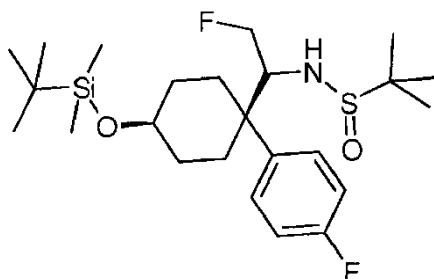
A una disolución de 3,0 g (8,92 mmoles) de *cis*-4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-1-(4-fluorofenil)-ciclohexanocarbaldehído (91) en 26 ml de tetrahidrofurano se añadieron 1,19 g (9,81 mmoles) de 2-metil-2-propanosulfinamida y 4,31 ml (4,69 g, 13,4 mmoles) de etóxido de titanio(IV). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a reflujo, antes de tratarla con 30 ml de agua. La suspensión resultante se filtró a través de celita. La torta del filtro se enjuagó con 200 ml de acetato de etilo y 60 ml de agua. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0% $\rightarrow$ 100% de acetato de etilo en heptano) para producir 1,64 g del compuesto del título (101). $R_t = 1,15$ min. (Método 17). Masa detectada: 440,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 10 {2-Bencenosulfonil-1-[4-(*terc*-butil-dimetilsilanilo)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2-fluoro-etil}-amida del ácido *cis*-2-metil-propano-2-sulfínico (102)



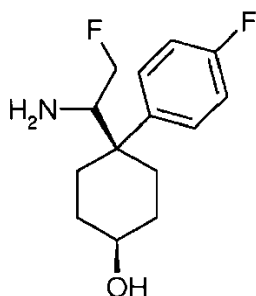
- 15 Una disolución de 1,75 g (3,98 mmoles) de 1-[4-(*terc*-butildimetil-silanilo)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-metilidenamida del ácido *cis*-2-metil-propano-2-sulfínico (101) y 693 mg (3,98 mmoles) de fluorometil-fenil-sulfona en 40 ml de tetrahidrofurano seco se enfrió hasta -78°C , y se añadieron 4,17 ml (4,17 mmoles) de una disolución 1 M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 1 h a -78°C antes de paralizarla mediante adición de disolución saturada acuosa de cloruro de amonio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *a vacío* para dar 2,45 g del compuesto del título bruto (102) como una mezcla diastereomérica. $R_t = 3,31$ min. (Método 12). Masa detectada: 614,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

{1-[4-(*terc*-Butil-dimetil-silanilo)-1-(4-fluorofenil)-ciclohexil]-2-fluoro-etil}-amida del ácido *cis*-2-metil-propano-2-sulfínico (103)



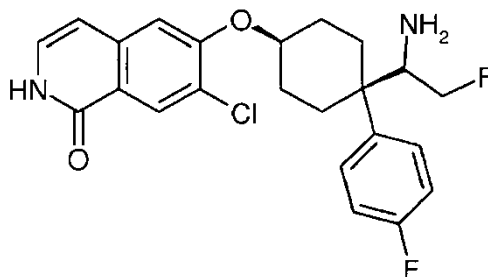
- 25 Se disolvieron 1,70 g (2,77 mmoles) de {2-bencenosulfonil-1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2-fluoro-etil}-amida del ácido *cis*-2-metil-propano-2-sulfínico (102) en 30 ml de metanol seco, y se añadieron 1,57 g (11,1 mmoles) de fosfato de sodio dibásico. La suspensión se enfrió hasta -20°C , y se trató con 2,48 g de amalgama de mercurio y sodio (5% de mercurio). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 16 h, y se añadieron otros 620 mg de amalgama de sodio. Tras agitar durante 24 h a temperatura ambiente, la disolución se decantó de los sólidos, se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre 50 ml de salmuera y 100 ml de éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *a vacío*. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0% $\rightarrow$ 100% de acetato de etilo en heptano) produjo 300 mg del compuesto del título (103). $R_t = 1,07$ min. (Método 17). Masa detectada: 474,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

cis-4-(1-Amino-2-fluoro-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (104)



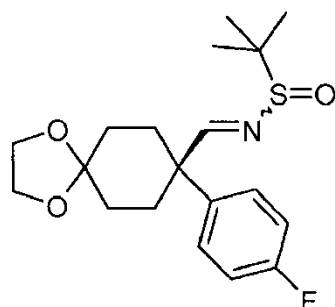
Una disolución de 300 mg (0,63 mmoles) de {1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2-fluoro-etil}-amida del ácido cis-2-metil-propano-2-sulfínico (103) en 3 ml de 2-propanol se trató con 3 ml de ácido clorhídrico acuoso 6N y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con 50 ml de éter dietílico y se liofilizó, después se recogió en agua y se liofilizó de nuevo para dar el compuesto del título (104) como su hidrocloreto. $R_t = 0,49$ min. (Método 18). Masa detectada: 256,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 114: cis-6-[4-(1-Amino-2-fluoro-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



El Ejemplo 114 se sintetizó usando la secuencia de reacción como se describe para la síntesis del Ejemplo 1. Se usaron 209 mg de cis-4-(1-amino-2-fluoro-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (104) y 158 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) para dar 132 mg de Ejemplo 114 como su hidrocloreto. $R_t = 1,79$ min. (Método 12). Masa detectada: 433,2 ($M+H^+$).

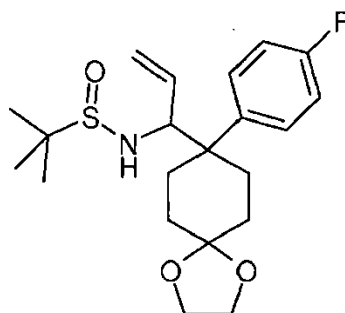
8-(4-Fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-ilmetilnamida ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (105)



A una disolución de 10,0 g (38,3 mmoles) de 8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (15) en 44 ml de tetrahidrofurano a -78°C se añadieron lentamente 76,5 ml (76,5 mmoles) de una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, y la reacción se dejó calentar hasta 0°C durante un período de 3 h. La mezcla se volvió a enfriar hasta -78°C , se neutralizó mediante adición gota a gota de una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y se calentó hasta la temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se extrajo tres veces con metil-terc.butil éter (50 ml cada vez), los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar 8-(4-fluoro-fenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carbaldehído.

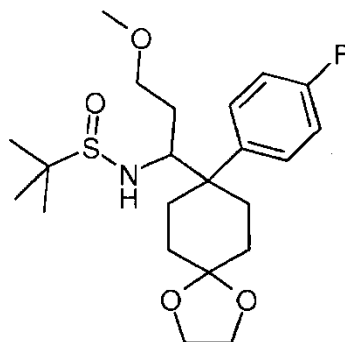
El aldehído bruto se disolvió en 113 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 5,09 g (42,0 mmoles) de 2-metil-2-propanosulfonamida y 12,0 ml (13,1 g, 57,3 mmoles) de etóxido de titanio(IV). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a reflujo y 16 h a temperatura ambiente, antes de tratarla con 30 ml de agua, y se filtró a través de celita. La torta del filtro se lavó con 200 ml de acetato de etilo y 60 ml de agua, las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0% $\rightarrow$ 100% de acetato de etilo en heptano) para producir 3,20 g del compuesto del título (105). $R_t = 1,01$ min. (Método 18). Masa detectada: 368,3 ($M+H^+$).

{1-[8-(4-Fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-il]-alil}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (106)



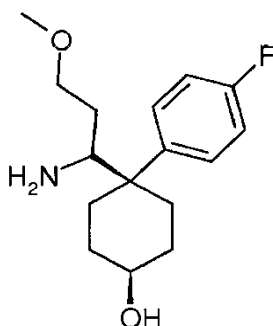
En argón, se disolvieron 2,00 g (5,44 mmoles) de 8-(4-fluorofenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilmetilenamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (105) en 27 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después, se añadieron gota a gota a 0°C 5,99 ml (5,99 mmoles) de bromuro de vinilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano), y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Se añadieron otros 3 ml (3,00 mmoles) de bromuro de vinilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano), y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadieron 15 ml de disolución saturada acuosa de sulfato de sodio. La suspensión se filtró a través de celita, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0% → 100% de acetato de etilo en heptano) para producir 1,09 g de (106). R_t = 0,96 min. (Método 18). Masa detectada: 396,4 (M+H⁺).

{1-[8-(4-Fluoro-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il]-3-metoxi-propil}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (107)



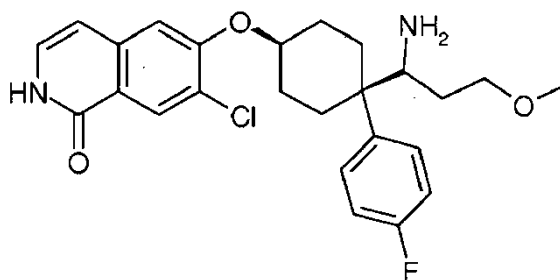
Se añadieron 16,5 ml (8,23 mmoles) de una disolución 0,5M de 9-BBN en tetrahidrofurano a una disolución de 1,09 g (2,74 mmoles) de {1-[8-(4-fluorofenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il]-alil}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (106) en 5 ml de THF a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche, antes de enfriarla hasta 0°C. Después, se añadieron lentamente 20 ml de hidróxido de sodio acuoso 3M y 7,5 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30%, y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El alcohol bruto se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano, y se añadió lentamente a una suspensión de 131 mg (4,46 mmoles) de hidruro de sodio (60%) en 5 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Se añadieron 515 µl (8,20 mmoles) de yodometano y, tras agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se añadieron otros 50 mg de hidruro de sodio (60%). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se añadieron 30 ml de metanol y 15 ml de disolución acuosa de hidróxido de amonio (33%). La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y se liofilizó del agua para dar 1,17 g del compuesto del título (107) en una pureza suficiente para conversión posterior. R_t = 0,93 min. (Método 18). Masa detectada: 428,2 (M+H⁺).

cis-4-(1-Amino-3-metoxi-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (108)



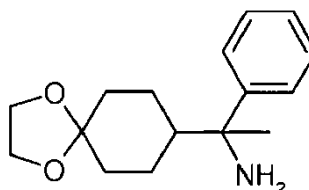
Una disolución de 1,16 g (2,71 mmoles) de {1-[8-(4-fluorofenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il]-3-metoxi-propil}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (107) en una mezcla de 5 ml de ácido acético y 1,25 ml de agua se calentó en el horno de microondas a 100°C durante 5 min. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre 100 ml de disolución fría saturada acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo tres veces con una mezcla 3:1 de diclorometano y etanol (50 ml cada vez). La fase orgánica se concentró *a vacío* para eliminar el diclorometano, y se añadieron 203 mg (5,37 mmoles) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, cuando se añadieron otros 203 mg (5,37 mmoles) de borohidruro de sodio. Tras 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se paralizó con agua, se concentró *a vacío* y se liofilizó dos veces del agua para dar el compuesto del título (108), que se usó bruto en la etapa siguiente. $R_t = 1,95$ min. (Método 2). Masa detectada: 282,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 115: cis-6-[4-(1-Amino-3-metoxi-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



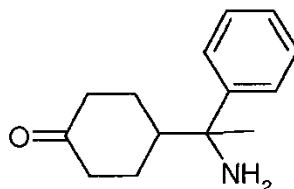
El Ejemplo 115 se sintetizó usando la secuencia de reacción como se describe para la síntesis del Ejemplo 1. Se usaron 414 mg de cis-4-(1-amino-3-metoxi-propil)-4-(4-fluorofenil)-ciclohexanol (108) y 283 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) para dar 66,6 mg de Ejemplo 115 como su hidrocloreto. $R_t = 1,88$ min. (Método 12). Masa detectada: 459,3 ($M+H^+$).

1-(1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-1-fenil-etilamina (26)



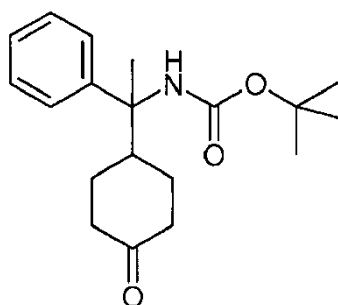
En argón, se añadió bromuro de fenilmagnesio (3M) en éter dietílico (6,7 ml, 20 mmoles) a una disolución de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (3,34 g, 20 mmoles) en éter dietílico (60 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió isopropóxido de titanio (IV) (5,7 g, 20 mmoles). Tras agitar durante 5 min., se añadió metil-litio (1,6 M en éter dietílico, 31,2 ml, 50 mmoles), y la reacción se calentó a reflujo durante 10 horas. Tras enfriar en hielo/agua, la mezcla marrón se trató cuidadosamente con disolución 2M de NaOH (30 ml) gota a gota (exotérmica). La mezcla se extrajo con t-butil metil éter y se secó sobre sulfato de sodio. Tras filtrar, la fase orgánica se evaporó para dar 5 g de un aceite amarillo pálido, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. $R_t = 2,10$ min. (Método 2). Masa detectada: 261,2 ($M+H^+$).

4-(1-Amino-1-fenil-etil)-ciclohexanona (27)



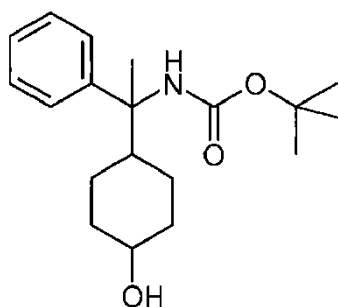
Se disolvió 1-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-1-fenil-etilamina bruta (26, 2,5 g) en acetona (40 ml) y se trató con ácido clorhídrico acuoso 6M (21,1 ml). Después de agitar 5 horas, la mezcla se evaporó a menos de 20°C para dar un residuo que se trató con diclorometano, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó y se filtró para dar una disolución de producto bruto que se usó inmediatamente. $R_t = 0,7$ min. (Método 5). Masa detectada: 218,3 ($M+H^+$).

Éster terc-butílico del ácido [1-(4-oxo-ciclohexil)-1-fenil-etil]-carbámico (28)



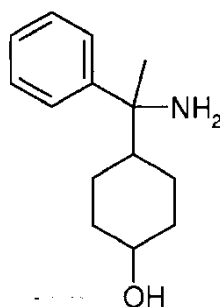
5 Con enfriamiento, se añadió dicarbonato de di-terc.-butilo (3,46 g, 10,6 mmoles) y trietilamina (1,47 ml, 10,6 mmoles) a la disolución bruta de 4-(1-amino-1-fenil-etil)-ciclohexanona (27) procedente de la etapa anterior. Tras agitar toda la noche, la reacción se trató mediante extracción con diclorometano, lavando con disolución 1 M de NaOH y después con ácido clorhídrico acuoso 0,05M (tres veces hasta que el pH de los lavados fue pH 4). Tras lavar la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar producto bruto (28) como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. $R_t = 0,14$ min. (Método 5). Masa detectada: 318,4 ($M+H^+$)

Éster terc-butílico del ácido [1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-etil]-carbámico (29)



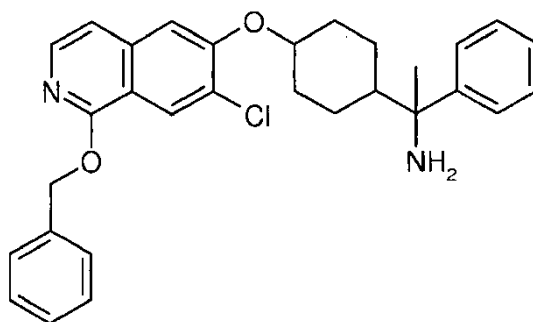
10 El éster terc-butílico del ácido [1-(4-oxo-ciclohexil)-1-fenil-etil]-carbámico (28) procedente de la etapa anterior (2,7 g) se disolvió en THF (60 ml) y se enfrió hasta -70°C . Se añadió borohidruro de sodio (356 mg), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche con calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua, y la disolución se extrajo con t-butilmetil éter. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación dio 1,24 g de una espuma blanca como producto bruto. $R_t = 1,41$ min. (Método 5). Masa detectada: 246,3 ($M-C_4H_8-H_2O+H^+$).

4-(1-Amino-1-fenil-etil)-ciclohexanol (30)



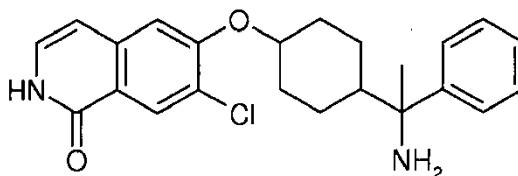
20 Se añadió ácido trifluoroacético (8 ml) a una disolución de éster terc-butílico del ácido [1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-etil]-carbámico (29) en diclorometano (75 ml) procedente de la etapa anterior. Tras agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se trató añadiendo ácido clorhídrico acuoso 2M (39 ml), seguido de evaporación. La liofilización toda la noche dio un residuo semi-sólido marrón pálido. Éste se trató con una mezcla de agua y acetonitrilo. Tras liofilizar de nuevo, se obtuvieron 1,24 g de producto bruto como el hidrocloreto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. $R_t = 0,58$ min. (Método 5). Masa detectada: 185,15 ($M-NH_3-H_2O+H^+$).

1-[4-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-1-fenil-etilamina (31)



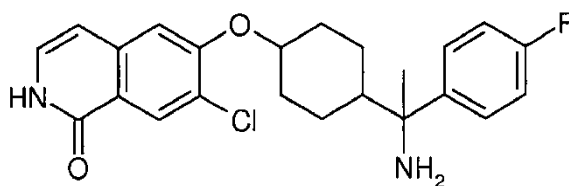
El 4-(1-amino-1-phenyl-ethyl)-ciclohexanol (30, 404 mg, 1,6 mmoles) se evaporó dos veces hasta sequedad en tolueno. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (3 ml), y la disolución se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (114 mg, 4,1 mmoles, 60% en aceite mineral) en dimetil acetamida (8 ml) en argón. Tras agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota una disolución de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoroquinolina (38, 0,31 g, 1,09 mmoles) en dimetilacetamida (6 ml), y la mezcla se agitó toda la noche. Después, la mezcla se calentó entonces y se agitó a 60°C durante 1 hora antes de enfriar y añadir agua (30 ml) para detener la reacción. El producto se aisló mediante extracción con diclorometano/isopropanol (3:1) y evaporación de la fase orgánica a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 2% de metanol en diclorometano) dio el producto deseado (67 mg) como un sólido incoloro. $R_t = 4,3$ min. (Método 3). Masa detectada: 487,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 34: 6-[4-(1-Amino-1-phenyl-ethyl)-ciclohexyloxy]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



Se añadió ácido clorhídrico (6,6 ml de una disolución acuosa 2M) a una disolución de 1-[4-(1-benciloxi-7-cloro-6-fluoroquinolin-6-iloxy)-ciclohexil]-1-phenyl-etilamina (31, 67 mg, 0,14 mmoles) en isopropanol (7 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche. El isopropanol se eliminó a presión reducida, y la disolución acuosa restante se liofilizó para dar producto bruto como un polvo amorfo. Éste se trató dos veces con acetonitrilo/agua, y se liofilizó para dar 57 mg del producto deseado como una sal de hidrocloreto incolora. $R_t = 2,83$ min. (Método 3). Masa detectada: 380,3 ($M-NH_3+H^+$).

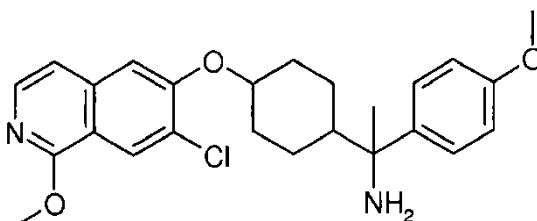
Ejemplo 116: 6-{4-[1-Amino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-ciclohexyloxy}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 1)



La 6-{4-[1-amino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-ciclohexyloxy}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 116) se obtuvo mediante el mismo procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 34 usando 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoroquinolina (38) y 4-[amino-4-fluorofenil-metil]-ciclohexanol (preparado a partir de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo, bromuro de 4-fluorofenil-magnesio y metil-litio de forma análoga a 30). $R_t = 1,74$ min. (Método 20). Masa detectada: 398,2 ($M-NH_3+H^+$).

Ejemplo 117: 6-{4-[1-Amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexyloxy}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

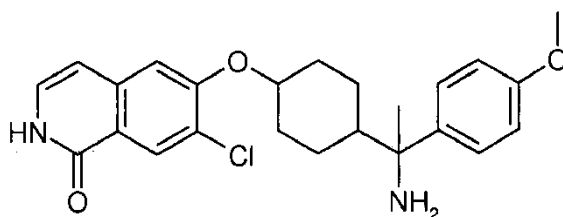
a) 1-[4-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxy)-ciclohexil]-1-(4-metoxifenil)-etilamina (109)



El 4-[1-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (preparado como se describe para la síntesis de 30, 400 mg, 1,4 mmoles) se evaporó dos veces hasta sequedad en tolueno. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (3 ml), y la disolución se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (147 mg, 3,7 mmoles, 60% en aceite mineral) en dimetil acetamida (6 ml) en argón. Tras agitar durante 1 hora, se añadió entonces gota a gota una disolución de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (0,3 g, 1,4 mmoles) en dimetilacetamida (6 ml), y la mezcla se agitó toda la noche. La mezcla se calentó entonces y se agitó a 60°C durante 1 hora antes de enfriar y añadir de agua (30 ml) para detener la reacción.

El producto se aisló mediante extracción con diclorometano/isopropanol (3:1) y evaporación de la fase orgánica a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano hasta diclorometano:metanol = 98:2 hasta MeOH) dio el producto deseado (30 mg) como un sólido incoloro. $R_t = 3,84$ min. (Método 3). Masa detectada: 441,4 ($M+H^+$).

b) 6-{4-[1-Amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 117)



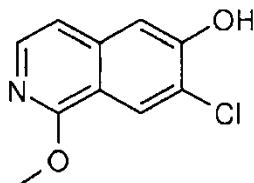
Se añadió ácido clorhídrico (0,4 ml de una disolución acuosa 1 M) a una disolución de 1-[4-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-ilo)-ciclohexil]-1-(4-metoxifenil)-etilamina (109, 30 mg, 0,07 mmoles) en isopropanol (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas a 100°C durante 30 minutos. El isopropanol se eliminó a presión reducida y la disolución acuosa restante se liofilizó para dar producto bruto como un polvo amorfo. Éste se trató dos veces con acetonitrilo/agua, y se liofilizó para dar 29 mg del producto deseado, Ejemplo 117, como una sal de hidrocloreto incolora. $R_t = 2,60$ min. (Método 2). Masa detectada: 410,1 ($M-NH_3+H^+$).

Los siguientes productos racémicos se obtuvieron mediante el mismo procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 117 usando 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (10) y los aminoalcoholes correspondientes (preparados a partir de los carbonitrilos, reactivos de Grignard y reactivos de metil o etil-litio respectivos, de forma análoga a 30). Se pudo aislar un estereoisómero (denominado isómero 1); no se asignó la estereoquímica relativa.

Ejemplo	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	R_t [min]	Método
118		6-{4-[1-Amino-1-(ciclopentiletil)-ciclohexil-oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	389,5	3,10	3
119		6-{4-[1-Amino-1-etil-propil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	1,71	12
120		6-{4-[1-Amino-1-ciclopropiletil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	361,2	1,98	13
121		6-{4-[1-Amino-1-n-propiletil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	1,77	12

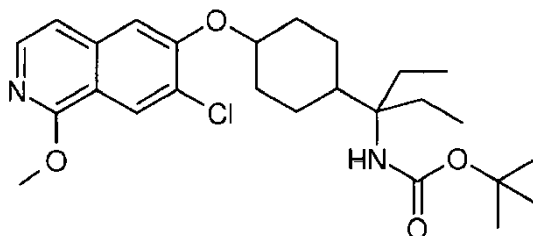
Ejemplo 122: 6-{4-[1-Amino-1-etil-propil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Isómero 2)

a) 7-cloro-6-hidroxi-1-metoxiisquinolina (110)



Una disolución de trimetilsilanoato de sodio (149,2 ml, 1 M en THF) se añadió a una disolución de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisquinolina (10, 10 g, 47,2 mmoles) en DMA (200 ml) en argón. Tras agitar a 60°C durante 24 horas, la disolución se evaporó a presión reducida y después se liofilizó para dar producto bruto (20,4 g). Éste se disolvió en agua, y el pH se ajustó hasta pH = 6,5. Se recogió un precipitado marrón claro mediante filtración y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0 a 4 minutos, 15% de acetonitrilo/agua, 4 a 24 minutos 15 a 90% de acetonitrilo/agua y después 100% de acetonitrilo) para dar 7 g del producto deseado. $R_t = 2,60$ min. (Método 2). Masa detectada: 210,0 ($M+H^+$).

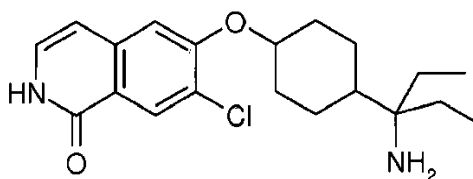
b) Éster terc-butílico del ácido 1-(4-[7-cloro-1-metoxiisquinolin-6-iloxi-ciclohexil]-1-etil-propil]-carbámico (111)



El éster terc-butílico del ácido [1-(4-hidroxiciclohexil)-1-etil-propil]-carbámico (procedente de la preparación de 119) se secó evaporando dos veces en tolueno. El material seco se disolvió en THF seco (2,5 ml) y trifetilfosfina (0,63 g, 2,42 mmoles), y se añadió 7-cloro-6-hidroxi-1-metoxiisquinolina (110, 0,39 g, 1,86 mmoles). Después se añadió base de Hunig (0,24 g, 0,32 ml, 1,86 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió DEAD (0,49 g, 434 μ l, 2,79 mmoles) gota a gota durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó hasta 25°C y se agitó toda la noche.

La mezcla de reacción se recogió en diclorometano, se lavó dos veces con disolución acuosa 2M de NaOH y una vez con salmuera. El secado sobre sulfato de sodio, seguido de filtración y evaporación dio 1,7 g de producto bruto que se purificó agitando tres veces con 5% de acetato de etilo/95% de heptano. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron para dar un residuo marrón, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. La elución con heptano/acetato de etilo (95:5) dio 113 mg de compuesto deseado. $R_t = 1,54$ min. (Método 11). Masa detectada: 476,2 ($M+H^+$).

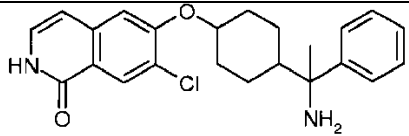
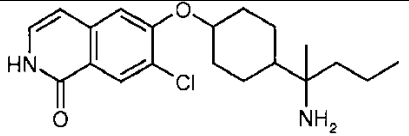
c) 6-{4-[1-Amino-1-etil-propil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isquinolin-1-ona, isómero 2 (Ejemplo 122)



El éster terc-butílico del ácido 1-(4-[7-cloro-1-metoxiisquinolin-6-iloxi-ciclohexil]-1-etil-propil]-carbámico (111, 113 mg, 0,24 mmoles) se disolvió en isopropanol (1,5 ml) y se trató con ácido clorhídrico (1 M, 1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas a 100°C durante 30 minutos. La evaporación dio producto bruto, que se trató dos veces con acetonitrilo/agua y se liofilizó para dar 63 mg del producto deseado como una sal de hidrocloreuro incolora. $R_t = 2,45$ min. (Método 2). Masa detectada: 363,3 ($M+H^+$).

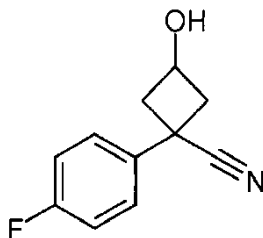
Los siguientes dos productos racémicos se obtuvieron mediante el mismo procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 122 usando 7-cloro-6-hidroxi-1-metoxiisquinolina (110) y el éster terc-butílico del ácido 1-(4-hidroxiciclohexil)-1-etil]-carbámico correspondiente (preparado de forma análoga a 30). Los productos aislados son estereoisómeros diferentes según se comparan con el Ejemplo 34 y Ejemplo 121, y por lo tanto, se denominaron "isómero 2"; sin embargo, no se asignó su estereoquímica relativa.

Ejemplo	Producto	Nombre químico	[$M+H^+$]	R_t [min]	Método
---------	----------	----------------	-------------	-------------	--------

123	 Isómero 2	6-(4-[1-Amino-1-fenil-etil]-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	397,12	1,74	12
124	 Isómero 2	6-(4-[1-Amino-1-metil-n-butil]-ciclohexiloxi)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	363,2	1,76	21

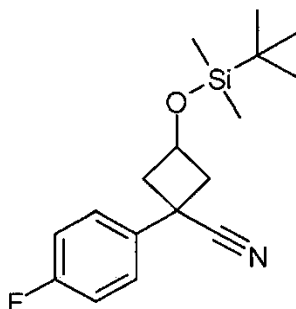
Ejemplo 125 y 126: 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclobutiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 3-Ciano-3-(4-fluorofenil)ciclobutan-1-ol (112)



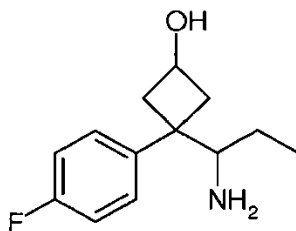
- 5 Se añadió gota a gota complejo de metil-litio-bromuro de litio (123 ml, 185 mmoles) a una disolución de 4-fluoroacetonitrilo (22 ml, 25 g, 185 mmoles) en THF (550 ml) a -70°C. Tras agitar durante 1 hora a -70°C, se añadió gota a gota una disolución de epibromhidrina (15,8 ml, 25,3 g, 185 mmoles) en THF (125 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otra hora. Después, a -70°C, se añadió gota a gota yoduro de metilmagnesio en éter (3M, 61,7 ml, 185 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó calentar suavemente hasta la temperatura ambiente agitando toda la
- 10 noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar entonces en un baño de hielo, y se añadieron gota a gota agua (30 ml) y después ácido clorhídrico (5M). La disolución ácida se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con metil t-butil éter. La fase orgánica se lavó entonces con disolución de tiosulfato de sodio y salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio, seguido de filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida para dar producto bruto (33,5 g) como un aceite naranja. El compuesto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, y la elución con heptano/acetato de etilo dio 19,8 g del compuesto deseado. $R_t = 3,33$ min. (Método 3). Masa detectada: 192,1 ($M+H^+$).
- 15

b) Éter t-butildimetilsilílico de 3-ciano-3-(4-fluorofenil)ciclobutan-1-ilo (113)



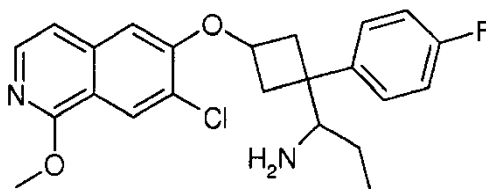
- Se disolvió 3-ciano-3-(4-fluorofenil)ciclobutan-1-ol (112, 19,8 g, 103,6 mmoles) en diclorometano (200 ml) en argón, después se añadió 2,6-lutidina (27,78 g, 30,1 ml, 259 mmoles), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (32,9 g, 28,6 ml, 124,3 mmoles) gota a gota, y la mezcla de reacción agitada se dejó calentar entonces hasta la temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico (0,1 M), con disolución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera antes de secarla sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación dieron 32,9 g de un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. $R_t = 1,30$ min. (Método 18). Masa detectada: 306,3 ($M+H^+$).
- 20

25 c) 1-(1-Aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclobutan-3-ol (114)



Se disolvió 3-ciano-3-(4-fluorofenil)ciclobutan-1-il-t-butildimetilsilil éter (113, 1,55 g, 5,1 mmoles) en tolueno (4 ml), y se añadió bromuro de etilmagnesio (3,4 ml, 10,2 mmoles, 3M en éter) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 30 minutos a 90°C. Después de enfriar hasta 0°C, la reacción se paralizó mediante adición de metanol (20 ml) seguido de adición de borohidruro de sodio (384 mg, 10,2 mmoles). Tras agitar toda la noche, se añadió hidróxido de sodio diluido (50 ml, disolución acuosa 1 M), y la mezcla se extrajo con metil-terc-butil éter. La fase orgánica se agitó con ácido clorhídrico (2N, 100 ml) durante 4 horas. La capa acuosa se lavó entonces con metil-terc butil éter antes de hacerla básica con disolución de hidróxido de sodio (5M), y se extrajo con diclorometano/isopropanol (3/1). La evaporación de la capa orgánica dio 900 mg de (114) como un aceite amarillo. $R_t = 1,04$ min. (Método 10). Masa detectada: 224,2 ($M+H^+$).

d) 1-[3-(7-Cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclobutil]-1-(4-fluorofenil)-propilamina (115 y 116)

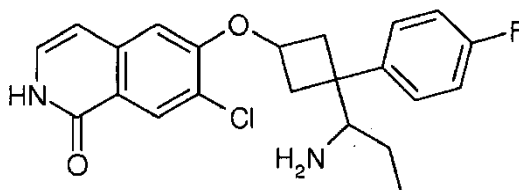


Se prepararon 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclobutil]-1-(4-fluorofenil)-propilamina (2 mezclas isómeras) a partir de 1-(1-aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclobutan-3-ol (114) y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisoquinolina (10) como se describe para (109). Los dos estereoisómeros se pudieron separar mediante cromatografía en gel de sílice; no se asignó la estereoquímica relativa.

115: $R_t = 1,50$ min. (Método 10). Masa detectada: 415,2 ($M+H^+$)

116: $R_t = 1,55$ min. (Método 10). Masa detectada: 415,2 ($M+H^+$)

e) 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclobutiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 125 y 126)



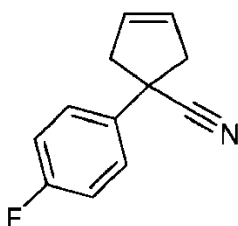
Se preparó 6-[3-(1-amino-propil)-3-(4-fluorofenil)-ciclobutiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 125 y 126) a partir de las 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclobutil]-1-(4-fluorofenil)-propilaminas 115 y 116 como se describe para el Ejemplo 117.

Ejemplo 125: $R_t = 0,94$ min. (Método 11). Masa detectada: 401,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 126: $R_t = 1,34$ min. (Método 10). Masa detectada: 401,1 ($M+H^+$).

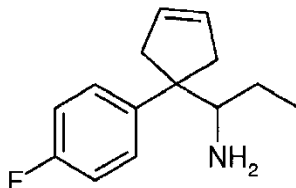
Ejemplo 127: 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclopentiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

a) 1-ciano-1-(4-fluorofenil)ciclopent-3-eno (117)



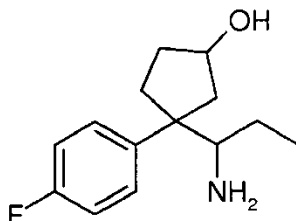
Se añadió hidruro de sodio (14,4 g, 0,36 mol, 60% en aceite) a DMSO (500 ml) enfriado con hielo en argón, y se agitó durante 10 minutos. Se disolvió 4-fluoroacetronitrilo (22,4 g, 0,16 moles) en DMSO (200 ml), y después se añadió durante 15 minutos a la mezcla de hidruro de sodio fría, agitada. Después de añadir gota a gota cis-1,4-diclorobuteno (17,7 g, 14,9 ml), la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y después se agitó toda la noche. La reacción se paralizó mediante adición suave a 1000 ml de agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con diclorometano. La evaporación dio producto bruto que se recogió en heptano/acetato de etilo (1/1) y se lavó con agua tres veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar 33,7 g de aceite rojo. Éste se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, y la elución con heptano/acetato de etilo (1/2) dio 10,1 g del compuesto deseado 117.

b) 1-(1-aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclopent-3-eno (118)



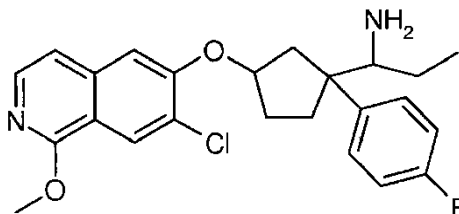
Se disolvió 1-ciano-1-(4-fluorofenil)ciclopent-3-eno (117, 1,4 g, 7,48 mmoles) en tolueno (3,5 ml), y se añadió bromuro de etilmagnesio (5 ml, 15 mmoles, 3M en éter). Tras agitar durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a metanol enfriado con hielo (50 ml), seguido de borohidruro de sodio (560 mg, 15 mmoles). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. La suspensión blanca se trató con disolución de hidróxido de sodio (ac., 1M, 125 ml) y después se extrajo con diclorometano/isopropanol (3/1). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 1,2 g de un aceite amarillo. Éste se recogió en diclorometano y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico diluido (2M). Las capas acuosas combinadas se basificaron con disolución acuosa de hidróxido de sodio (5M) y se volvieron a extraer con diclorometano/isopropanol (3/1). El secado sobre sulfato de sodio y la evaporación dieron 348 mg del producto deseado $R_t = 2,37$ min. (Método 2). Masa detectada: 220,1 ($M+H^+$).

c) 1-(1-aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclopentan-3-ol (119)



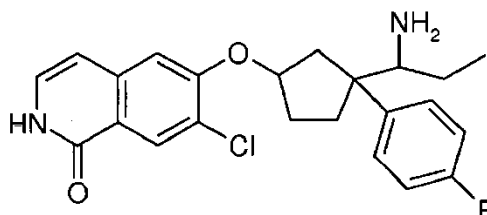
Se disolvió 1-(1-aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclopent-3-eno (118, 348 mg, 1,6 mmoles) en THF a 0°C en argón. Se añadió borano (1,75 ml, 1,75 mmoles, 1 M en THF) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente antes de agitarla toda la noche. Después de enfriar hasta 0°C, se añadió agua (4 ml), seguido de peróxido de hidrógeno (0,61 ml, disolución al 30% en agua) y disolución de hidróxido de sodio (1,75 ml, disolución acuosa 1 M). Tras agitar durante 5 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 458 mg de producto deseado, que se agitó durante 15 minutos con ácido clorhídrico diluido (10 ml, disolución acuosa 2M). La evaporación, seguida de la liofilización, dio 514 mg del producto deseado como una mezcla de cuatro estereoisómeros como una sal de hidrocloreto incolora. $R_t = 1,83, 1,99, 2,36, 2,86$ min. (Método 2). Masa detectada: 203,1 ($M-NH_3-H_2O+H^+$).

d) 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-(4-fluorofenil)-propilamina (120)



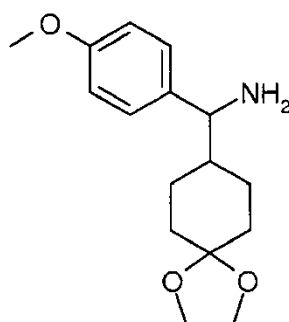
Se preparó 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-(4-fluorofenil)-propilamina (120) a partir de 1-(1-aminopropil)-1-(4-fluorofenil)ciclopentan-3-ol (119) y 7-cloro-6-fluoro-1-metoxiisquinolina (10) como se describe para 109. $R_t = 1,11$ min. (Método 11). Masa detectada: 429,3 ($M+H^+$). El producto se obtuvo como una mezcla de isómeros; no se asignó su estereoquímica relativa.

e) 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluorofenil)-ciclopentiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 127)



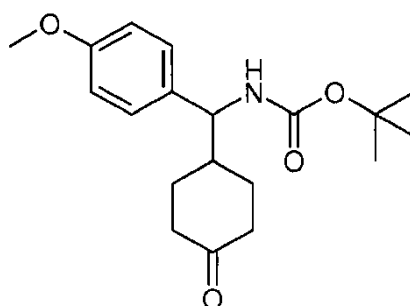
Se preparó 6-[3-(1-amino-propil)-3-(4-fluorofenil)-ciclopentiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 127) a partir de 1-[3-(7-cloro-1-metoxiisoquinolin-6-iloxi)-ciclopentil]-1-(4-fluorofenil)-propilamina (120) como se describe para Ejemplo 117. El material se obtuvo como una mezcla de estereoisómeros; no se asignó su estereoquímica relativa. $R_t = 1,34, 1,37$ min. (Método 10). Masa detectada: 415,1 ($M+H^+$).

C-(1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-C-(4-metoxi-fenil)-metilamina (32)



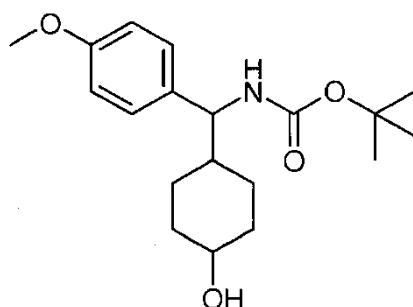
En argón, se añadió bromuro de 4-metoxi-fenilmagnesio (0,5M en THF, 24 ml, 12 mmoles) a una disolución de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (1,0 g, 6 mmoles) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 0°C. Se añadió gota a gota disolución saturada de sulfato de sodio hasta que no se formó más precipitado. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con THF. Las fases orgánicas combinadas se agitaron con borohidruro de sodio (452 mg, 12 mmoles) toda la noche a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó entonces con t-butil metil éter (100 ml) y se trató con ácido clorhídrico acuoso 0,05M (tres veces con 100 ml). Las fases acuosas combinadas se ajustaron hasta pH alcalino con una disolución acuosa 6M de hidróxido de sodio con enfriamiento, antes de extraer con diclorometano, dando una disolución del producto deseado que se usó directamente en la etapa siguiente. $R_t = 0,74$ min. (Método 5). Masa detectada: 278,2 ($M+H^+$).

Éster terc-butílico del ácido [(4-metoxi-fenil)-(4-oxo-ciclohexil)-metil]-carbámico (33)



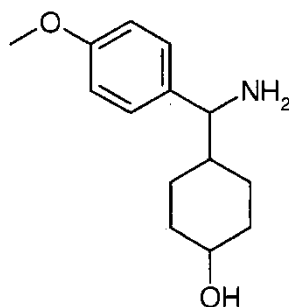
Con enfriamiento, se añadieron dicarbonato de di-terc.-butilo (1,31 g, 6 mmoles) y trietilamina (0,83 ml, 6 mmoles) a la disolución bruta de C-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-C-(4-metoxi-fenil)-metilamina (32) procedente de la etapa anterior. Tras agitar toda la noche, la reacción se trató mediante extracción con diclorometano y lavando con HCl 1 M. La capa acuosa se trató con disolución 1 M de NaOH hasta pH básico, y después se extrajo con diclorometano. Tras lavar la fase orgánica combinada con salmuera, y secar sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se evaporó para dar producto bruto que se cromatografió sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo/hexano (30/70) dio 110 mg del producto deseado. $R_t = 4,42$ min. (Método 6). Masa detectada: 278,1 (M -isobuteno+ H^+).

Éster terc-butílico del ácido [(4-hidroxí-ciclohexil)-(4-metoxi-fenil)-metil]-carbámico (34)



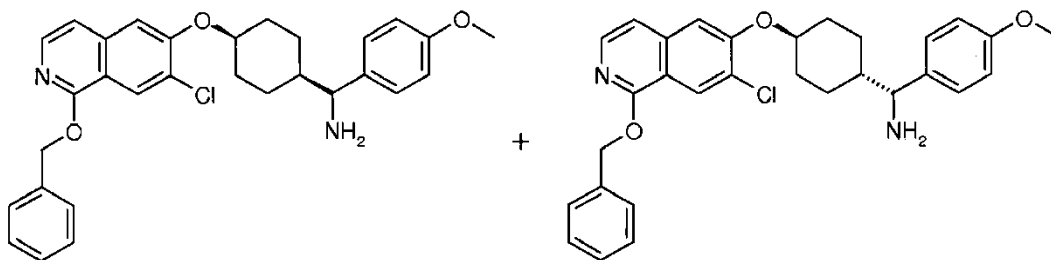
Se añadieron borohidruro de sodio (12 mg, 0,34 mmoles) y 2 gotas de metanol a una disolución de éster terc-butílico del ácido [(4-metoxi-fenil)-(4-oxo-ciclohexil)-metil]-carbámico (33, 110 mg) en THF (5 ml). Tras agitar durante 7 horas, la reacción se trató lavando la disolución con disolución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, seguido de la filtración, la evaporación dio 101 mg de la mezcla deseada de isómeros cis/trans (34) como un sólido incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa. $R_t = 1,36, 1,39$ min. (Método 5). Masa detectada: 219,2 ($M-C_4H_8 - CO_2 - H_2O^+$).

4-[Amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexanol (35)



Se añadió ácido trifluoroacético (0,31 ml) a una disolución éster terc-butílico del ácido de [(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metoxi-fenil)-metil]-carbámico (34, 101 mg) en diclorometano (6 ml). Tras agitar durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 2M (3 ml). La evaporación dio producto bruto como un sólido incoloro. Se añadieron agua y acetonitrilo, y la mezcla se concentró y después se liofilizó para dar 83 mg de 4-[amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexanol (35) como la sal de hidrocloreuro. $R_t = 0,71$ min. (Método 5). Masa detectada: 219,2 ($M-NH_2^+$).

C-[4-(1-Benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-C-(4-metoxi-fenil)-metilamina (36 y 37).

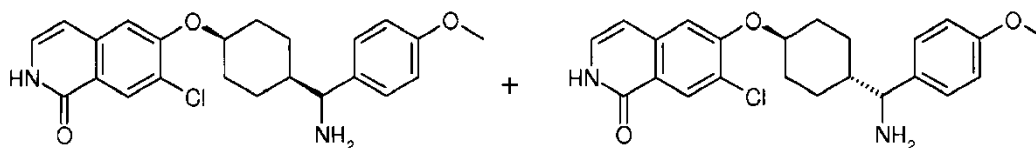


El 4-[Amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexanol (35, 83 mg, 0,3 mmoles) se evaporó dos veces hasta sequedad en tolueno. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (1 ml), y la disolución se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio, (37 mg, 0,92 mmoles, 60% en aceite mineral) en dimetilacetamida (2 ml) en argón. Tras agitar durante 1 hora, se añadió entonces gota a gota una disolución de 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoroquinolina (38, 62 mg, 0,21 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml), y la mezcla se agitó toda la noche. Después, la mezcla se trató entonces con agua (6 ml) para detener la reacción. El producto se aisló mediante extracción con diclorometano/isopropanol (3:1), y el producto bruto se obtuvo entonces mediante evaporación de la fase orgánica a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5% de metanol en diclorometano) dio 40 mg del isómero 1 (36) que eluye más pronto, y 40 mg del isómero 2 (37) que eluye más tarde, ambos como sólidos incoloros. No se asignó la estereoquímica relativa.

36: $R_t = 1,46$ min. (Método 5). Masa detectada: 503,2 ($M+H^+$).

37: $R_t = 1,51$ min. (Método 5). Masa detectada: 503,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 35 y Ejemplo 36: 6-[4-[Amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona



- 5 Una disolución acuosa 2M de ácido clorhídrico (3,8 ml) se añadió a una disolución de C-[4-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-C-(4-metoxi-fenil)-metilamina (36, 40 mg, 0,08 mmoles) en isopropanol (4 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche. El isopropanol se eliminó a presión reducida, y la disolución acuosa restante se liofilizó para dar producto bruto como un polvo amorfo. Éste se trató dos veces con acetonitrilo/agua y se liofilizó para dar el producto deseado como una sal de hidrocloreto incolora. No se asignó la estereoquímica relativa.

Ejemplo 35: $R_t = 2,56$ min. (Método 1). Masa detectada: 396,2 ($M-NH_2^+$)

El Ejemplo 36 se sintetizó análogamente partiendo de 37: $R_t = 2,86$ min. (Método 1).

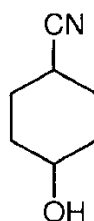
Masa detectada: 396,2 ($M-NH_3^+H^+$)

- 10 Las siguientes cuatro productos se obtuvieron mediante el mismo procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 35 y del ejemplo 36 usando 1-benciloxi-7-cloro-6-fluoroisoquinolina y los 4-[amino-fenil-metil]-ciclohexanoles correspondientes, usando los reactivos fenólicos de Grignard y los 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carbonitrilos respectivos.

Ej. No.	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	Isómero	R_t [min]	Método
37		6-[4-(Amino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	401,2	1	2,61	1
38		6-[4-(Amino-p-tolil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	397,2	1	2,69	1
39		6-[4-(Amino-p-tolil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	397,0	2	2,63	1
40		6-[4-(Amino-fenil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	383,2	1	2,51	1

- 15 Síntesis alternativa del Ejemplo 40: 6-[4-(Amino-fenil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona

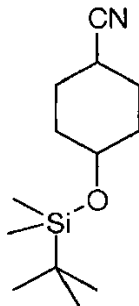
a) 4-Hidroxi-ciclohexanocarbonitrilo (121)



- 20 Una disolución de 10,0 g (59,8 mmoles) de acetal etilénico cíclico de 4-cianociclohexanona en una mezcla de 80 ml de ácido acético y 20 ml de agua se calentó en el horno de microondas a 130°C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre 2,2 l de disolución fría saturada acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se añadieron 100 ml de etanol, y el diclorometano se eliminó *a vacío*. A la disolución se añadieron entonces 2,0 g (52,9 mmoles) de borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se paralizó con agua, y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se concentró

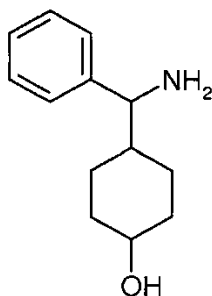
a *vacío* para dar 6,4 g de 4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo como una mezcla de isómeros cis/trans en una pureza suficiente para su conversión posterior. $R_t = 0,14$ min. (Método 18). Masa detectada: 126,1 ($M+H^+$).

b) 4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexano-carbonitrilo (122)



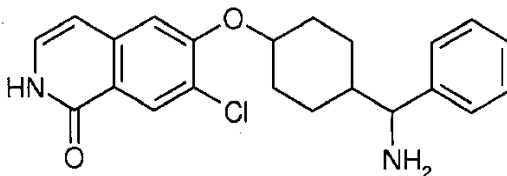
- 5 Se disolvieron 6,4 g (51,1 mmoles) de 4-hidroxi-ciclohexanocarbonitrilo (121) en 120 ml de diclorometano, se enfrió hasta 0°C, y se añadieron 14,9 ml (13,7 g, 128 mmoles) de 2,6-lutidina y 15,4 ml (14,9 g, 56,2 mmoles) de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después se añadieron 5,0 ml adicionales de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo, y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de diclorometano y se lavó con 100 ml de agua, con 80 ml de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico y con 50 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró *a vacío* y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptanos:acetato de etilo) para dar 9,76 g del producto deseado. $R_t = 0,95$ min. (Método 18). Masa detectada: 240,1 ($M+H^+$).

c) 4-(Amino-fenil-metil)-ciclohexanol (123)



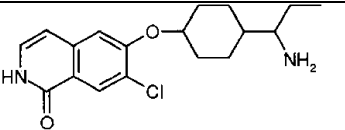
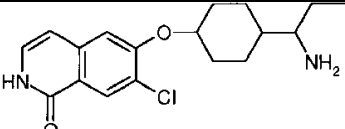
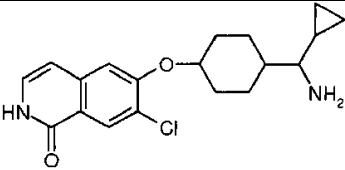
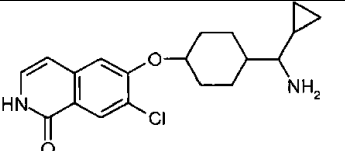
- 15 Se sintetizaron 417 mg de 4-(amino-fenil-metil)-ciclohexanol (123) como una mezcla de diastereoisómeros usando la secuencia descrita para la síntesis de 93, partiendo de 700 mg de 4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexanocarbonitrilo (122) y 2,09 ml (5,85 mmoles) de bromuro de fenilmagnesio. $R_t = 0,43$ min. (Método 18). Masa detectada: 206,1 ($M+H^+$).

20 d) 6-[4-(Amino-fenil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (Ejemplo 40)



- 25 El Ejemplo 40 se sintetizó usando la secuencia de reacción como se describe para la síntesis del Ejemplo 1. Se usaron 240 mg de 4-(amino-fenil-metil)-ciclohexanol (123) y 272 mg de 7-cloro-6-fluoro-1-metoxi-isoquinolina (10) para dar 51 mg del Ejemplo 40 como su hidrocloreto. $R_t = 1,34$ min. (Método 10). Masa detectada: 383,1 ($M+H^+$). También se aislaron 28 mg del isómero de 4-(amino-fenil-metil)-ciclohexanol (Ejemplo 128) como su hidrocloreto. $R_t = 1,31$ min. (Método 10). Masa detectada: 383,1 ($M+H^+$). La separación de los dos isómeros se consiguió mediante cromatografía en gel de sílice tras el acoplamiento de los aminoalcoholes 123 y 10. No se asignó la estereoquímica relativa.

- 30 Los siguientes ejemplos se obtuvieron de una manera similar a como se describe para la preparación alternativa del Ejemplo 40, usando las isoquinolinas y los 4-(amino-metil)-ciclohexanoles correspondientes (preparados siguiendo la secuencia descrita para la síntesis de 123) como materiales de partida:

Ej. nº	Producto	Nombre químico	[M+H ⁺]	Isómero	R _t / [min]	Método
129		6-[4-(1-Aminopropil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	335,1	1	1,24	10
130		6-[4-(1-Aminopropil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	335,1	2	1,19	10
131		6-[4-(Aminociclopropilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	347,2	1	2,38	2
132		6-[4-(Aminociclopropilmetil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	347,2	2	2,36	2

Los siguientes racematos se separaron mediante HPLC, usando una columna quiral. La estereoquímica absoluta no se determinó; el enantiómero que eluye más temprano se designó que era el enantiómero uno. En el caso del Ejemplo 41 y Ejemplo 42, la separación enantiomérica se llevó a cabo en la etapa del precursor racémico protegido en O-bencilo (1-[trans-4-(1-benciloxi-7-cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-1-fenil-metilamina), y los productos finales se liberaron tras la separación, usando el procedimiento estándar descrito anteriormente. En el caso del Ejemplo 41 y Ejemplo 42, se da el dato para los tiempos de retención para dichos compuestos protegidos.

5

Ejemplo	Racemato	Enantiómero	Método	R _t quiral [min]
41	21	1	B	6,84
42	21	2	B	9,01
43	01	1	A	6,18
44	01	2	A	9,22
45	03	1	A	4,98
46	03	2	A	7,05
47	26	1	A	6,24
48	26	2	A	8,87
49	24	1	A	4,56
50	24	2	A	7,96
51	37	1	C	5,53
52	37	2	C	8,12
53	32	1	A	11,60
54	32	2	A	15,03

Los enantiómeros obtenidos a partir de estos ejemplos mediante separación del racemato son

trans-6-[4-((S)-Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

trans-6-[4-((R)-Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-fluoro-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

5 cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-fluoro-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((S)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((R)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((R)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((S)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

10 cis-6-[4-((S)-1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-{4-[(S)-Amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-{4-[(R)-Amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y

15 cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona.

(los enantiómeros no se han asignado a "Enantiómero 1" o "Enantiómero 2", respectivamente)

Métodos LC/MS:

Método 1:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

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

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

Caudal: 1,3 ml/min

20 Método 2:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2,1

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

2:98(0 min) a 2:98(1 min) a 95:5(5 min) a 95:5(6,25 min)

Caudal: 1 ml/min

Método 3:

Fase estacionaria: Waters XBridge C18

Gradiente: ACN+0,1 % FA: H₂O+0,1% FA

3:97(0 min) a 60:40(3,5 min) a 98:2(4,0 min) a 98:2(5,0 min) a 3:97(5,2 min) a 3:97(6,5 min)

Caudal: 1,3 ml/min

Método 4:

ES 2 541 827 T3

Fase estacionaria: YMCJsphere H80, 33x2
 Gradiente: H₂O+0,1% FA: ACN+0,08% FA
 95:5 (0 min) a 5:95(2,5 min) a 5:95(3 min)
 Caudal: 1,3 ml/min

Método 5

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2
 Gradiente: ACN: H₂O+0,05% TFA
 4:96(0 min) a 95:5(2,0 min) a 95:5(2,4 min)
 Caudal: 1 ml/min

Método 6:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18
 Gradiente: H₂O+0,1% FA: ACN+0,08% FA
 97:3(0 min) a 40:60(3,5 min) a 2:98(4 min) a 2:98 (5 min) a 97:3(5,2 min) a 97:3(6,5 min)
 Caudal: 1,3 ml/min

5

Método 7:

Fase estacionaria: Columna Acquity BEH C18, 50x2,1 mm, 1,7 µm
 Gradiente: H₂O+0,05% TFA: ACN+0,035% TFA
 98:2(0 min) a 0:100(1,6 min) a 0:100(2,1 min) a 98:2(3 min)
 Caudal: 1 ml/min

Método 8:

Fase estacionaria: Columna Gemini C18, 30x4,6 mm, 3 µm
 Gradiente: H₂O+0,1% FA: ACN+0,1% FA
 95:5(0 min) a 0:100(5,5 min) a 0:100(7,5 min)
 Caudal: 1 ml/min

10

Método 9:

Fase estacionaria: Columna Gemini C18, 30x4,6 mm, 3 µm
 Gradiente: H₂O+0,1 % FA: ACN+0,1 % FA
 95:5(0 min) a 95:5(1 min) a 0:100(9 min) a 0:100(12 min)
 Caudal: 1 ml/min

Método 10:

ES 2 541 827 T3

Fase estacionaria: Merck Chromolith fast Grad
 Gradiente: H₂O+0,05% TFA: ACN+0,035% TFA
 98:2(0 min) a 98:2(0,2 min) a 2:98 (2,4 min) a 2:98 (3,2min) a 98:2(3,3min) a 98:2(4 min)
 Caudal: 2 ml/min

Método 11:

Fase estacionaria: Waters Aquity SDS
 Gradiente: H₂O+0,1% FA: ACN+0,08% FA
 95:5(0 min) a 5:95(1,1 min) a 5:95 (1,7 min) a 95:5 (1,8min) a 95:5(2,0min)
 Caudal: 0,9 ml/min

Método 12:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18
 Gradiente: H₂O+0,05% TFA: ACN+0,05% TFA
 95:5(0 min) a 95:5(0,2 min) a 5:95(2,4 min) a 5:95 (3,5 min) a 95:5(3,6min) a 95:5(4,5min)
 Caudal: 1,7 ml/min

5

Método 13:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18
 Gradiente: H₂O+0,05% TFA: ACN+0,05% TFA
 95:5(0 min) a 95:5(0,2 min) a 5:95(2,4 min) a 5:95 (3,2 min) a 95:5(3,3 min) a 95:5(4,0 min)
 Caudal: 1,7 ml/min

Método 14:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18
 Gradiente: H₂O+0,05% TFA: ACN+0,05% TFA
 95:5(0 min) a 95:5(0,1 min) a 5:95(3,3 min) a 95:5(3,85 min) a 95:5(4,3 min)
 Caudal: 1,7 ml/min

10

Método 15:

Fase estacionaria: Luna 3 μ C18(2) 10 x 2,0 mm
 Gradiente: ACN: H₂O+0,05% TFA
 7:93(0 min) a 95:5(1,2 min) a 95:5(1,4 min)
 Caudal: 1,1 ml/min

Método 16:

ES 2 541 827 T3

Fase estacionaria: Merck Chromolith fast Grad
 Gradiente: H₂O+0,05% TFA: ACN+0,05% TFA
 98:2(0 min) a 98:2(0,2 min) a 2:98 (2,4 min) a 2:98 (3,2 min) a 98:2(3,3 min) a 98:2(4 min)
 Caudal: 2,4 ml/min

Método 17:

Fase estacionaria: Luna 3 μ C18(2) 10 x 2,0 mm (????)
 Gradiente: ACN: H₂O+0,05% TFA
 20:80(0 min) a 95:5(0,8 min) a 95:5(1,4 min) a 20:80(1,45 min)
 Caudal: 1,1 ml/min

Método 18:

Fase estacionaria: Luna 3 μ C18(2) 10 x 2,0 mm
 Gradiente: ACN: H₂O+0,05% TFA
 7:93(0 min) a 95:5(1,2 min) a 95:5(1,4 min) a 7:93(1,45 min)
 Caudal: 1,1 ml/min

5

Método 19:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2
 Gradiente: ACN: H₂O+0,05% TFA
 4:96(0 min) a 95:5(2,0 min) a 95:5(2,4 min) a 4:96 (2,45 min)
 Caudal: 1 ml/min

Método 20:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18, 4,6, 6 x 50 2,5 μ
 Gradiente: Agua+0,05%TFA:ACN+0,05%TFA
 95:5(0 min) a 5:95(2,6 min) a 5:95(3,0 min) a 95:5(3,10 min) a 95:5 (4 min)
 Caudal 1,7 ml/min

10

Método 21:

Fase estacionaria: WatersXBridge C18, 4,6, 6 x 50 2,5 μ
 Gradiente: Agua+0,05%TFA:ACN+0,05%TFA
 95:5(0 min) a 95:5(0,2 min) a 5:95(2,4 min) a 5:95(3,5 min) a 95:5(3,6 min) a 95:5(4,5 min)
 Caudal 1,7 ml/min

Métodos para resolución quiral

Método A:

Fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm
 Eluyente: MeOH:iPrOH 2:1 + 0,1% dietilamina
 Caudal: 1 ml/min
 Detección: 249 nM

Método B:

Fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm
 Eluyente: Heptano:EtOH:MeOH (5:1:1), columna preacondicionada con 0,1% dietilamina
 Caudal: 1 ml/min
 Detección: 249 nM

5 Método C:

Fase estacionaria: Chiralpak AD-H, 250 x 4,6mm.
 Eluyente: MeOH:EtOH (1:1) + 0,1 % dietilamina.
 Caudal: 1 ml/min
 Detección: 249 nM

Determinación de la inhibición de la Rho cinasa

Para medir la inhibición de Rho-cinasa, se determinaron los valores de IC₅₀ según el protocolo siguiente:

10 Se adquirió ROCK II recombinante humana activa (restos 11-552 de ROCK-II humana recombinante etiquetada con His6 N-terminal) de Millipore GmbH, Schwalbach, Alemania. El sustrato peptídico, fluoresceína-AKRRRLSSLRA-COOH, se obtuvo de JPT Peptide Technologies, Berlín, Alemania. La adenosina-5'-trifosfato (ATP), seroalbúmina bovina (BSA), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico (Hepes), Brij-35, ditiotreitól (DTT) y Pluronic F-68 se adquirieron de Sigma-Aldrich, Munich, Alemania. El tris(hidroximetil)-aminometano (Tris), cloruro de magnesio, NaOH, HCl 1 M y EDTA se obtuvieron de Merck Biosciences, Darmstadt, Alemania. El inhibidor de proteasa "completo" procedía de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.

15 Los compuestos de ensayo se diluyeron hasta las concentraciones apropiadas en el tampón 1 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% (p/v), Pluronic F-68 al 0,01% y DMSO al 3%). La enzima ROCK II se diluyó hasta una concentración de 100 ng/ml en el tampón 2 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, DTT 2 mM y BSA al 0,02% (p/v)). El sustrato peptídico y el ATP se diluyeron hasta concentraciones de 3 µM y 120 µM, respectivamente, en el tampón 2. Se mezclaron dos µl de la disolución del compuesto con 2 µl de la enzima diluida en una placa de microtitulación de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Alemania), y la reacción de la cinasa se inició mediante la adición de 2 µl de la disolución que contiene sustrato peptídico y ATP. Después de 60 min. de incubación a 32°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 µl de una disolución que contiene Hepes 100 mM-NaOH, pH 7,4, Brij-35 al 0,015% (v/v), EDTA 45 mM y reactivo 1 de revestimiento de chips al 0,227% (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). Después se detectó la fosforilación del sustrato peptídico en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como se describe por Pommereau et al. (J. Biomol. Screening 9(5), 409-416, 2004). Las condiciones de separación fueron las siguientes: Presión -1,3 psi, voltaje corriente arriba -1562 V, voltaje corriente abajo -500 V, tiempo de captación de muestra 200 ms. En cada placa se procesaron en paralelo controles positivos (tampón 1 en lugar de compuesto) y negativos (tampón 1 en lugar de compuesto y tampón 2 en lugar de ROCK II).

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

Ejemplo nº	pIC50
1	+++++++
2	+++++++
3	+++++++
4	+++++++
5	+++++++
6	+++++++
7	+++++++
8	+++++++
9	+++++++
10	+++++++
11	+++++++
12	+++++
13	+++++++
14	+++++
15	+++++++
16	+++++++
17	+++++++
19	+++++
20	+++++++
22	+++++++
24	+++++++
25	+++++++
26	+++++++
27	+++++++
28	+++++++
29	+++++++
31	+++++++
32	+++++++
34	+++++++
35	+++++++
36	+++++++
37	+++++++
38	+++++++

ES 2 541 827 T3

Ejemplo nº	pIC50
39	++++++
40	+++++
41	+++++
42	++++++
44	+++++++
45	+++++++
46	+++++++
51	+++++
52	+++++++
53	+++++++
54	+++++
55	+++++++
56	+++++++
57	+++++++
58	+++++++
59	+++++++
60	+++++++
61	+++++
62	+++++++
63	+++++++
64	+++++++
65	+++++
66	+++++
67	+++++
69	+++++++
70	+++++++
77	+++++++
82	+++++++
83	+++++
84	+++++
85	+++++
86	+++++
87	+++++++
88	+++++

Ejemplo nº	pIC ₅₀
89	+++++
90	+++++
92	+++++
94	+++++
97	++++++
99	++++++
100	++++++
101	+++++
109	++++++
110	++++++
111	++++++
114	++++++
115	+++++
116	++++++
117	++++++
118	+++++
119	+++++
120	+++++
121	++++++
122	++++++
123	++++++
124	++++++
125	+++++
126	+++++
128	+++++
129	++++++
130	++++++
131	+++++

La actividad dada se indica como el logaritmo decimal negativo de la IC₅₀ (PIC₅₀) como sigue:

+:	pIC ₅₀ ≤ 3,0
++:	3,0 ≤ pIC ₅₀ < 4,0
+++:	4,0 ≤ pIC ₅₀ < 5,0
++++:	5,0 ≤ pIC ₅₀ < 6,0

+++++:	$6,0 \leq \text{pIC}_{50} < 7,0$
++++++:	$7,0 \leq \text{pIC}_{50} < 8,0$
++++++:	$8,0 \leq \text{pIC}_{50}$

Determinación de la inhibición de proteína cinasa A y proteína cinasa G

Para medir la inhibición de PKA y PKG1-beta, se determinaron los valores de IC_{50} según el protocolo siguiente:

Se adquirió PKG-1 beta humana recombinante activa (longitud completa, con etiqueta de His N-terminal) de Millipore GmbH, Schwalbach, Alemania. PKA humana recombinante activa (restos 1-351, etiqueta de His N-terminal) se obtuvo de Invitrogen, Karlsruhe, Alemania. El sustrato peptídico, fluoresceína-AKRRRLSSLRA-COOH, se obtuvo de JPT Peptide Technologies, Berlín, Alemania. La adenosina-5'-trifosfato (ATP), seroalbúmina bovina (BSA), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico (Hepes), Brij-35, ditioneitol (DTT) y Pluronic F-68 se adquirieron de Sigma-Aldrich, Munich, Alemania. El tris(hidroximetil)-aminometano (Tris), cloruro de magnesio, NaOH, HCl 1 M y EDTA se obtuvieron de Merck Biosciences, Darmstadt, Alemania. El inhibidor de proteasa "completo" procedía de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.

Los compuestos de ensayo se diluyeron hasta las concentraciones apropiadas en el tampón 1 (Tris-HCl 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% (p/v), Pluronic F-68 al 0,01% y DMSO al 3%). PKG1-beta y PKA se diluyeron hasta concentraciones de 150 ng/ml y 30 ng/ml, respectivamente en el tampón 2. El sustrato peptídico y el ATP se diluyeron hasta concentraciones de 3 μM y 120 μM , respectivamente, en el tampón 2. Se mezclaron dos μl de la disolución del compuesto con 2 μl de la enzima diluida en una placa de microtitulación de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Alemania), y la reacción de la cinasa se inició mediante la adición de 2 μl de la disolución que contiene sustrato peptídico y ATP. Después de 60 min. de incubación a 32°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 μl de una disolución que contiene Hepes 100 mM-NaOH, pH 7,4, Brij-35 al 0,015% (v/v), EDTA 45 mM y reactivo 1 de revestimiento de chips al 0,227% (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). Después se detectó la fosforilación del sustrato peptídico en un instrumento Caliper 3000 esencialmente como se describe por Pommereau et al. (J. Biomol. Screening 9(5), 409-416, 2004). Las condiciones de separación fueron las siguientes: Presión -1,3 psi, voltaje corriente arriba -1562 V, voltaje corriente abajo -500 V, tiempo de captación de muestra 200 ms. En cada placa se procesaron en paralelo controles positivos (tampón 1 en lugar de compuesto) y negativos (tampón 1 en lugar de compuesto y tampón 2 en lugar de disolución de cinasa). Los siguientes productos/compuestos se ensayaron en dicho ensayo usando la forma respectiva (sal o base libre) obtenida como en los ejemplos descritos anteriormente, y se midieron las siguientes actividades.

Ejemplo nº	Selectividad frente a PKA	Selectividad frente a PKG
1	>1000	>1000
2	>1000	>1000
3	>1000	>300
4	>1000	>100
5	>1000	>300
6	>1000	>300
7	>1000	>300
8	>1000	>300
9	>1000	>100
10	>100	>100
11	>300	>10
12	>100	>10
13	>300	>100
14	>100	>100
15	>1000	>300

ES 2 541 827 T3

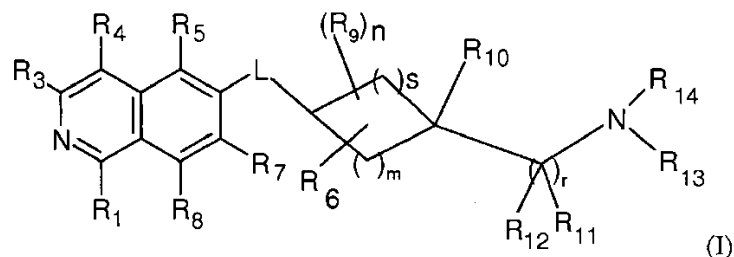
Ejemplo n°	Selectividad frente a PKA	Selectividad frente a PKG
16	>300	>100
17	>300	>100
19	>100	>100
20	>100	>100
22	>300	>100
24	>1000	>300
25	>1000	>100
26	>1000	>300
27	>100	>10
28	>1000	>1000
29	>1000	>1000
31	>300	>100
32	>1000	>300
34	>300	>10
35	>1000	>100
36	>300	>300
37	>1000	>300
38	>1000	>300
39	>100	>100
41	>10	>10
42	>300	>300
44	>1000	>1000
45	>1000	>100
46	>1000	>1000
51	>100	>10
52	>1000	>300
53	>100	>100
55	>1000	>300
56	>1000	>300
57	>1000	>300
58	>1000	>100
59	>1000	>300
60	>1000	>100
61	>10	>1

ES 2 541 827 T3

Ejemplo nº	Selectividad frente a PKA	Selectividad frente a PKG
62	>1000	>300
63	>1000	>300
64	>1000	>100
66	>10	>10
69	>1000	>300
70	>1000	>1000
77	>1000	>300
82	>1000	>1000
83	>100	>10
84	>100	>10
85	>100	>10
86	>10	>10
87	>1000	>100
88	>10	>10
97	>1000	>300
99	>1000	>100
100	>1000	>1000
109	>300	>100
110	>300	>100
114	>1000	>1000
116	>100	>10
117	>300	>10
120	>100	>10
121	>100	>10
122	>300	>10
123	>100	>10
124	>100	>10
125	>10	>10
128	>10	>10
129	>100	>10
130	>300	>10
131	>10	>10
132	>100	>10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

5 R_1 es H, OH o NH_2 ;

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

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

R_5 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), o R' ;

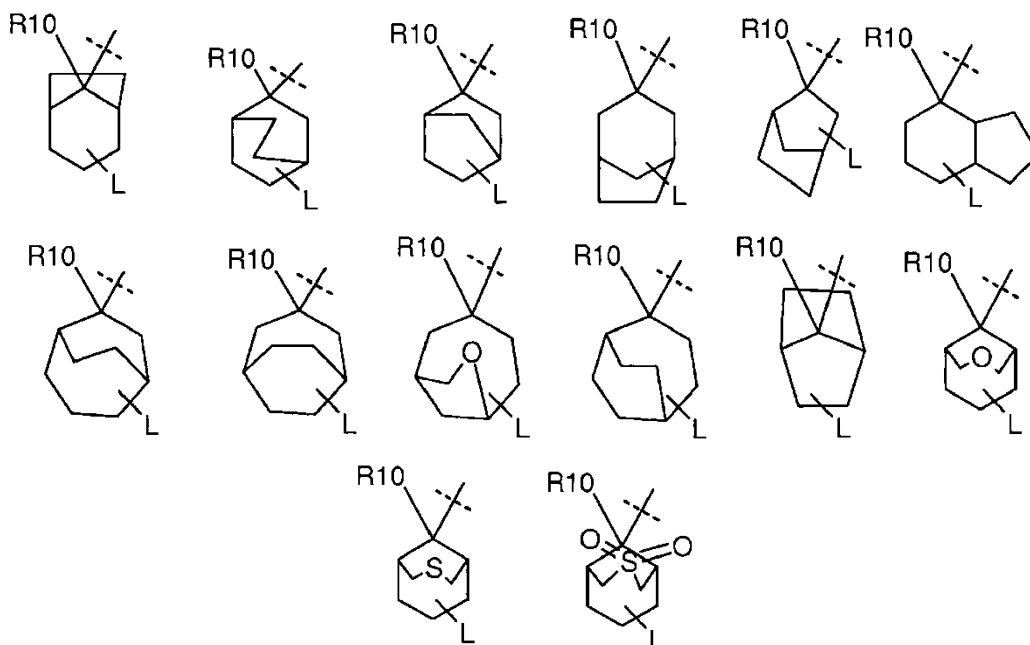
R_7 es H, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), R' , o SO_2-NH_2 ;

10 R_8 es H, halógeno o alquilo (C_1-C_6);

R_9 es OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, o $O-CH_3$, en los que alquilo (C_1-C_6) está no sustituido o sustituido;

R_6 está ausente

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

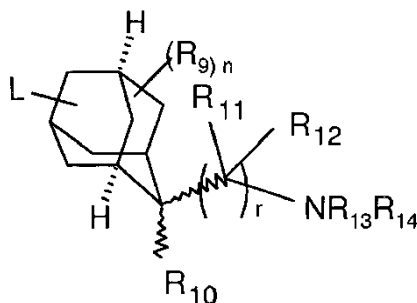


o, si m y s son 2, m es 3 y s es 1, o m es 4 y s es 0,

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

y, si m es 3 y s es 3,

R_6 son dos grupos metileno unidos a átomos de carbono diferentes del anillo de cicloalquilo, en el que los grupos metileno o el grupo $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_2)_2$ están unidos a los átomos de carbono del anillo de cicloalquilo de manera que forman un sistema de adamantano de fórmula



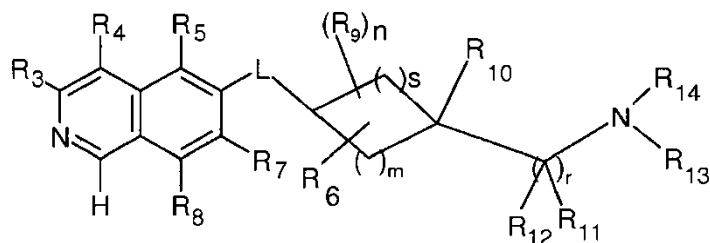
- 5 en la que L puede estar unido a cualquier átomo de carbono secundario o terciario, y
 en la que el sistema anular bicíclico o sistema de adamantano está no sustituido u opcionalmente sustituido con R_9 ;
 R_{10} es
 H, fenilo, O-fenilo, o heteroarilo ($\text{C}_5\text{-C}_6$),
 en la que fenilo o heteroarilo ($\text{C}_5\text{-C}_6$) está no sustituido o sustituido;
- 10 R_{11} es
 H,
 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),
 alquilen ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- R' ,
 cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$),
- 15 heteroarilo ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$),
 heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$),
 arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$);
 o R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$) o heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$);
- 20 R_{12} es
 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),
 cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$),
 heteroarilo ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$),
 heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), o
- 25 arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$);
 o R_{12} es H, con la condición de que $r = 2$ y el otro R_{12} no sea H;
 o R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$) o heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$);
 R_{13} y R_{14} son independientemente el uno del otro
- 30 H,
 R' ,
 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),
 alquilen ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- R' ,

- alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
 alquilen (C₁-C₆)-O-R',
 C(O)alquilo (C₁-C₆),
 C(O)R', o
- 5 C(O)alquilen (C₁-C₆)-R'
 C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 en los que R', alquilo (C₁-C₆), o alquilen (C₁-C₆) está no sustituido o sustituido, o
 R₁₃ y R₁₄, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido o sustituido.
- 10 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 m es 1, 2, 3 ó 4;
 s es 0, 1, 2, ó 3;
 r es 1 ó 2;
 L es O, S, o NH;
- 15 R' es
 cicloalquilo (C₃-C₈),
 heteroarilo (C₅-C₁₀),
 heterocicloalquilo (C₃-C₈),
 arilo (C₆-C₁₀);
- 20 en el que, en los restos R₃ a R₁₄, alquilo o alquilen está no sustituido u opcionalmente sustituido una o más veces con OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;
 en el que, en los restos R₃ a R₁₄, cicloalquilo o heterocicloalquilo está no sustituido u opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo (C₁-C₆), halógeno, OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)N(CH₃)₂;
- 25 en el que, en los restos R₃ a R₁₄, alquilo o alquilen está no sustituido u opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno;
 en el que, en los restos R₃ a R₁₄, arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo (C₅-C₁₀) están no sustituidos u opcionalmente sustituidos una o más veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, N₃, CN, C(O)-alquilo (C₁-C₆), C(O)-arilo (C₆-C₁₀), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilen (C₂-C₆), alquilen (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-C(O)-alquilo (C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆); SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N=CH-N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SF₅, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), NH-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), NH-SO₂-arilo (C₆-C₁₀), NH-SO₂-heteroarilo (C₅-C₁₀), NH-SO₂-heterocicloalquilo (C₃-C₈), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), N-alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), O-arilo (C₆-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈), alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈), O-alquilen (C₁-C₆)-heteroarilo (C₅-C₁₀), O-alquilen (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₈),
- 30 en el que dicho arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar sustituido una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]₂, SO₂CH₃, COOH, C(O)O-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀), o O-alquilen (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀); o
- 35 en el que arilo (C₆-C₁₀) está sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen (C₁-C₄)-O, por lo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno; y
- 40

en el que los sustituyentes arílicos de los grupos arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_8) pueden no estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o cicloalquilo (C_3-C_8);

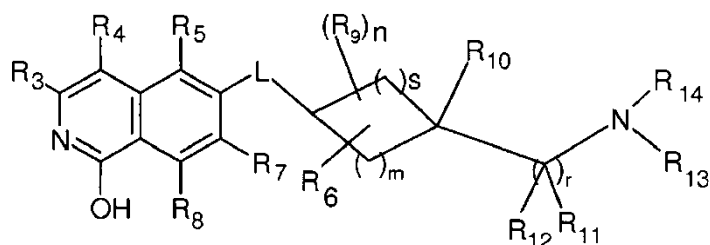
sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R_1 es H y se caracteriza por la fórmula (II)



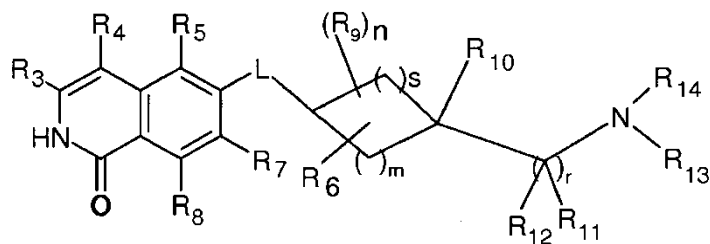
(II)

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R_1 es OH y se caracteriza por la fórmula (IIIa)



(IIIa)

o por la fórmula (IIIb)



(IIIb)

- 10 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 es NH_2 .
5. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_3 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o NHR' , en el que alquilo (C_1-C_6) y R' están no sustituidos o sustituidos.
6. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_3 es H.
- 15 7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_4 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquilen (C_1-C_2)-fenilo, en el que alquilo (C_1-C_6) o fenilo están no sustituidos o sustituidos.
8. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es H o halógeno.
9. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R_5 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) o heteroarilo (C_5-C_{10}), en el que alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) o heteroarilo (C_5-C_{10}) están no sustituidos o sustituidos.
- 20 10. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_5 es H.

11. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R_7 es H, halógeno, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), o R' , en el que alquilo (C_1-C_6) o R' están no sustituidos o sustituidos.
12. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R_7 es H, metilo o cloro.
13. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R_8 es H.
- 5 14. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R_9 es alquilo (C_1-C_6) no sustituido o sustituido.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R_{10} es H o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6), F, Cl, Br, OMe o CF_3 .
16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R_{10} es H.
- 10 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R_{11} es H o metilo.
18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que R_{12} es
alquilo (C_1-C_6), en el que opcionalmente uno o más hidrógeno están sustituidos por fluoro;
cicloalquilo (C_3-C_8),
heteroarilo (C_5-C_6), o
- 15 arilo (C_6-C_{10}),
en el que cicloalquilo (C_3-C_8), heteroarilo (C_5-C_6) o arilo (C_6-C_{10}) está no sustituido o sustituido.
19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R_{12} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, tiazolilo o fenilo no sustituido o sustituido con alquilo (C_1-C_4) o halógeno.
- 20 20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R_{11} y R_{12} forman un anillo de cicloalquilo (C_3-C_8) sustituido o no sustituido.
21. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 20, en el que R_{13} y R_{14} son independientemente el uno del otro
H,
alquilo (C_1-C_6),
- 25 cicloalquilo (C_3-C_8),
alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),
alquilen (C_1-C_4)-heteroarilo (C_5-C_{10}),
alquilen (C_1-C_4)-heterocicloalquilo (C_3-C_8),
alquilen (C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10}),
- 30 alquilen (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),
C(O)alquilo (C_1-C_6), o
 R_{13} y R_{14} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C_3-C_8),
en los que alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), alquilen (C_1-C_4), heteroarilo (C_5-C_{10}), heterocicloalquilo (C_3-C_8), o arilo (C_6-C_{10}) están no sustituidos o sustituidos.
- 35 22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que
 R_{13} es H o alquilo (C_1-C_6); y
 R_{14} es
H,
alquilo (C_1-C_6),
- 40 cicloalquilo (C_3-C_8),

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

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

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

alquilen (C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), o

5 alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₆),

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

23. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que

R₁₃ es H, alquilo (C₁-C₆) y

10 R₁₄ es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈),

en los que alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈) están no sustituidos o sustituidos.

24. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que R₁₃ y R₁₄ son H.

25. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 24, en el que R₆ está ausente.

26. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 25, en el que m es 2 y s es 2

15 27. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 26, en el que m es 3 y s es 1.

28. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 27, en el que n es 0, 1, o 2.

29. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 28, en el que n es 0.

30. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 29, en el que r es 1.

31. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 30, en el que L es S.

20 32. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 31, en el que L es NH.

33. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 32, en el que L es O.

34. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

25 6-[[4-(1-aminopropil)-4-fenilciclohexil]oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,

6-[4-(1-Amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

30 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-cloro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

35 6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(1-Amino-3-metil-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

- 6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 6-(4-[amino(ciclopropil)metil]-4-fenil-ciclohexil)oxi]-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi)-fenil]-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, o
 10 6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
35. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 15 cis-6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenilciclohexil]oxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil]-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 20 cis-6-[4-(1-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 25 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-cloro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 30 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-bromo-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi)-fenil]-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 35 trans-6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(1-Amino-3-metil-butil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-(Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

- trans-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-ciclopropil)-4-(2-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 cis-6-[4-[amino(ciclopropil)metil]-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10 36. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
 trans-6-[4-((S)-Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 trans-6-[4-((R)-Amino-fenil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-fluoro-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-fluoro-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 15 cis-6-[4-((S)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((R)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((R)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((S)-Amino-ciclopropil-metil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((S)-1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 20 cis-6-[4-((R)-1-Amino-etil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-{4-[(S)-Amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-{4-[(R)-Amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-((R)-1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, and
 cis-6-[4-((S)-1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 25 sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
37. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-piridin-2-il-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 30 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-o-tolil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 35 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-etoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-metoxi-4-metil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,

- cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 5 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-1-metil-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-5-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-5,7-dimetil-2H-isoquinolin-1-ona,
 10 cis-6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 15 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-fluoro-5-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-4-bencil-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-4-[1-(1-Amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-benzonitrilo,
 cis-3-[1-(1-Amino-propil)-4-(7-cloro-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]benzonitrilo,
 20 6-[cis-4-(1-Amino-propil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[(1S,4S,5S)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[(1R,4R,5R)-5-(1-Amino-propil)-5-fenil-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Dietilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-metil-2H-isoquinolin-1-ona,
 25 cis-7-Metil-6-[4-(1-propilamino-propil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Bencilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-7-Cloro-6-[4-(1-isobutilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Butilamino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-7-Cloro-6-[4-[1-(ciclopropilmetil-amino)-propil]-4-fenil-ciclohexiloxi]-2H-isoquinolin-1-ona,
 30 cis-6-[4-(2-Amino-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(2-Amino-butil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-2-fluoro-etil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 cis-6-[4-(1-Amino-3-metoxi-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclobutiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
 35 6-[3-(1-Amino-propil)-3-(4-fluoro-fenil)-ciclopentiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
38. Un compuesto según la reivindicación 1, se selecciona del grupo que consiste en

- cis-1-[4-(7-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,4-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-4-(5,7-dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
 5 cis-1-[1-(3,4-Difluoro-fenil)-4-(7-fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[4-(7-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[4-(5-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[4-(7-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[4-(5,7-Dimetil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
 10 cis-1-[4-(7-Fluoro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[4-(5-Cloro-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[4-(7-Fluoro-5-metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[4-(7-Bromo-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
 cis-1-[4-(7-Metil-isoquinolin-6-iloxi)-1-fenil-ciclohexil]-propilamina,
 15 cis-6-[4-(1-Amino-propil)-4-fenil-ciclohexiloxi]-7-cloro-isoquinolin-1-ilamina,
 [4-(1-Amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina, y
 1-Amino-[4-(1-amino-propil)-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-isoquinolin-6-il-amina,
 y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
39. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- 20 6-[4-(1-Amino-1-fenil-etil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-{4-[Amino-(4-metoxi-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-{4-[Amino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(Amino-p-tolil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, o
 6-[4-(Amino-fenil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 25 y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
40. Un compuesto según la reivindicación 1, se selecciona del grupo que consiste en
- 6-{4-[1-Amino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-{4-[1-Amino-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-{4-[1-Amino-1-ciclopentil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 30 6-{4-[1-Amino-1-etil-propil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-{4-[1-Amino-1-ciclopropil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-{4-[1-Amino-1-n-propil-etil]-ciclohexiloxi}-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 6-[4-(1-Amino-propil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona, y
 6-[4-(Amino-ciclopropil-metil)-ciclohexiloxi]-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
 35 y sus formas estereoisoméricas y/o tautoméricas y/o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
41. Un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una de las reivindicaciones 1 a 41, para uso como un medicamento.

42. Un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una de las reivindicaciones 1 a 40, para uso en el tratamiento y/o prevención de la hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, insuficiencia venosa periférica oclusiva (PAOD), cardiopatía isquémica, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), pulmón fibroide, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, riñón fibroide, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome disneico del adulto, trastornos trombóticos, apoplejía, vasoespasma cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, nacimiento prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes, síndrome metabólico, restenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunitarias, SIDA, osteopatía, infección del tubo digestivo con bacterias, septicemia, o desarrollo y progresión de cánceres.
43. Un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una de las reivindicaciones 1 a 40, para uso para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hígado fibroide, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), vasoespasma cerebral, dolor, lesión de la médula espinal, disfunción eréctil, restenosis de los vasos sanguíneos, o desarrollo y progresión de cáncer.
44. Un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una de las reivindicaciones 1 a 40, para uso en enfoques curativos asociados con el tratamiento con células madre o células madre pluripotentes inducidas, para la mejora del reconocimiento o en el tratamiento o prevención de depresión, epilepsia, corazón fibroide, necrosis papilar renal, disfunción tubulo-intersticial, esclerosis múltiple, estenosis de vasos, o trastornos lipídicos.
45. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una de las reivindicaciones 1 a 40, excipientes y vehículos farmacéuticamente tolerados y, en caso apropiado, aditivos adicionales y/u otros ingredientes activos.