



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 511**

51 Int. Cl.:
C07D 217/22 (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07856889 .6**
96 Fecha de presentación : **19.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2125744**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54

Título: **Derivados de isoquinolona e isoquinolinona sustituidos con cicloalquilamina.**

30

Prioridad: **27.12.2006 EP 06026895**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.09.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.09.2011

73

Titular/es: **SANOFI**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72

Inventor/es: **Plettenburg, Oliver;**
Hofmeister, Armin;
Goerlitzer, Jochen y
Löhn, Matthias

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 511 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoquinolona e isoquinolinona sustituidos con cicloalquilamina

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

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

Se sabe que la quinasa Rho está implicada en la vasoconstricción, incluyendo el desarrollo del tono miogénico y la hipercontractilidad del músculo liso (Gokina et al. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-8), la contracción del músculo liso bronquial (Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200), el asma (Setoguchi et al. Br J Pharmacol. 2001, 132, 111-8; Nakahara, et al. Eur J 2000, 389, 103) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-7), hipertensión, hipertensión pulmonar (Fukumoto et al. Heart, 91, 391-2, 2005, Mukai et al. Nature 1997, 389, 990-4) e hipertensión ocular y regulación de la presión intraocular (Honjo et al. Invest. Oftalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), disfunción endotelial (Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249), angina (Masumoto et al. Circ 2002, 105, 1545-47, Shimokawa et al. JCP, 2002, 40, 751-761), nefropatía, incluyendo nefropatías inducidas por hipertensión, no inducidas por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal y enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD) (Wakino et al. Drug News Perspect. 2005, 18, 639-43), infarto de miocardio (Demiryurek et al. Eur J Pharmacol. 2005, 527, 129-40, Hattori et al. Circulation, 2004, 109, 2234-9), hipertrofia e insuficiencia cardíaca (Yamakawa, et al. Hypertension 2000, 35, 313-318, Liao et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2006, 290, C661-8, Kishi et al. Circ 2005, 111, 2741-2747), enfermedad cardíaca coronaria, aterosclerosis, reestenosis (Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254, Retzer, et al. FEBS Lett 2000, 466, 70; Negoro, et al. Biochem Biophys Res Commun 1999, 262, 211), diabetes, complicaciones diabéticas, utilización de la glucosa y síndrome metabólico (Sandu, et al. Diabetes 2000, 49, 2178, Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-29), disfunción sexual, por ejemplo, disfunción eréctil del pene (Chitale et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), retinopatía, inflamación, enfermedades inmunes, SIDA, osteoporosis, disfunciones endocrinas, por ejemplo hiperaldosteronismo, trastornos del sistema nervioso central tales como degeneración neuronal y lesión de la médula espinal (Hara, et al. J Neurosurg 2000, 93, 94), isquemia cerebral (Uehata, et al. Nature 1997, 389, 990; Satoh et al. Life Sci. 2001, 69, 1441-53; Hitomi, et al. Life Sci 2000, 67, 1929; Yamamoto, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2000, 35, 203-11), vasoespasmo cerebral (Sato, et al. Circ Res 2000, 87, 195; Kim, et al. Neurosurgery 2000, 46, 440), dolor, por ejemplo, dolor neuropático (Tatsumi, et al. Neuroscience 2005, 131, 491; Inoue, et al. Nature medicine 2004, 10, 712), infección del tracto digestivo con bacterias (documento WO 98/06433), desarrollo y progresión de cáncer, neoplasia donde se ha demostrado que la inhibición de la Rho quinasa inhibe el crecimiento de células tumorales y la metástasis (Itoh, et al. Nature Medicine 1999, 5, 221; Somlyo, et al. Res Commun 2000, 269, 652), angiogénesis (Uchida, et al. Biochem Biophys Res 2000, 269, 633-40; Gingras, et al. Biochem J 2000, 348, 273), proliferación y motilidad de células del músculo liso vascular (Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327), proliferación de células endoteliales, retracción y motilidad de células endoteliales (Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), formación de fibras de tensión (Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806), trastornos trombóticos (Kikkawa, et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672; Klages, et al. J Cell Biol 1999, 144, 745; Retzer, et al. Cell Signal 2000, 12, 645) y agregación de leucocitos (Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-8; Sanchez-Madrid, et al. J Immunol. 2003, 171, 1023-34, Sanchez-Madrid, et al. J Immunol. 2002, 168, 400-10) y resorción ósea (Chellaiyah, et al. J Biol Chem. 2003, 278, 29086-97), activación del sistema de transporte de intercambio de Na/H (Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-8), enfermedad de Alzheimer (Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217), activación de aducina (Fukata et al. J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548) y en la señalización de SREB (elemento de unión de respuesta a esterol) y sus efectos sobre el metabolismo de los lípidos (Lin et al. Circ. Res., 92, 1296-304, 2003).

Por lo tanto, un compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la quinasa Rho y/o sobre la fosforilación mediada por la quinasa Rho de la fosfatasa de miosina de cadena ligera es útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares en las que está implicada la quinasa Rho como causa primaria o secundaria de la enfermedad, tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía y glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, incluyendo nefropatía inducida por hipertensión, no inducida por hipertensión y nefropatías diabéticas, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar

obstruktiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos tromboticos, accidente cerebrovascular, vasoespasma 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, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía tal como osteoporosis, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis, desarrollo y progresión de cánceres, por ejemplo cánceres de mama, colon, próstata, ovario, cerebro y pulmón, y sus metástasis.

El documento WO 01/64238 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 quinasa Rho fasudil que lleva un grupo éter o éster en la posición 1 del anillo de isoquinolina.

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

El documento JP 10087629 A describe derivados de isoquinolina útiles para el tratamiento de enfermedades 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.

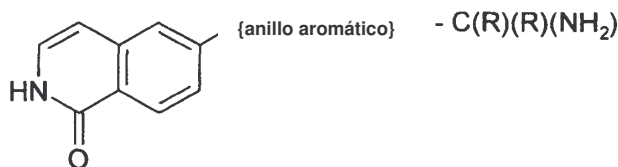
Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) describen la 6-benciloxi-isoquinolina para el tratamiento de infecciones provocadas por Helicobacter pylori.

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-CH₂, en donde Z puede ser O, R₁ es hidrógeno o alquilo, Ar I puede ser entre otros una isoquinolona opcionalmente sustituida y Ar II puede ser entre otros un sistema heterocíclico saturado monocíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

El documento WO 2005/030791 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardiacas, apoplejía, insuficiencia cardiaca congestiva, etc., derivados de isoquinolona que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CR^pR^1)_pOR^{43}$ en donde p puede ser cero y R⁴³ es, por ejemplo, un resto cicloalquilo (C^3-C^{10}) opcionalmente sustituido con $NR^{51}R^{52}$, donde R⁵¹ y R⁵² pueden ser hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) etc.; o R⁴³ es un grupo R81 definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.

El documento WO 2005/030130 (Merck & Co.) describe genéricamente como inhibidores de los canales de potasio para el tratamiento de arritmias cardiacas, apoplejía, insuficiencia cardiaca congestiva etc., derivados de isoquinolina que pueden estar sustituidos con hidroxilo en la posición 1 y que están opcionalmente sustituidos en la posición 6 con un grupo $(CR^pR^1)_pOR^{43}$ en donde p puede ser cero y R⁴³ es, por ejemplo, un resto cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con $NR^{51}R^{52}$, en donde R⁵¹ y R⁵² pueden ser hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), etc.; o R⁴³ es un grupo R81 definido como un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 4-6 miembros con 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos; y que están sustituidos con un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido directamente en la posición 4.

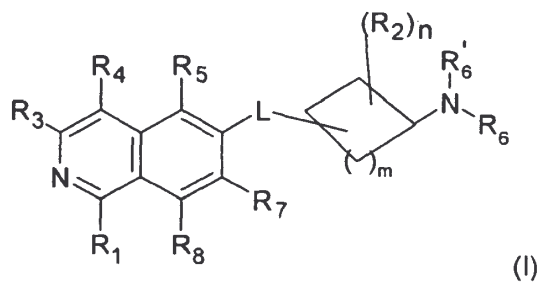
El documento WO 03/053330 (Ube) describe genéricamente derivados de isoquinolona de la fórmula



como inhibidores de la Rho quinasa.

El documento WO 2008/020081 A1 describe derivados de isoquinolinamina e isoquinolona como inhibidores de Rho-quinasa que están sustituidos entre otros en la posición seis con un grupo -X-cicloalquilo (C_4-C_7)-(CH₂)_n-NR₄R₅ en donde X es O, S o NH, n es 0 o 1, R₄ es H o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido y R₅ es H o alquilo (C_1-C_4).

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



en el que

R₁ es H, OH o NH₂;

R₂ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆);

5 R₃ es

H,

halógeno,

alquilo(C₁-C₆);

alquilen(C₁-C₆)-R',

10 OH,

O-R''

NH₂,

NHR'',

NR''R'' o

15 NH-C(O)-R'',

R₄ es

H,

halógeno,

hidroxi,

20 CN,

alquilo(C₁-C₆);

R',

alquilen(C₁-C₆)-R';

R₅ es

25 H,

halógeno,

CN,

NO₂,

alquilo(C₁-C₆);

30 alqueno(C₂-C₆),

R',

- alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),
 alquilenileno (C₂-C₆)-arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 CH(OH)-alquilo(C₁-C₆),
- 5 NH₂,
 NH-R',
 NH-SO₂H,
 NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆),
 NH-SO₂-R',
- 10 NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆),
 NH-C(O)-R',
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
 C(O)OH, o
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆);
- 15 R₆ y R₆' son independientemente entre sí
 H,
 R',
 alquilo(C₁-C₈),
 alquilenileno(C₁-C₆)-R',
- 20 alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),
 alquilenileno(C₁-C₆)-O-R',
 alquilenileno(C₁-C₆)-CH[R']₂,
 C(O)-alquilenileno(C₁-C₆)-R',
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH₂,
- 25 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
- 30 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)OR',
 C(O)-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)R',
 C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
- 35 C(O)NHR',
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]R',

C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',

C(O)O-alquilen(C₁-C₆)-R',

o R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀);

5 R₇ es

H,

halógeno,

CN,

NO₂,

10 alquilo(C₁-C₆);

O-alquilo(C₁-C₆),

alqueno(C₂-C₆),

R',

alqueno(C₂-C₆)-arilo (C₆-C₁₀),

15 alquilen(C₁-C₆)-R',

CH(OH)-alquilo(C₁-C₆),

NH₂,

NH-R',

NH-SO₂H,

20 NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆),

NH-SO₂-R',

SO₂-NH₂,

SO₂-NHR',

NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆),

25 NH-C(O)-R',

C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

C(O)OH, o

C(O)O-alquilo(C₁-C₆);

R₈ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆);

30 n es 1, 2, 3 ó 4;

m es 1, 2, 3, 4 ó 5, y

L es NH(CH₂)_p, N-alquilo(C₁-C₆)-(CH₂)_p;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

en el que

35 R' es

cicloalquilo(C₃-C₈),

- heterociclilo (C₅-C₁₀),
 arilo (C₆-C₁₀); y
 R" es
 cicloalquilo(C₃-C₈),
- 5 heterociclilo (C₅-C₁₀),
 arilo (C₆-C₁₀);
 alquilo(C₁-C₆);
 alquilen(C₁-C₆)-R',
 alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),
- 10 alquilen(C₁-C₆)-O-R', o
 alquilen(C₁-C₆)-NR_xR_y; y
 en el que R_x y R_y son independientemente entre sí
 alquilo(C₁-C₆);
 heterociclilo (C₅-C₁₀),
- 15 arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₄)-NH-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen(C₁-C₄)-NH[alquilo(C₁-C₆)]₂,
- 20 alquilen(C₁-C₄)-N[arilo(C₆-C₁₀)]₂, o
 alquilen(C₁-C₄)-N[heterociclilo (C₅-C₁₀)]₂;
 en la que en los restos R₄, R₅, R₆, R₆', R₇ y R₈, el alquilo, alquilen o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;
- 25 donde en los restos R₂ a R₈, los grupos alquilo o alquilen pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno;
- en donde los restos R₃ a R₈ arilo(C₆-C₁₀) y heterociclilo(C₅-C₁₀) están sin sustituir o sustituidos una o más veces con grupos adecuados seleccionados 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)-OH, alquilen(C₁-C₆)-NH₂, 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,
- 35 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-heterociclilo(C₅-C₁₀), 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),
- 40 O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), heterociclilo(C₅-C₁₀),

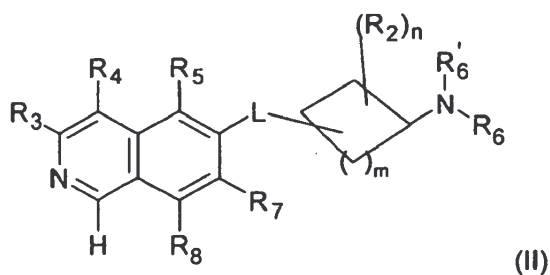
5 alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), o O-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), en donde el arilo(C₆-C₁₀) o heterociclilo(C₅-C₁₀) puede estar sustituido de una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), 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), u O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀);

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

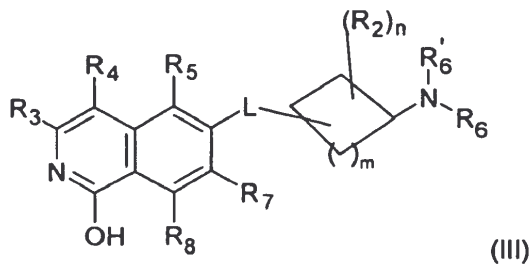
y en los que los sustituyentes arilo o heterociclilo de los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) no pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo que contenga arilo o heterociclilo;

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

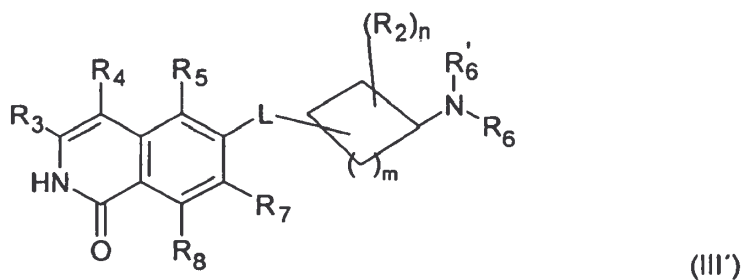
En una realización de la presente invención, R₁ es H y el compuesto se caracteriza por la fórmula (II)



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

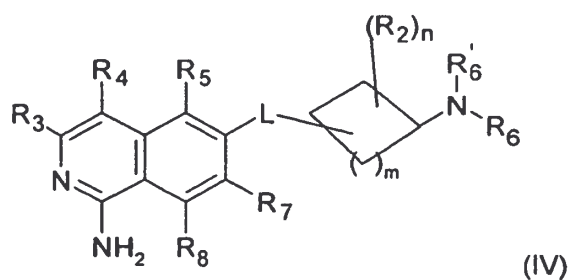


15 El derivado de isoquinolina de fórmula (I), en la que R₁ es OH, incluye el derivado tautomérico de 1-isoquinolona correspondiente que se caracteriza por la fórmula (III')



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

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



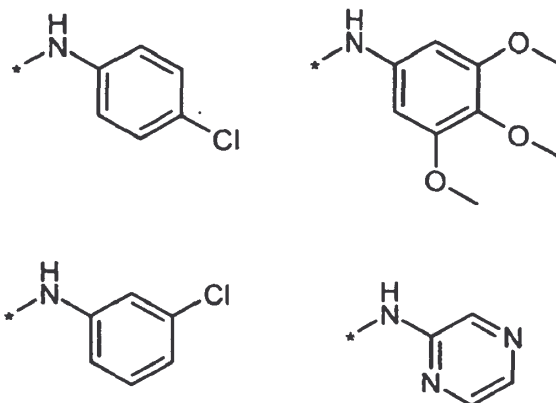
Las siguientes realizaciones se refieren a los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (III') y (IV).

R₁ es preferiblemente H u OH;

- 5 R₃ es preferentemente H, halógeno, alquileo(C₁-C₄)-R', O-R" o NHR". Más preferido, R₃ es H o NHR". Lo más preferiblemente, R₃ es H, NH-heterociclilo (C₅-C₆) o NH-fenilo, de forma especialmente preferida es H, NH-heteroarilo (C₅-C₆) que contiene uno o más átomos de N o NH-fenilo.

Más especial y preferiblemente, R₃ es H.

Son ejemplos de sustituyentes R₃



- 10 Preferiblemente, R₄ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆). Más preferiblemente, R₄ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₄). Lo más preferiblemente, R₄ es H.

- 15 Preferiblemente, R₅ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), R', NH-arilo(C₆-C₁₀) o alquileo(C₁-C₆)-R'. Más preferiblemente, R₅ es H, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), R', NH-arilo(C₆-C₁₀) o alquileo(C₁-C₆)-R'. Lo más preferiblemente, R₅ es H, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), arilo(C₆-C₁₀), NH-arilo(C₆-C₁₀), alquil(C₁-C₂)-arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₅-C₁₀). De forma especialmente preferida, R₅ es H, halógeno, fenilo, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₅-C₆). De forma más especialmente preferida, R₅ es H, halógeno, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo.

- 20 Ejemplos de R₅ son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo, nitrilo, nitro, (p-metoxi)-fenilo, N-anilina, bencilo, 2-propenilo, s-butenilo, ciclopropilo, tetrazol, amino, 4-metoxi-anilina o N-acetilo, preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo. Más preferido, R₅ es H, halógeno, metilo o etilo, lo más preferido R₅ es H.

Preferiblemente, R₆ y R₆' son independientemente entre sí

H, alquilo(C₁-C₆), R', alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),

- 25 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₄)-C(O)-heterociclilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-C(O)-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)R' C(O)alquilo(C₁-C₆), C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, o C(O)alquilen(C₁-C₆)-R', o

R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).

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

5 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-heterociclilo (C₅-C₁₀), C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀) o C(O)-alquilen(C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), o R₆ y R₆' , junto con el átomo de N al que están unidos forma un grupo heterociclilo(C₅-C₁₀).

En una realización más preferida, R₆ es H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈) o alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈), y

10 R₆' es H, alquilo(C₁-C₆), heterociclilo(C₅-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₈), arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-heterociclilo(C₅-C₁₀), C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀) o C(O)-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), o R₆ y R₆' , junto con el átomo de N al que están unidos forma un grupo heterociclilo(C₅-C₁₀).

15 En una realización adicional más preferida, R₆ es H, alquilo(C₁-C₆) y R₆' es

H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), arilo(C₆-C₁₀), heterociclilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈), alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), alquilen(C₁-C₄)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)alquilo(C₁-C₆), C(O)alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), o

20 R₆ y R₆' , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).

En una realización aún más preferida, R₆ es H, alquilo(C₁-C₆) y R₆' es

H,

alquilo(C₁-C₆),

cicloalquilo(C₃-C₈),

25 alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈);

alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄);

alquilen(C₁-C₄)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂;

alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), o

alquilen(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀);

30 C(O)-alquilo(C₁-C₄);

C(O)-alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀);

o R₆ y R₆' , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₆).

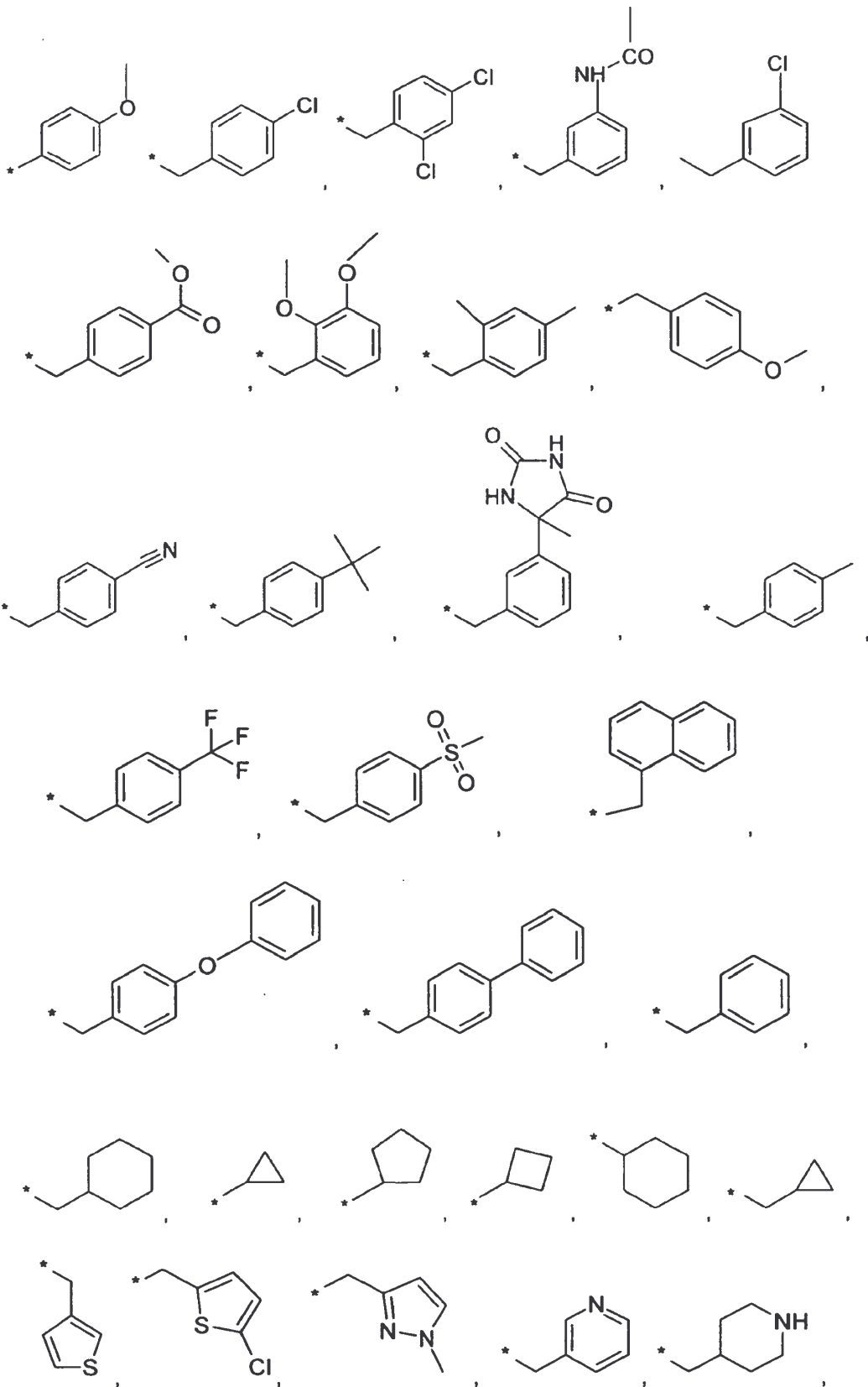
Preferiblemente, el grupo heterociclilo formado es morfolino, piperidino, pirrolidino o piperazino. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo es morfolino o piperazino.

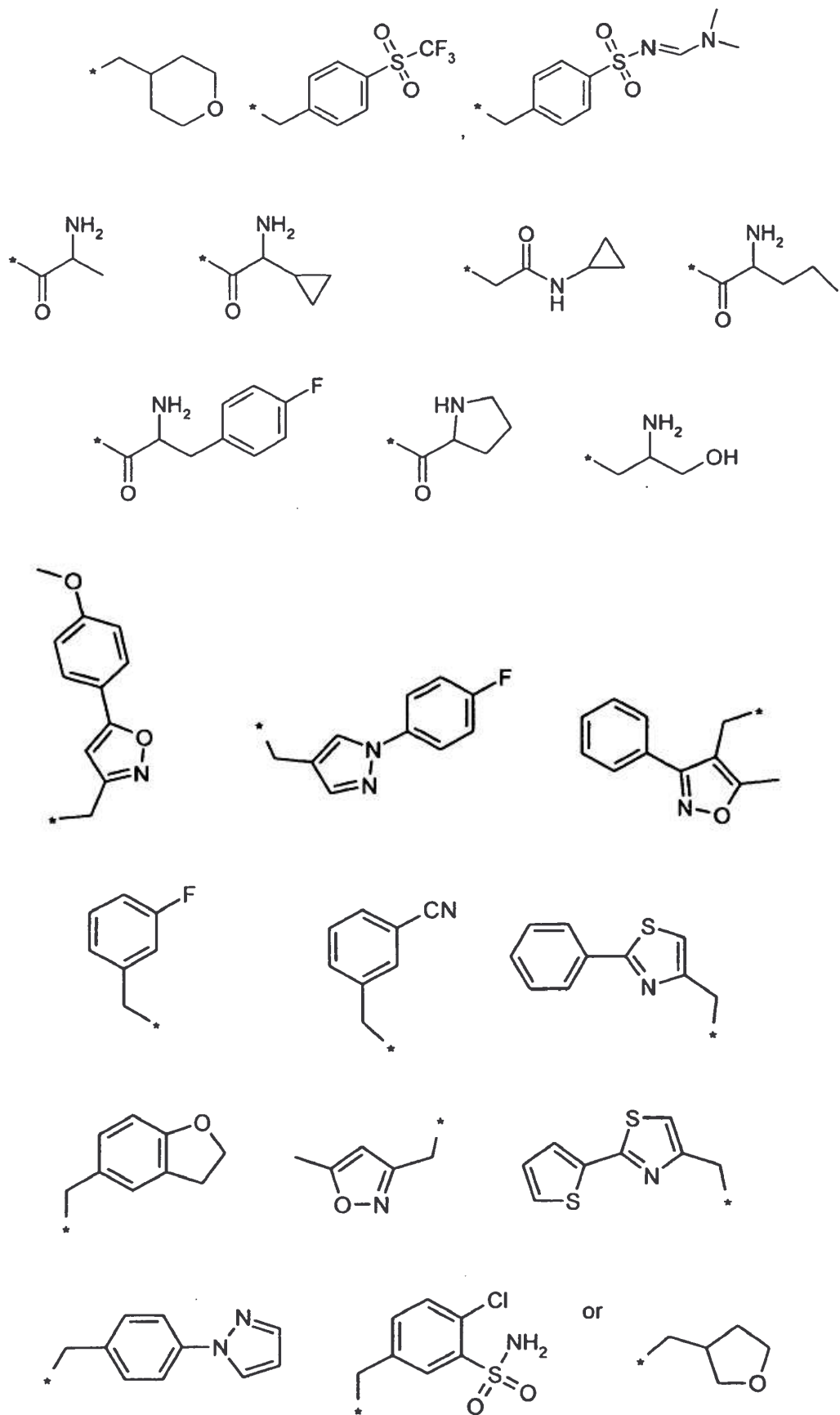
35 En una realización más preferida, R₆ es H, alquilo(C₁-C₆) y R₆' es H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₈),

En una realización adicional aún más preferida, R₆ es H y R₆' es H, preferiblemente alquilo(C₁-C₆) sin sustituir, o preferiblemente cicloalquilo(C₃-C₈) sin sustituir. Especialmente preferido, R₆ y R₆' son H.

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

40





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

- 5 Preferiblemente, R_7 es H, halógeno, CN, alquilo(C_1-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), R' o alquileo(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_8). Más preferiblemente, R_7 es H, halógeno, CN, alquilo(C_1-C_4), O-alquilo(C_1-C_4), alqueno (C_1-C_4), fenilo, ciclopropilo o heteroarilo (C_5-C_6). Más preferiblemente, R_7 es H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, fenilo, nitrilo, ciclopropilo, tienilo o vinilo, de forma aún más especialmente preferida, R_7 es H, flúor, cloro, metilo o metoxi. De forma más particularmente preferida, R_7 es H.

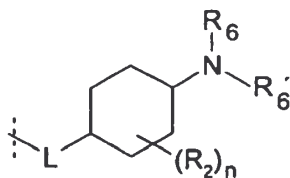
R_8 es preferiblemente H, halógeno o alquilo(C_1-C_4). Más preferiblemente, R_8 es H, Cl, F, metilo o etilo. Lo más preferiblemente, R_8 es H.

- 10 Preferiblemente, R_2 es H, halógeno o alquilo(C_1-C_4). Preferiblemente, R_2 es H o alquilo(C_1-C_2). Más preferiblemente, R_2 es H, metilo o etilo. Lo más preferiblemente, R_2 es H. R_2 pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono del anillo incluyendo la posición en la que está unido el grupo enlazador L.

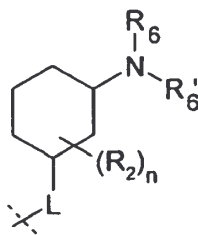
Preferiblemente, n es 1, 2 ó 3. Más preferiblemente, n es 1 ó 2. Lo más preferiblemente, n es 1.

Preferiblemente m es 2, 3 ó 4. Más preferiblemente, m es 3. En una realización adicional, m es 1, 2, 4 ó 5.

- 15 El grupo conector L puede estar unido al anillo en cualquier posición mediante un átomo de carbono del anillo. En una realización preferida, m es 3 y L está unido a la posición 4 del anillo aminociclohexano



o L está unido a la posición 3 del anillo aminociclohexano



en todas sus formas estereoquímicas.

- 20 En una realización especialmente preferida, L está unido a la posición 4 del anillo aminociclohexano.

En una realización adicional de L, L es $NH(CH_2)_p$ o N-alquilo(C_1-C_6)- $(CH_2)_p$. Un N-alquilo(C_1-C_6) preferido es N-alquilo(C_1-C_4), más preferiblemente metilo o etilo siendo metilo más preferido. Incluso más preferido L es $NH(CH_2)_p$. Un N-alquilo(C_1-C_6) preferido es N-alquilo(C_1-C_4), más preferiblemente NCH_3 o NCH_2CH_3 siendo NCH_3 más preferido. L más preferido es NH.

- 25 Preferiblemente p es 0, 1, 2 ó 3, más preferiblemente 0 ó 1, prefiriéndose aún más 0.

Más preferiblemente, m es 3 y L es NH y está unido a la posición 4 del anillo de aminociclohexano.

- 30 En los restos R_2 a R_8 , un grupo alquilo o alquileo puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno. Preferiblemente, el grupo alquilo o alquileo está sustituido de una a tres veces con un halógeno seleccionado entre cloro o bromo pero puede estar sustituido una o más veces con flúor, por ejemplo, estar perfluorado. Preferiblemente, el halógeno es flúor. Más preferiblemente, un grupo alquilo o alquileo no está halogenado.

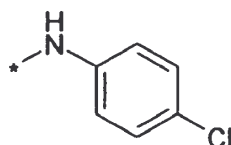
En los restos R_4 , R_5 , R_6 , R_6' , R_7 y R_8 , el grupo alquilo, alquileo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con un grupo seleccionado independientemente de OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ o $CON(CH_3)_2$.

- 35 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 alquileo o cicloalquilo está sin sustituir. Más preferiblemente, un alquilo, alquileo o cicloalquilo está sin sustituir. Preferiblemente, los grupos alquilo, alquileo o cicloalquilo de R_4 ,

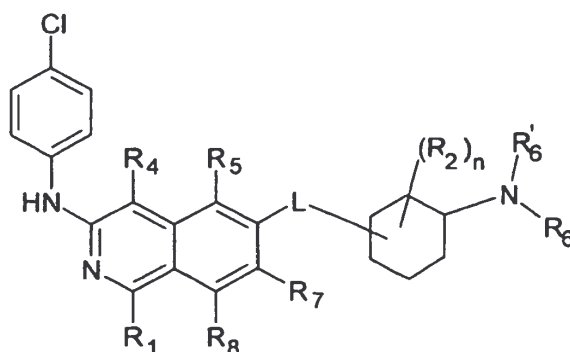
R₅, R₇ y R₈ están sin sustituir. En una realización más, los grupos alquilo, alquileo o cicloalquilo de R₄, R₅, R₆, R₆['], R₇ y R₈ están sin sustituir.

5 En las realizaciones preferidas de la presente invención uno o más o todos los grupos contenidos en los compuestos de fórmula (I) pueden tener, independientemente entre sí, cualquiera de las definiciones preferidas, más preferidas o las más preferidas de los grupos especificados anteriormente o cualquiera o alguna 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. Además, 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 proporciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 El término "*" en los sustituyentes ejemplificados *vide supra* marca el punto en el que está unido el sustituyente, lo que significa, por ejemplo, para un sustituyente R₃



y m es 3, un compuesto de la fórmula



- 15 Una realización preferida es un compuesto de la fórmula (I) en la que
- R₁ es H u OH
- R₂ es hidrógeno, halógeno o alquilo(C₁-C₆);
- R₃ es H, halógeno, alquilen(C₁-C₄)-R', O-R'' o NHR'';
- 20 R₄ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆);
- R₅ es H, alquilo(C₁-C₆), halógeno CN, alqueno(C₂-C₆), arilo(C₆-C₁₀), NH-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), heterociclilo(C₅-C₁₀), o alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀);
- 25 R₆ y R₆['] son independientemente entre sí H, R', alquilo(C₁-C₈), alquilen(C₁-C₆)-R', alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-O-R', alquilen(C₁-C₆)-CH[R']₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R', alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂, alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[R']₂, C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)alquilo(C₁-C₆), C(O)cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)heterociclilo(C₅-C₁₀), C(O)NH-alquilo(C₁-C₆), C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
- C(O)alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), C(O)alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),
- 30 o R₆ y R₆['], junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₆).
- R₇ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆) o R';
- R₈ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆);

m es 2, 3 ó 4;

n es 1, 2 ó 3, y

L es NH(CH₂)_p o N-alquilo(C₁-C₆)-(CH₂)_p; y

p es 0, 1 ó 2;

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

Una realización preferida adicional es un compuesto de la fórmula (I) en la que

R₁ es H u OH;

R₂ es H o alquilo(C₁-C₄);

R₃ es H, halógeno o NHR", en el que R" se define como más arriba;

10 R₄ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₄);

R₅ es H, alquilo(C₁-C₆), halógeno, alqueno (C₂-C₄), arilo (C₆-C₁₀), alqueno(C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀) o heterociclilo (C₅-C₁₀);

15 R₆ y R₆' son independientemente entre sí H, cicloalquilo(C₃-C₈), alquilo(C₁-C₈), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₃)-R'; C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)-heterociclilo(C₅-C₁₀), C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), C(O)-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀) o C(O)-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀);

R₇ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o R';

R₈ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆);

m es 2, 3 ó 4;

20 n es 1, 2 ó 3; y

L es NH(CH₂)_p,

p es 0 ó 1;

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

Una realización especialmente preferida es un compuesto de la fórmula (I) en la que

25 R₁ es H u OH;

R₂ es H o alquilo(C₁-C₄);

R₃ es H, NH-heteroarilo (C₅-C₆) o NH-fenilo;

R₄ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₄);

R₅ es H, alquilo(C₁-C₄), halógeno, alqueno (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₀), alquil(C₁-C₂)-arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₆);

30 R₆ es H, cicloalquilo(C₃-C₆) o alquilo(C₁-C₄);

R₆' es H, cicloalquilo(C₃-C₈), alquilo(C₁-C₈), alquilen(C₁-C₃)-R', C(O)O-alquilo(C₁-C₆), C(O)-alquilo(C₁-C₆), C(O)-cicloalquilo(C₃-C₆), C(O)-heterociclilo(C₅-C₆), C(O)-alquilen(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆), C(O)-alquilen(C₁-C₃)-heterociclilo(C₅-C₆) o C(O)-alquilen(C₁-C₃)-fenilo;

R₇ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), alqueno (C₁-C₄), fenilo, ciclopropilo o heteroarilo (C₅-C₆);

35 R₈ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₄);

m es 3;

n es 1; y

L es NH;

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

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado independientemente entre el grupo de

26. Éster terc-butílico del ácido [4-(isoquinolin-6-ilamino)-ciclohexil]-carbámico,
35. N-Isoquinolin-6-il-ciclohexano-1,4-diamina,
- 5 36. 6-trans-(4-Amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
37. 6-cis-(4-Amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
38. 6-cis-(4-Amino-ciclohexil-amino)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
39. 6-trans-(4-Amino-ciclohexil-amino)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,
40. 6-cis-(2-Amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
- 10 43. 6-trans-(2-Amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
44. 6-cis-(4-dietil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
45. 6-cis-(4-etil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
46. 6-cis-(4-dipropil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
47. 6-cis-(4-propil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
- 15 48. 6-cis-(4-bencil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
49. 6-cis-(4-isopropil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
50. 6-cis-[4-(3-cloro-bencil-amino)-ciclohexil-amino]-2H-isoquinolin-1-ona,
51. 6-cis-[4-(4-cloro-bencil-amino)-ciclohexil-amino]-2H-isoquinolin-1-ona,
52. 6-cis-[4-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-ciclohexil-amino]-2H-isoquinolin-1-ona,
- 20 53. 6-cis-(4-ciclopropil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
54. 6-cis-(4-diciclopropil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
55. 7-cloro-6-cis-(4-isopropil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
56. 7-cloro-6-cis-(4-dietil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,
57. 7-cloro-6-trans-(4-isopropil-amino-ciclohexil-amino)-2H-isoquinolin-1-ona,

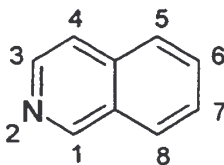
25 **Ejemplos de referencia:**

61. cis-4-(7-cloro-isoquinolin-6-ilsulfanil)-ciclohexilamina,
62. cis-4-(7-bromo-isoquinolin-6-ilsulfanil)-ciclohexilamina, o
64. 6-cis-(4-amino-ciclohexilsulfanil)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona,

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

30 Como en cualquier realización de la invención, en las realizaciones precedentes que contienen definiciones preferidas, más preferidas y lo más preferidas o de ejemplo de compuestos de acuerdo con la invención, uno o más o todos los grupos pueden tener cualquiera de sus definiciones preferidas, más preferidas y lo más preferidas especificadas anteriormente o cualquiera o alguna de la denotaciones específicas que se incluyen en sus definiciones y se han especificado anteriormente.

35 El patrón de sustitución de isoquinolina se numera de acuerdo con las reglas de la IUPAC:



Todas las referencias a “compuesto(s) de fórmula (I)” en lo sucesivo se refieren a compuesto(s) de la fórmula (I), (II) (III), (III') 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 en este documento.

- 5
- La expresión 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 (17ª 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 hidrocloruros, 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 alcalinotérreos o sales de amonio opcionalmente sustituido, con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoholatos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trimetanol o aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen grupos básicos, también pueden prepararse sales de adición de ácidos estables con ácidos fuertes. Son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención 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.
- 10
- 15
- 20
- 25
- Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al ámbito de esta invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para el uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in vitro.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en forma de sus formas estereoisómeras, que incluyen racematos, mezclas racémicas, enantiómeros puros y diastereómeros y mezclas de los mismos.

- 30
- Los compuestos de la invención pueden existir también en diferentes formas polimórficas, por ejemplo, como formas polimórficas amorfas y cristalinas.

Si los radicales o sustituyentes pueden darse 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.

- 35
- Los términos alquilo(C₁-C₂), alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₈) y los sustituyentes alquileo correspondientes se entienden como un resto hidrocarbonado que puede ser lineal, es decir de cadena lineal, o ramificado y que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Esto también se aplica si un grupo alquilo se presenta 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 alcóxicarbonilo o un grupo arilalquilo. Son ejemplos de grupos alquilo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo y 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 – si no se indica otra cosa – pueden estar halogenados una o más veces, por ejemplo, los grupos alquilo pueden estar fluorados, por ejemplo, perfluorados. Ejemplos de grupos alquilo halogenados son CF₃ y CH₂CF₃, OCF₃, SCF₃ o -O-(CF₂)₂-O-.
- 40

- 45
- Son grupos alqueno, 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.

Son grupos alquino, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo.

El término halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos cicloalquilo(C₃-C₈) son grupos alquilo cíclicos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclooctilo, que también pueden estar sustituidos

y/o contener 1 ó 2 dobles enlaces (grupos cicloalquilo insaturados) de tal forma que, por ejemplo, los grupos ciclopentenilo o ciclohexenilo pueden estar unidos mediante cualquier átomo de carbono.

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

10 Un grupo heterociclilo (C_5-C_{10}) se refiere a un sistema de anillos mono- o bicíclicos en el que uno o más átomos de carbono pueden reemplazarse 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 diferentes heteroátomos. Los restos heterociclilo pueden estar unidos en cualquier posición, por ejemplo, en la posición 1, en la posición 2, en la posición 3, en la posición 4, en la posición 5, en la posición 6, en la posición 7 o en la posición 8. Los grupos heterociclilo (C_5-C_{10}) pueden ser (1) aromáticos [= grupos heteroarilo] o (2) saturados o (3) mixtos aromáticos/saturados.

15 Los grupos heterociclilo (C_5-C_{10}) adecuados incluyen acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzomorfolinilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, furanilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cromen-2-onilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, homomorfolinilo, homopiperazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, prolínilo, pteridinilo, purínilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridonilo, piridooxazoles, pirdoimidazoles, pirdotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. Piridilo se refiere a 2-, 3- y 4-piridilo. Tienilo representa 2- y 3-tienilo. Furilo se refiere a 2- y 3-furilo. También se incluyen los N-óxidos correspondientes de estos compuestos, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- o 4-piridilo.

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

30 Son ejemplos preferidos de restos heterociclilo (C_5-C_{10}) pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, tienilo, benzofurilo, quinolinilo, tetrazolilo y triazolilo. Un heterociclilo (C_5-C_{10}) preferido es heterociclilo (C_5-C_6).

35 Los grupos arilo (C_6-C_{10}) y heterociclilo (C_5-C_{10}) no están sustituidos o, si no se indica lo contrario, están sustituidos una o más veces, preferiblemente de una a tres veces, con grupos adecuados independientemente seleccionados de halógeno, OH, NO_2 , N_3 , CN, C(O)-alquilo(C_1-C_6), C(O)-arilo(C_1-C_6), COOH, COO-alquilo(C_1-C_6), $CONH_2$, CONH-alquilo(C_1-C_6), CON[alquilo(C_1-C_6)]₂, cicloalquilo(C_3-C_8), alquilo(C_1-C_6), alquilen(C_1-C_6)-OH, alquilen(C_1-C_6)- NH_2 , alquilen(C_1-C_6)-NH-alquilo(C_1-C_6), alquilen(C_1-C_6)-N[alquilo(C_1-C_6)]₂, alqueno(C_2-C_6), alquínilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), O-C(O)-alquilo(C_1-C_6), PO_3H_2 , SO_3H , SO_2-NH_2 , SO_2NH -alquilo(C_1-C_6), SO_2N [alquilo(C_1-C_6)]₂, S-alquilo(C_1-C_6); SO-alquilo(C_1-C_6), SO_2 -alquilo(C_1-C_6), $SO_2-N=CH-N$ [alquilo(C_1-C_6)]₂, C(NH)(NH_2), NH_2 , NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]₂, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_6), NH-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), NH- SO_2 -alquilo(C_1-C_6), NH- SO_2 -arilo(C_6-C_{10}), NH- SO_2 -heterociclilo(C_5-C_{10}), N-alquilo(C_1-C_6)-C(O)-alquilo(C_1-C_6), N-alquilo(C_1-C_6)-C(O)O-alquilo(C_1-C_6), N-alquilo(C_1-C_6)-C(O)-NH-alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), heterociclilo(C_5-C_{10}), alquilen(C_1-C_6)-heterociclilo(C_5-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-heterociclilo(C_5-C_{10}), en donde el arilo(C_6-C_{10}) o heterociclilo(C_5-C_{10}) puede estar sustituido de una a 3 veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO_2 , CN, O-alquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo(C_1-C_6), N[alquilo(C_1-C_6)]₂, SO_2CH_3 , COOH, C(O)O-alquilo(C_1-C_6), $CONH_2$, alquilen(C_1-C_6)-O-alquilo(C_1-C_6), alquilen(C_1-C_6)-O-arilo(C_6-C_{10}), O-alquilen(C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{10}); o en los que el arilo (C_6-C_{10}) está sustituido vecinalmente por un grupo O-alquilen(C_1-C_4)-O de modo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno. Los sustituyentes arilo o heterociclilo de los grupos arilo (C_6-C_{10}) y heterociclilo (C_5-C_{10}) no pueden estar sustituidos adicionalmente con un grupo que contiene arilo o heterociclilo.

50 Algunos sustituyentes preferidos para grupos arilo (C_6-C_{10}) son alquilo(C_1-C_4), O-alquilo(C_1-C_4), O-fenilo, fenilo, C(O)O-alquilo(C_1-C_6), C(O)OH, C(O)-alquilo(C_1-C_4), halógeno, NO_2 , SO_2NH_2 , CN, SO_2 -alquilo(C_1-C_4), $SO_2-N=CH-N$ [alquilo(C_1-C_6)]₂, NH- SO_2 -alquilo(C_1-C_4), NH_2 , NH-C(O)-alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_8), alquil(C_1-C_4)-OH, C(O)N[alquilo(C_1-C_4)]₂, CONH-alquilo(C_1-C_6), C(O) NH_2 , N[alquilo(C_1-C_4)]₂, alquilen(C_1-C_4)-arilo (C_6-C_{10}), donde el grupo arilo (C_6-C_{10}) puede estar sustituido adicionalmente de una a tres veces, preferiblemente una vez, con alquilo(C_1-C_4), alquilen(C_1-C_4)-O-alquilo(C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), O-alquil (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{10}), o puede estar sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C_1-C_4)-O, por lo que se forma un anillo de 5-8 miembros junto con los átomos de oxígeno a los que está unido. Los sustituyentes más preferidos para el grupo arilo (C_6-C_{10}) son halógeno, CN, fenilo, O-fenilo, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_4), especialmente NH-C(O)- CH_3 , C(O)-alquilo(C_1-C_4), especialmente C(O)- CH_3 , C(O)-O-alquilo(C_1-C_4), especialmente C(O)- OCH_3 , alquilo(C_1-C_4),

especialmente CH₃ o CF₃, O-alquilo(C₁-C₄), especialmente O-CH₃, 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].

5 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, éstos pueden estar ubicados 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 ó en la posición 3,5. En los grupos fenilo que tienen tres sustituyentes, los sustituyentes pueden estar ubicados 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 ó en la posición 3,4,5.

10 Las declaraciones anteriores en relación a los grupos fenilo se aplican igualmente a grupos divalentes obtenidos a partir de grupos fenilo, es decir, fenileno que puede ser 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno no sustituido o sustituido. Las declaraciones anteriores también se aplican de forma correspondiente al subgrupo arilo en grupos arilalquilenos. Son ejemplos de grupos arilalquilenos, que también pueden no estar sustituidos o estar sustituidos en el subgrupo arilo así como en el subgrupo alquilenos, bencilo, 1-feniletileno, 2-feniletileno, 3-fenilpropileno, 4-fenilbutileno, 1-metil-3-fenil-propileno.

15 Son sustituyentes preferidos para grupos heterociclilo (C₅-C₁₀) alquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), alquilenos(C₁-C₄)-fenilo, halógeno, alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), heterociclilo (C₅-C₁₀), alquilen(C₁-C₄)-N[alquilo(C₁-C₄)]₂ o arilo (C₆-C₁₀), en el que el grupo arilo (C₆-C₁₀) puede estar sustituido adicionalmente con halógeno, alquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₆), O-alquil(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), o puede estar sustituido vecinalmente con un grupo O-alquilen(C₁-C₄)-O de modo que se forma un anillo de 5-8 miembros, junto con los átomos de carbono a los que están unidos los átomos de oxígeno. Los sustituyentes más preferidos para grupos heterociclilo (C₅-C₁₀) son alquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), halógeno o fenilo, en los que el grupo fenilo puede estar sustituido adicionalmente de una a tres veces, preferiblemente una vez, con halógeno, alquilo(C₁-C₄) u O-alquilo(C₁-C₄).

Los sustituyentes generales y preferidos de grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) pueden combinarse con las definiciones generales y preferidas de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₆', R₇, R₈, n, m y L como se ha descrito anteriormente.

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

45 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 de soporte (o vehículos) y/o aditivos (o excipientes) farmacéuticamente aceptables.

50 Los productos farmacéuticos se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, 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 soluciones inyectables o soluciones para infiltración, microcápsulas, implantes o varillas, o por vía percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, soluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo, en forma de aerosoles o pulverizadores nasales.

55 Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan de una manera conocida per se y familiar para los especialistas en la técnica, usándose sustancias de soporte orgánicas e inorgánicas, inertes, farmacéuticamente aceptables y/o aditivos además del compuesto o compuestos de la fórmula (I) y/o de su(s) sale(s) farmacéuticamente aceptables y/o de su(s) profármaco(s). 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. Son sustancias vehículos para cápsulas de gelatina blanda y

supositorios, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Son sustancias vehículos adecuadas para la producción de disoluciones, por ejemplo, disoluciones inyectables, o de emulsiones o jarabes, por ejemplo, agua, disolución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Son vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Normalmente, las preparaciones farmacéuticas contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 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 aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg.

Además de los ingredientes activos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y de sustancias de soporte, las preparaciones farmacéuticas pueden contener uno o más aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, 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 recubrimiento 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 por lo 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.

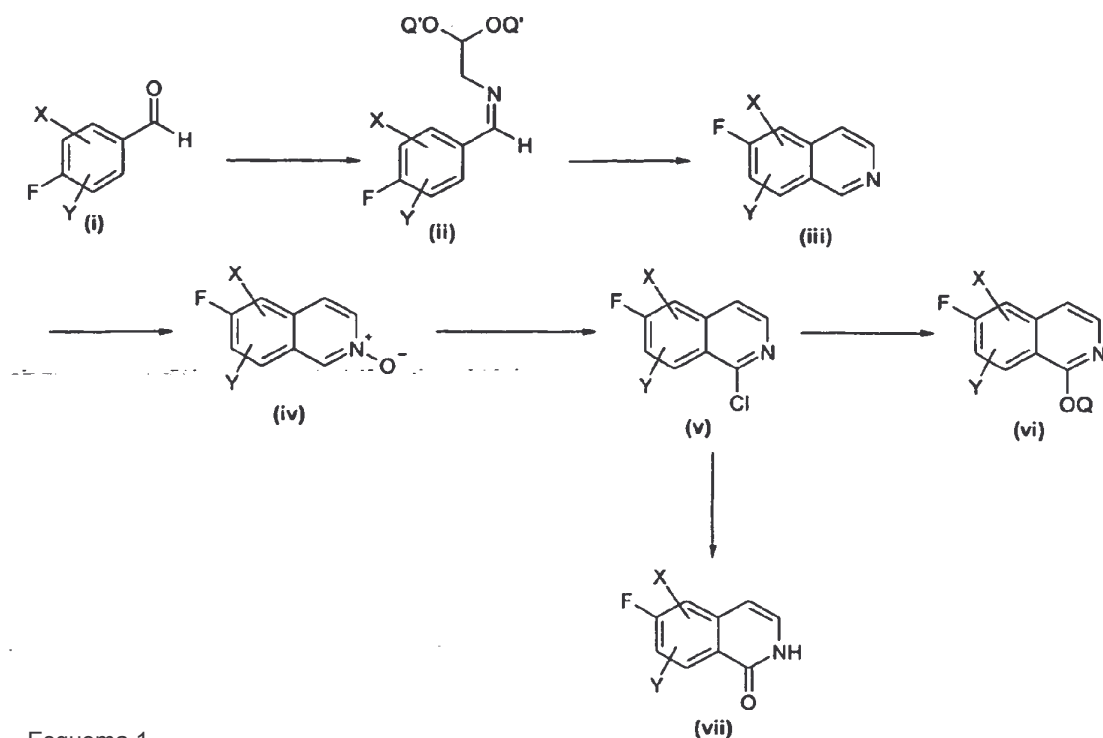
Cuando se utilizan los compuestos de la fórmula (I) la dosis puede variar dentro de límites amplios y, como es habitual y es conocido por el médico, debe ser apropiada para las dolencias individuales en cada caso particular. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a ser tratada, del modo y programa 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 métodos clínicos bien conocidos en la técnica médica. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pesa aproximadamente 75 kg es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias 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 productos 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.

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

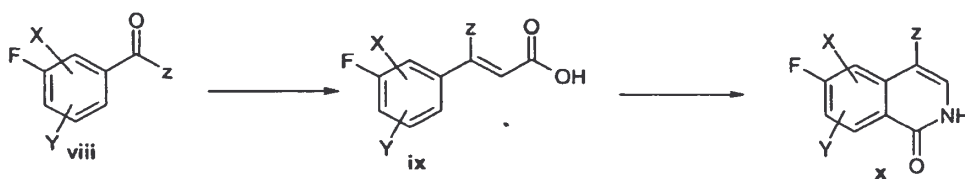
En general, se prepara una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de la fórmula (I) o (I') o un producto intermedio y, si se desea, el producto se purifica a continuación por procesos habituales conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, un compuesto sintetizado se puede purificar utilizando métodos bien conocidos tales como cristalización, cromatografía o cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) u otros métodos de separación basados, por ejemplo, en el tamaño, carga o hidrofobicidad del compuesto. Análogamente, para caracterizar un compuesto de la invención, se pueden utilizar métodos bien conocidos tales como análisis de la secuencia de aminoácidos, RMN, IR y espectrometría de masas (MS).

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



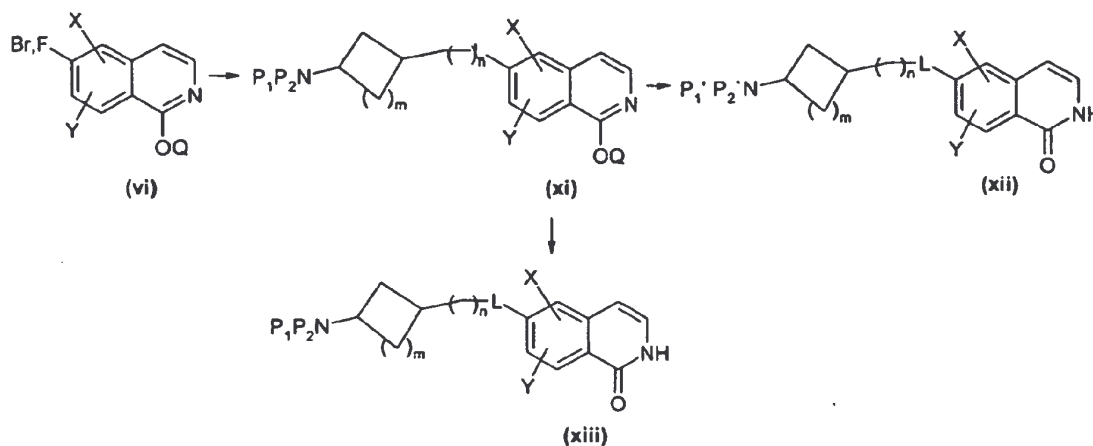
Un aldehído adecuadamente sustituido, por ejemplo sustituido con X o Y que son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxi o haluro unido en una posición adecuada, puede hacerse reaccionar con un compuesto adecuado tal como, por ejemplo, un acetal de aminoacetaldehído en un disolvente tal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

Empleando derivados de bromo adecuados en las secuencias de reacción descritas, pueden obtenerse 6-bromo isoquinolinas o bromo isoquinolonas.



Como alternativa, pueden obtenerse isoquinolinas por reacción de fluorobencenos 3-formilados o acilados (viii), donde z es, por ejemplo, H o alquilo tal como metilo o etilo, con un reactivo tal como trietilfosfona acetato en

5 presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico para dar el éster de ácido cinnámico correspondiente, que posteriormente se escinde por acción de una base adecuada tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio en un disolvente adecuado para liberar el ácido (ix). Después, (ix) puede convertirse en el cloruro de ácido correspondiente por métodos bien conocidos, que puede transferirse en la azida de ácido por reacción con azida sódica en un disolvente adecuado tal como éter, cloroformo o acetona en presencia o no de agua. Después, la azida correspondiente puede convertirse en la isoquinolinona (x) haciéndola reaccionar en un disolvente adecuado tal como difenilmetano o éter difenílico a la temperatura adecuada.



Esquema 3:

10 Las 6-fluoro-isoquinolonas obtenidas anteriormente (o las isoquinolininas correspondientes iii, como alternativa), por ejemplo (vi), pueden hacerse reaccionar con tioles o aminas sustituidas con P_1 / P_2 adecuadas donde P_1 / P_2 son independientemente entre sí, por ejemplo, hidrógeno, alquilo o un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc o ftaloilo en presencia de una base tal como DBU, carbonato de cesio o hidruro sódico, para dar los derivados sustituidos con alquiltio o alquilamino correspondientes (xi). Finalmente, 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 algunos casos protección de isoquinolonas no protegidas sobre el nitrógeno u oxígeno del resto isoquinolona por métodos adecuados, tal como reacción con haluros de alquilo o bencilo adecuadamente sustituidos en presencia de una base.

20 En el caso de sustituciones de amina, la reacción también puede obtenerse haciendo reaccionar un derivado de bromo adecuado con la amina dada, en presencia de un catalizador de paladio como acetato de paladio, un ligando como, p. ej., BINAP y una base como carbonato de cesio. Los productos tales como (xi) obtenidos por este método pueden liberarse después o, si está presente una funcionalidad amino adecuada, hacerse 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, por ejemplo mediante la retirada con ácido 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.

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

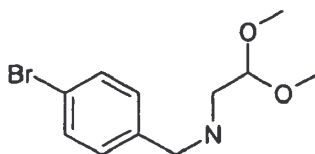
35 Los derivados de isoquinolona tales como (xii) pueden obtenerse como bases libres o como diversas sales tales como, por ejemplo, hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, trifluoroacetatos, sulfatos o fumaratos. Las sales obtenidas pueden convertirse en la base libre correspondiente sometiéndolas a cromatografía 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.

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

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

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

(4-Bromo-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (1)



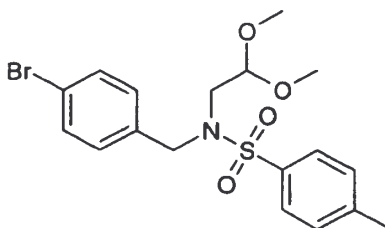
5

Se disolvieron 50 g (270,2 mmol) de 4-bromobenzaldehído en 200 ml tolueno y se añadieron 28,4 g (270,2 mmol) de aminoacetaldehído dimetilacetal. Después de la adición de 5,1 g (27,0 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato, la mezcla de reacción se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x) y H_2O . Las capas acuosas combinadas se extrajeron con tolueno y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se evaporaron. El residuo se disolvió en 200 ml de etanol y se añadieron en pequeñas porciones 5,11 g (135,1 mmol) de borohidruro sódico. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente y de un periodo de reposo de una noche, se añadieron 5,0 ml de ácido acético y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó (2 x) con H_2O . Después del secado con MgSO_4 y la evaporación, se obtuvieron 60,5 g del compuesto del título (producto en bruto), que se usaron sin purificación adicional. $T_R = 0,80$ min (Método C). Masa detectada: 274,1/276,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

15

N-(4-Bromo-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (2)

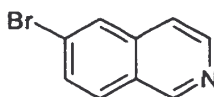


20

Se disolvieron 60,5 g de (4-bromo-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (1, producto en bruto) en 270 ml de diclorometano/piridina (8:1). A 0°C , se añadió una solución de 76,0 g (386,4 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo en 100 ml de diclorometano y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se lavó dos veces con HCl 2 N y con una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó. La cromatografía final sobre gel de sílice (4:1 de heptano/acetato de etilo) dio 59,9 g del compuesto del título. $T_R = 1,82$ min (Método C). Masa detectada: 396,1/398,1 ($\text{M}-\text{OMe}^-$).

25

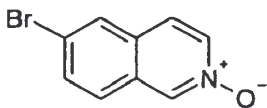
6-Bromo-isoquinolina (3)



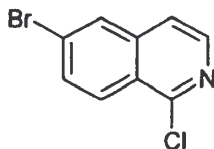
30

A una suspensión agitada mecánicamente de 95,2 g (699,5 mmol) de AlCl_3 en 400 ml de diclorometano se le añadió una solución de 59,9 g (139,8 mmol) de N-(4-Bromo-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (2) en 400 ml de diclorometano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de un periodo de reposo de una noche, la mezcla de reacción se vertió en hielo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las soluciones de diclorometano combinadas se lavaron con NaOH 1 N (2 x) y con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x). Después del secado con MgSO_4 y la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de heptano/acetato de etilo) para producir 17,5 g del compuesto del título. $T_R = 0,68$ min (Método C). Masa detectada: 208,1/210,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

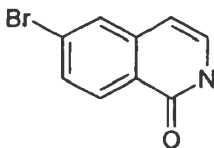
35

2-Óxido de 6-bromo-isoquinolina (4)

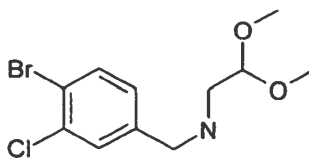
5 A una solución de 51,0 g (245,1 mmol) de 6-bromo-isoquinolina (3) en 800 ml de diclorometano se le añadieron con agitación mecánica 90,6 g (367,6 mmol) de ácido 3-cloro-bencenocarboperoxoico (al 70%). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente y de un periodo de reposo de una noche, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ hasta que se obtuvieron dos capas transparentes. Se separó la solución de diclorometano y se lavó con solución saturada de NaCl. Las capas acuosas se extrajeron con una mezcla de cloroformo/isopropanol (3:1) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron de nuevo con una solución saturada de NaCl, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. El producto en bruto obtenido (53,0 g) se usó sin purificación adicional. T_R = 0,89 min (Método C).
10 Masa detectada: 226,2 (M+H⁺).

6-Bromo-1-cloro-isoquinolina (5)

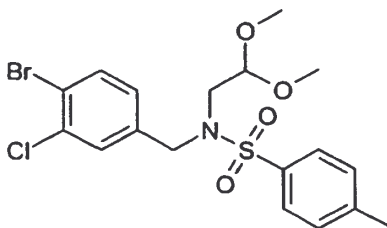
15 Se calentaron en dos porciones 53,0 g (236,5 mmol) de 2-óxido de 6-bromo-isoquinolina (4) en 400 ml de POCl₃ en condiciones de reflujo. Después de 4 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en hielo con agitación mecánica. La disolución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron, lo que dio 42,8 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. T_R = 1,64 min (Método C). Masa detectada: 242,1/244,2 (M+H⁺).

6-Bromo-2H-isoquinolin-1-ona (6)

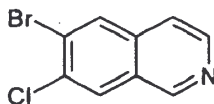
20 A una solución de 42,8 g (173,5 mmol) de 6-bromo-1-cloro-isoquinolina (5) en 700 ml de ácido acético se le añadieron 133,6 g (1,74 mol) de acetato amónico. Después de agitar a 100 °C durante 3 h, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío hasta un volumen pequeño. El residuo se vertió sobre H₂O y la suspensión se agitó durante unos minutos. El precipitado se aisló por filtración y se secó para producir 28,2 del compuesto del título. T_R = 1,30 min (Método B). Masa detectada: 224,0 (M+H⁺).

25 (4-Bromo-3-cloro-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (7)

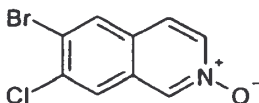
Partiendo de 4-bromo-3-cloro-benzaldehído, se preparó el compuesto del título por el método descrito para (4-bromo-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (1). T_R = 0,94 min (Método C). Masa detectada: 308,3/310,3 (M+H⁺).

N-(4-Bromo-3-cloro-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-benceno-sulfonamida (8)

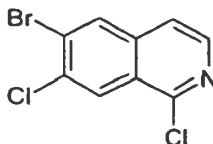
5 El compuesto del título se preparó por el protocolo descrito para N-(4-bromo-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (2), partiendo de (4-bromo-3-cloro-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (7). $T_R = 1,93$ min (Método C). Masa detectada: 430,3/432,3 (M-OMe⁻).

6-Bromo-7-cloro-isoquinolina (9)

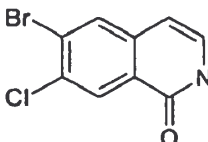
10 Comenzando por N-(4-Bromo-3-cloro-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-benceno-sulfonamida (8), se sintetizó el compuesto del título por el protocolo descrito para 6-Bromo-isoquinolina (3). $T_R = 1,02$ min (Método C). Masa detectada: 242,2/244,2 (M+H⁺).

2-Óxido de 6-bromo-7-cloro-isoquinolina (10)

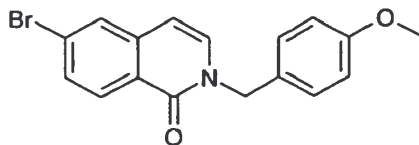
15 El compuesto del título se preparó por el método descrito para 2-óxido de 6-bromo-isoquinolina (4), partiendo con 6-bromo-7-cloro-isoquinolina (9). $T_R = 1,05$ min (Método C). Masa detectada: 258,1/260,2 (M+H⁺).

6-Bromo-1,7-dicloro-isoquinolina (11)

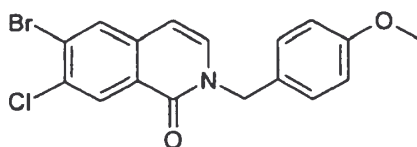
Partiendo con 2-óxido de 6-bromo-7-cloro-isoquinolina (10), se preparó la 6-bromo-1,7-dicloro-isoquinolina deseada por el método descrito para 6-bromo-1-cloro-isoquinolina (5). $T_R = 1,85$ min (Método C). Masa detectada: 276,1/278,2 (M+H⁺).

6-Bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (12)

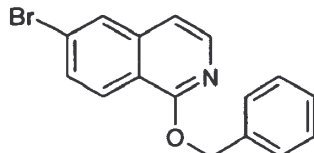
20 El compuesto del título se preparó por el método descrito para 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (6), partiendo de 6-bromo-1,7-dicloro-isoquinolina (11). $T_R = 1,26$ min (Método C). Masa detectada: 258,2/260,2 (M+H⁺).

6-Bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (13)

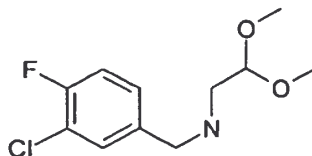
5 Se disolvieron 28,18 g (125,8 mmol) de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (6) en 200 ml de dimetilacetamida y se añadieron 7,55 g (188,7 mmol) de hidruro sódico (al 60%) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron 29,94 g (188,7 mmol) de cloruro de 4-metoxi-bencilo y la agitación se continuó a temperatura ambiente hasta que se detectó una conversión completa. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. Se obtuvo la purificación final por cromatografía en gel de sílice. T_R = 1,93 min (Método B). Masa detectada: 344,1 (M+H⁺).

10 6-Bromo-7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (14)

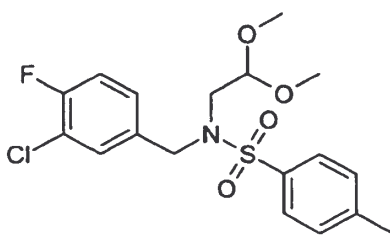
Partiendo de 6-bromo-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (12), se preparó el compuesto del título por el método descrito para 6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (13). T_R = 2,12 min (Método B). Masa detectada: 378,1/380,1 (M+H⁺).

15 1-Benciloxi-6-bromo-isoquinolina (15)

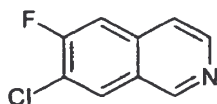
20 A una solución de 3,93 g (17,5 mmol) de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (6) en 150 ml de tolueno se le añadieron 12,13 g (44,0 mmol) de Ag₂CO₃ y 3,60 g (21,1 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1,5 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se filtró. El filtrado se lavó con H₂O y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. La purificación final se obtuvo por HPLC preparativa. T_R = 2,47 min (Método B). Masa detectada: 314,1/316,5 (M+H⁺).

(4-Fluoro-3-cloro-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (16)

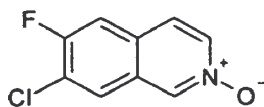
25 Partiendo de 4-fluoro-3-cloro-benzaldehído, se preparó el compuesto del título por el método descrito para (4-bromobencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (1). T_R = 0,81 min (Método C). Masa detectada: 248,2 (M+H⁺).

N-(4-Fluoro-3-cloro-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-benceno-sulfonamida (17)

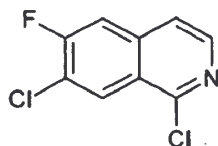
5 El compuesto del título se preparó por el protocolo descrito para N-(4-bromo-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (2), partiendo de (4-fluoro-3-cloro-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (16). $T_R = 1,80$ min (Método C). Masa detectada: 370,2 (M-OMe⁻).

6-Fluoro-7-cloro-isoquinolina (18)

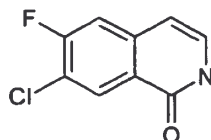
10 Comenzando por N-(4-fluoro-3-cloro-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-benceno-sulfonamida (17), se sintetizó el compuesto del título por el protocolo descrito para 6-Bromo-isoquinolina (3). $T_R = 0,73$ min (Método C). Masa detectada: 182,1 (M+H⁺).

2-Óxido de 6-fluoro-7-cloro-isoquinolina (19)

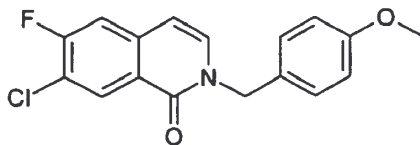
15 El compuesto del título se preparó por el método descrito para 2-óxido de 6-bromo-isoquinolina (4), partiendo con 6-fluoro-7-cloro-isoquinolina (18). $T_R = 0,87$ min (Método C). Masa detectada: 198,1 (M+H⁺).

6-Fluoro-1,7-dicloro-isoquinolina (20)

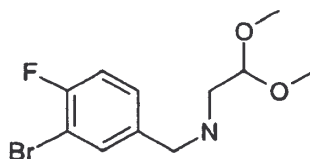
Partiendo con 2-óxido de 6-fluoro-7-cloro-isoquinolina (19), se preparó la 6-fluoro-1,7-dicloro-isoquinolina deseada por el método descrito para 6-bromo-1-cloro-isoquinolina (5). $T_R = 2,34$ min (Método B). Masa detectada: 216,0 (M+H⁺).

6-Fluoro-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (21)

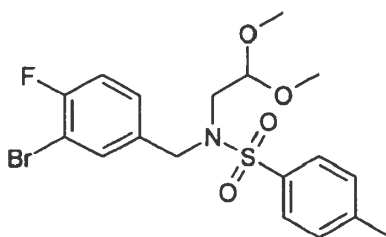
20 El compuesto del título se preparó por el método descrito para 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (6), partiendo de 6-fluoro-1,7-dicloro-isoquinolina (20). $T_R = 1,31$ min (Método B). Masa detectada: 239,1 (M+H⁺+ACN).

6-Fluoro-7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (22)

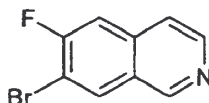
5 Partiendo de 6-fluoro-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (21), se preparó el compuesto del título por el método descrito para 6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (13). $T_R = 1,94$ min (Método B). Masa detectada: 318,1 ($M+H^+$).

(4-Fluoro-3-bromo-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (23)

Partiendo de 4-fluoro-3-bromo-benzaldehído, se preparó el compuesto del título por el método descrito para (4-bromo-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (1). $T_R = 1,01$ min (Método B). Masa detectada: 292,1 ($M+H^+$).

10 N-(4-Fluoro-3-bromo-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-benceno-sulfonamida (24)

El compuesto del título se preparó por el protocolo descrito para N-(4-bromo-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (2), partiendo de (4-fluoro-3-bromo-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (23). $T_R = 2,16$ min (Método B). Masa detectada: 414,1 ($M-OMe^-$).

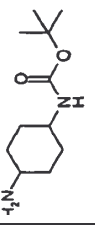
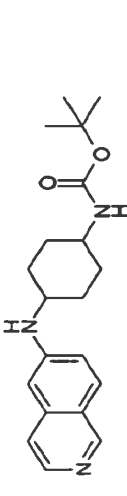
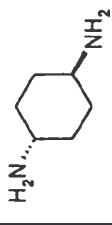
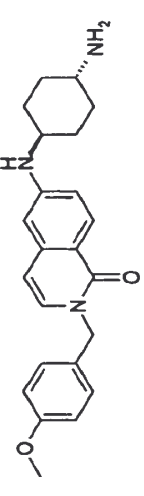
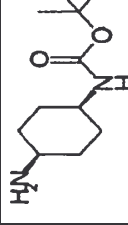
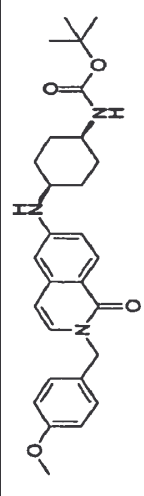
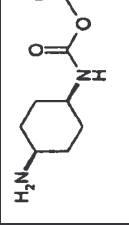
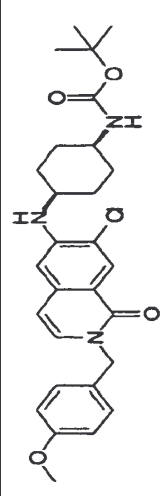
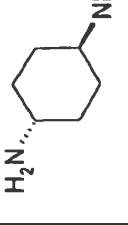
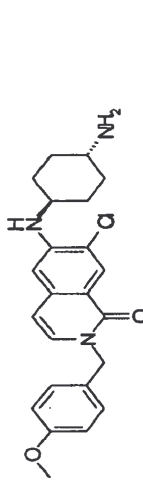
15 6-Fluoro-7-bromo-isoquinolina (25)

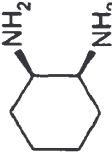
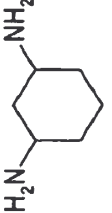
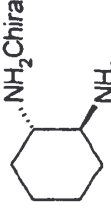
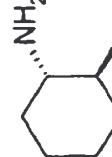
Comenzando por N-(4-bromo-3-cloro-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-benceno-sulfonamida (24), se sintetizó el compuesto del título por el protocolo descrito para 6-Bromo-isoquinolina (3). $T_R = 0,80$ min (Método B). Masa detectada: 226,0 ($M+H^+$).

20 Procedimiento general A para la reacción de aminación Hartwig-Buchwald:

25 Se disolvieron 1,0 equiv. del bromuro de arilo, 1,5 equiv. de Cs_2CO_3 y 1,2 equiv. de la amina en tolueno. Si la amina se recogió en forma de una sal, se usó otro equivalente de Cs_2CO_3 ; si se usó adicionalmente el bromuro de arilo en forma de una sal (sal HCl o TFA de las isoquinolinas), de nuevo, se usó 1 equivalente adicional de Cs_2CO_3 . La solución se desgaseó y se lavó con argón. Después, se añadieron 0,03 equiv. de $Pd(OAc)_2$ y 0,045 equiv. de BINAP y la solución se calentó a 100°C hasta que la reacción se completó o no pudo conseguirse ninguna mejora adicional. Para el aislamiento del producto, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se recogió en H_2O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$ y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el Procedimiento General A (Tabla 1):

Tabla 1:

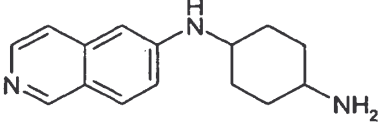
Ejemplo	Bromuro de arilo	Amina	Producto	Nombre químico	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺	Método CL-EM
26	3			Éster terc-butílico del ácido [4-(isoquinolin-6-ilamino)-ciclohexil]-carbámico	1,07	342,2	C
27	13			6-trans-(4-Amino-ciclohexilamino)-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona	1,01	378,3	C
28	13			Éster terc-butílico del ácido cis-{4-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ilamino]-ciclohexil}-carbámico	1,65	478,6	C
29	14			Éster terc-butílico del ácido cis-{4-[7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-ilamino]-ciclohexil}-carbámico	1,86	512,4	C
30	14			trans-6-(4-Aminociclohexilamino)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-isoquinolin-1-ona	1,08	412,5	C

Ejemplo	Bromuro de arilo	Amina	Producto	Nombre químico	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺	Método CL-EM
31	13			6-cis-(2-Amino-ciclohexilamino)-2-(4-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona)	1,04	378,5	C
32	13			6-(3-Amino-ciclohexilamino)-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona	1,01	378,5	C
33	13			6-((1S,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona	1,04	378,5	C
34	13			6-trans-(2-Amino-ciclohexilamino)-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona	1,01	378,5	C

Procedimiento General B para la desprotección del grupo Boc:

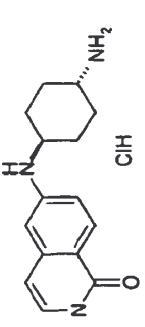
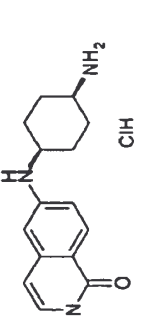
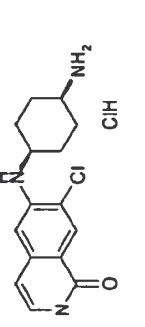
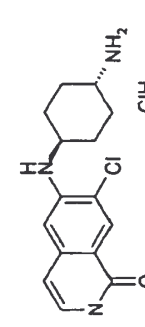
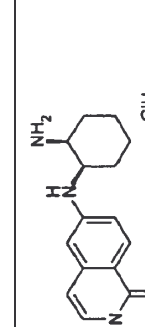
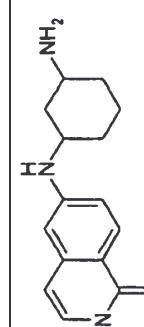
- 5 Los compuestos protegidos con Boc se disolvieron en metanol y se añadió el mismo volumen de HCl 2 N. Las soluciones se agitaron a temperatura ambiente hasta que se detectó la conversión completa. El disolvente se retiró al vacío y los residuos se disolvieron en H₂O. La liofilización final proporcionó el producto deseado como hidroclouros. Los siguientes compuestos se sintetizaron en forma de hidroclouros siguiendo el Procedimiento General B (Tabla 2):

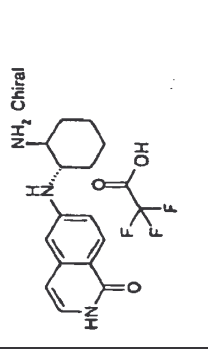
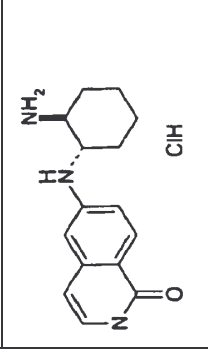
Tabla 2:

Ejemplo	Comp. prot.	Producto	Nombre químico	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺	Método CL-EM
35	26		N-Isoquinolin-6-il-ciclohexano-1,4-diamina,	0,81	242,2	B

Procedimiento General C para la desprotección de compuestos protegidos con PMB:

- 10 En el caso de compuestos protegidos con PMB y Boc, los materiales de partida se disolvieron en ácido trifluoroacético y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de 3 h a 140°C en un microondas. Para el aislamiento, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron, lo que dio el producto deseado en forma de trifluoroacetatos, que, en algunos casos, se disolvieron en HCl 2 N y se evaporaron. Después de la liofilización final de las soluciones acuosas, los productos deseados se aislaron como hidroclouros.
- 15 Los siguientes compuestos se sintetizaron siguiendo el Procedimiento General C (Tabla 3):


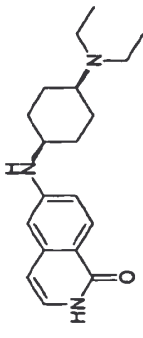

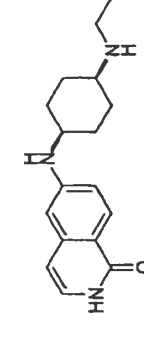
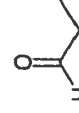
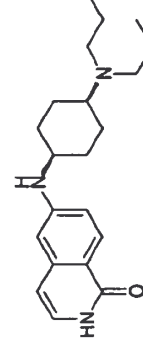
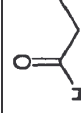
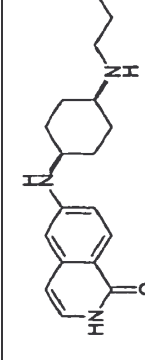
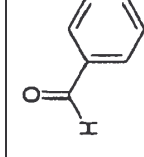
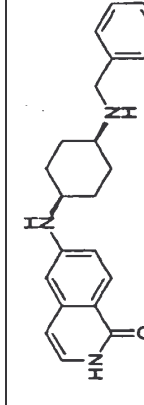
Ejemplo	Compuesto protegido	Producto	Nombre químico	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺	Método de LC/MS
36	27		6-trans-(4-Amino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona,	0,85	258,2	B
37	28		6-cis-(4-Amino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona,	0,90	258,2	B
38	29		6-cis-(4-Amino-ciclohexilamino)-7-cloro-2Hisoquinolin-1-ona	0,88	292,1	B
39	30		6-trans-(4-Amino-ciclohexil-amino)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona	0,86	292,2	B
40	31		6-cis-(2-Amino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona,	0,87	258,2	B
41	32		6-(3-Amino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	0,80	258,2	B


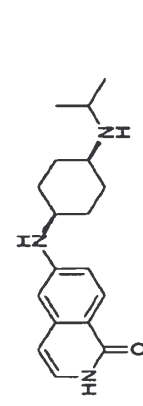
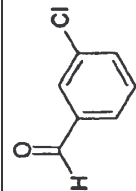
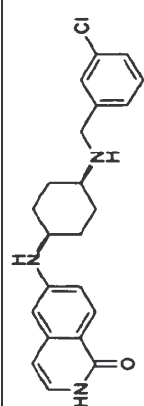
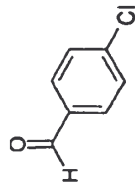
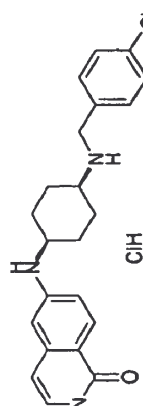
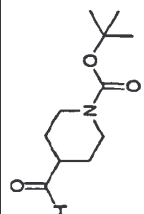
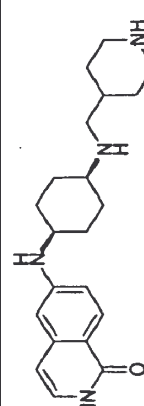
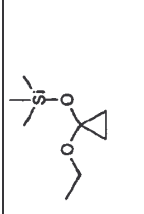
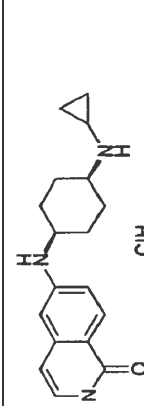
Ejemplo	Compuesto protegido	Producto	Nombre químico	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺	Método de LC/MS
42	33		6-((1S,2S)-2-Amino-ciclo-hexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	0,87	258,2	B
43	34		6-trans-(2-Amino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona,	0,83	258,2	B

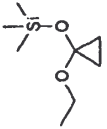
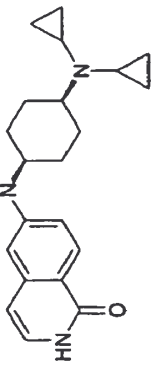

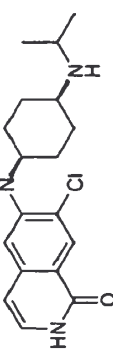

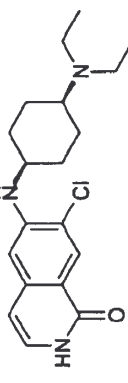

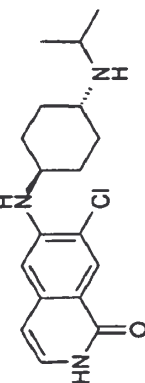
Procedimiento General D para la aminación reductora:

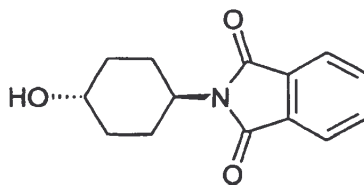
5 El material de partida (1,0 equiv.) se disolvió en metanol seco. Después de añadir tamices moleculares recién secados (4 Å), trietilamina (2,0 equiv.), ácido acético (10,0 equiv.), los compuestos de carbonilo (3,0 – 6,0 equiv.) y cianoborohidruro sódico (3,0 equiv.), la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Para conseguir una conversión
10 adicionales del compuesto de carbonilo y cianoborohidruro sódico. Para el aislamiento del producto, la solución se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1 N. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. Los productos en bruto se purificaron por HPLC preparativa. Las fracciones de producto se combinaron y evaporaron, lo que proporcionó el producto deseado como trifluoroacetatos que se disolvieron en HCl 2 N y se evaporaron. Después de la liofilización final de las soluciones acuosas, los productos deseados se aislaron como hidroclo­ru­ros. Los siguientes compuestos se sintetizaron en forma de hidroclo­ru­ros siguiendo el Procedimiento General D (Tabla 4):

Tabla 4:

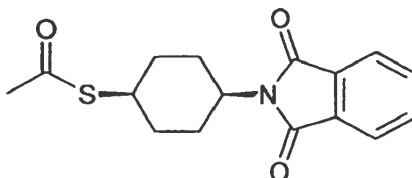
Ejemplo	Producto de partida	Compuesto carbonilo	Producto	Nombre químico	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺	Mét. de LC/MS	Observación
44	37			6-cis-(4-diethylamino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	0,97	314,2	B	se usaron 6,0 eq de acetaldehído
45	37			6-cis-(4-etilamino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	0,78	286,1	B	se usaron 3,0 eq de acetaldehído
46	37			6-cis-(4-dipropilamino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	1,07	342,2	B	se usaron 5,0 eq de propionaldehído
47	37			6-cis-(4-propilamino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	0,90	300,3	A	se usaron 3,0 eq de propionaldehído
48	37			6-cis-(4-bencilamino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	1,11	348,3	B	se usó 1,0 eq de benzaldehído

Ejemplo	Producto de partida	Compuesto carbonilo	Producto	Nombre químico	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺	Mét. de LC/MS	Observación
49	37			6-cis-(4-isopropilaminociclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	0,88	300,3	B	se usaron 1,0 + 5,0 equiv. de acetona
50	37			6-cis-[4-(3-Chloro-bencilamino)-ciclohexilamino]-2H-isoquinolin-1-ona,	1,27	382,4	B	se usaron 1,0 + 3,0 eq de 3-clorobenzaldehído
51	37			6-cis-[4-(4-Chloro-bencilamino)-ciclohexilamino]-2H-isoquinolin-1-ona,	1,27	382,4	B	se usaron 1,0 + 3,0 eq de 4-clorobenzaldehído
52	37			6-cis-[4-((Piperidin-4-ilmetil)-amino)-ciclohexilamino]-2H-isoquinolin-1-ona	0,72	355,3	B	se usó 1,0 equiv. de aldehído. La desprotección Boc se alcanzó mediante agitación en 2 HCl antes de la liofilización final.
53	37			6-cis-(4-Ciclopropilamino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	0,97	298,2	B	se usaron 1,0 + 1,0 + +0,5 equiv. de "compuesto de carbonilo".

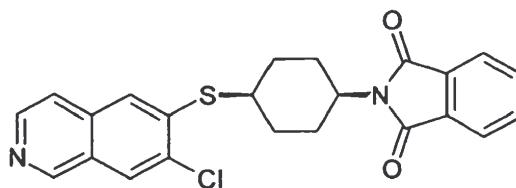
Ejemplo	Producto de partida	Compuesto carbonilo	Producto	Nombre químico	T _R [min]	Masa [M+H] ⁺	Mét. de LC/MS	Observación
54	37			6-cis-(4-diciclopropilamino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	0,94	338,2	B	se usaron 1,0 + 1,0 + +0,5 equiv. de "compuesto de carbonilo". Producto secundario del Ej. 53.
55	38			7-Chloro-6-cis-(4-isopropilamino-ciclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	0,97	334,1	B	se usaron 1,25 + 1,25 equiv. de acetona
56	38			7-Chloro-6-cis-(4-diethylaminociclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	1,00	348,2	B	se usaron 12,0 eq de acetaldehído
57	39			7-Chloro-6-trans-(4-isopropilaminociclohexilamino)-2H-isoquinolin-1-ona	0,98	334,2	B	se usaron 2,5 + 1,25 equiv. de acetona.

trans-2-(4-Hidroxi-ciclohexil)-isoindolo-1,3-diona (58)

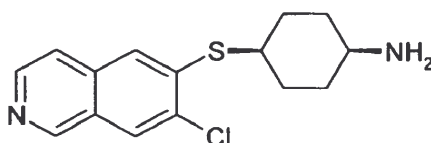
- 5 Se agitaron 5 g (33 mmol) de trans-4-aminociclohexanol, 4,88 g de anhídrido ftálico y 7,85 ml de tributilamina a 150°C durante 10 h. La mezcla se disolvió en diclorometano y se lavó con HCl 1 N y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50% en heptano) dio 4,8 g del compuesto esperado.

Ejemplo de referencia :**4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil éster del ácido cis-tioacético (59)**

- 10 Se disolvieron 3 g (12,2 mmol) de trans-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-isoindolo-1,3-diona (58) y 3,51 g (13,1 mmol) de trifetilfosfina en 55 ml de THF seco. A 0°C, se añadieron 2 ml (12,2 mmol) de azodicarboxilato de dietilo (15 min) y después 873 µl (12,2 mmol) de ácido tioacético y la agitación se continuó durante una noche a TA. Después de la evaporación de todos los volátiles, el residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo del 2% al 10% en heptano) para dar 2,56 g del compuesto esperado.

Ejemplo de referencia :**cis-2-[4-(7-Cloro-isoquinolin-6-ilsulfanil)-ciclohexil]-isoindolo-1,3-diona (60)**

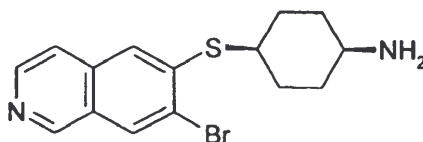
- 20 Se disolvieron 454 mg (1,5 mmol) de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil éster del ácido cis-tioacético (59) y 273 mg (1,5 mmol) de 6-fluoro-7-cloro-isoquinolina (18) en 5 ml de DMF desgasificada. Después de la adición de 675 µl (3 mmol) de DBU, la mezcla se calentó a 78°C durante 7 h. La mezcla se recogió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. La purificación sobre gel de sílice (acetato de etilo del 30% al 50% en heptano) dio 220 mg del compuesto esperado.

Ejemplo de referencia :**cis-4-(7-Cloro-isoquinolin-6-ilsulfanil)-ciclohexilamina (61)**

- 5 Se trataron 220 mg (0,52 mmol) de cis-2-[4-(7-cloro-isoquinolin-6-ilsulfanil)-ciclohexil]-isoindolo-1,3-diona (60) en 5 ml de metanol con 250 µl de hidrazina hidrato a TA hasta que se consiguió una conversión completa. Después de la evaporación, el residuo se purificó por HPLC. Podrían obtenerse 131 mg de cis-4-(7-cloro-isoquinolin-6-ilsulfanil)-ciclohexilamina en forma del trifluoroacetato. El trifluoroacetato obtenido se disolvió en HCl 2 N. La liofilización final dio 95 mg del compuesto del título en forma del hidrocloreuro. $T_R = 0,82$ min (Método B). Masa detectada: 293,1/295,1 ($M+H^+$).

Ejemplo de referencia

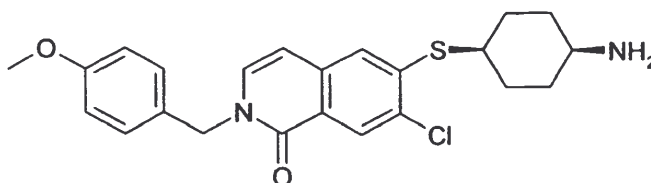
Hidrocloreuro de cis-4-(7-bromo-isoquinolin-6-ilsulfanil)-ciclohexilamina (62)



- 10 Partiendo de 6-fluoro-7-bromoisoquinolina (25), el compuesto del título podría obtenerse en forma del hidrocloreuro por la misma secuencia de reacción que se ha descrito para cis-4-(7-cloro-isoquinolin-6-ilsulfanil)-ciclohexilamina (61) a través de su intermedio protegido con ftaloílo. $T_R = 0,81$ min (Método B). Masa detectada: 337,1 ($M+H^+$).

Ejemplo de referencia :

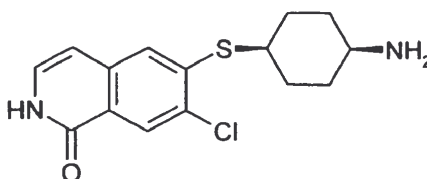
6-cis-(4-Amino-ciclohexilsulfanil)-7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (63)



- 15 Partiendo de 7-cloro-6-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (22), el compuesto del título podría obtenerse en forma del trifluoroacetato por la misma secuencia de reacción que se ha descrito para cis-4-(7-cloro-isoquinolin-6-ilsulfanil)-ciclohexilamina (61) a través de su intermedio protegido con ftaloílo.

Ejemplo de referencia :

- 20 **6-cis-(4-Amino-ciclohexilsulfanil)-7-cloro-2H-isoquinolin-1-ona (64)**



- 25 Se disolvieron 34 mg (0,08 mmol) de 6-cis-(4-amino-ciclohexilsulfanil)-7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-isoquinolin-1-ona (63) en 2 ml de TFA y la mezcla se agitó en el microondas a 150°C durante 1,5 h. Después de la evaporación, el residuo se recogió en HCl 1 N, se extrajo con diclorometano y se liofilizó. Podrían obtenerse 11 mg del producto deseado en forma del hidrocloreuro. $T_R = 0,97$ min (Método B). Masa detectada: 309,1/311,1 ($M+H^+$).

Métodos de LC/MS:

Método A:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2

Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O+0,05% de TFA, 5:95 (0min) a 95:5 (3,4min) a 95:5 (4,4min)

Flujo 1 ml/min

Método B:

Fase estacionaria: Col YMC Jsphere 33 x 2
 Gradiente: ACN + TFA al 0,05%: H₂O+0,05% de TFA, 5:95 (0min) a 95:5 (2,5min) a 95:5 (3,0min)
 Caudal: 1 ml/min

Método C:

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

Determinación de la inhibición de la Rho quinasa

Para medir la inhibición de la Rho-quinasa, se determinaron los valores de IC₅₀ de acuerdo con el siguiente protocolo:

5 Se adquirió ROCK II recombinante humana activa (restos 11-552 de ROCK-II humana recombinante con una señal N-terminal His6) en Upstate Ltd., Dundee, Reino Unido. El sustrato peptídico, fluoresceína-AKRRRLSSLRA-COOH, se obtuvo en JPT Peptide Technologies, Berlín, Alemania. La adenosina-5'-trifosfato (ATP), albúmina de suero bovino (BSA), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (Hepes), Brij-35 y ditioneitol (DTT) se adquirieron en Sigma-Aldrich, Munich, Alemania. El Tris(hidroximetil)-aminometano (Tris), cloruro de magnesio, NaOH, HCl 1 M y EDTA se obtuvieron en Merck Biosciences, Darmstadt, Alemania. El inhibidor de proteasa completo procedía de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.

10 Los compuestos de ensayo se diluyeron a 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) y DMSO al 3%). La enzima ROCK II se diluyó a 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 a concentraciones de 3 μM y 120 μM, respectivamente, en el tampón 2. Se mezclaron dos μl de la solución 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 quinasa se inició mediante la adición de 2 μl de la solución que contenía 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 solución que contenía Hepes 100 mM-NaOH, pH 7,4, Brij-35 al 0,015% (v/v), EDTA 45 mM y reactivo 1 recubriendo virutas 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).

25 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.

Compuesto No.	pCI50
53	+++++
54	+++++
52	+++++
51	++++
50	++++
48	++++
47	+++++

ES 2 364 511 T3

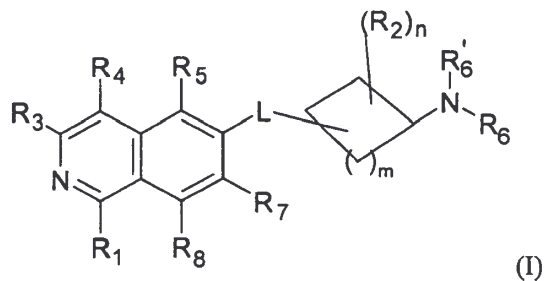
Compuesto No.	pCI50
49	++++
45	+++++
44	++++
46	++++
40	+++++
41	+++++
36	+++++
61	+++++
62	+++++
64	+++++

La actividad dada se indica como el logaritmo negativo en base diez de la CI₅₀ (pCI₅₀) como sigue:

+	pCI ₅₀	≤3,0
++	3,0 ≤ pCI ₅₀	<4,0
+++	4,0 ≤ pCI ₅₀	<5,0
++++	5,0 ≤ pCI ₅₀	<6,0
+++++	6,0 ≤ pCI ₅₀	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en el que

5 R₁ es H, OH o NH₂;

R₂ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆);

R₃ es

H,

halógeno,

10 alquilo(C₁-C₆);

alquileno(C₁-C₆)-R',

OH,

O-R'',

NH₂,

15 NHR'',

NR''R'' o

NH-C(O)-R'';

R₄ es

H,

20 halógeno,

hidroxi,

CN,

alquilo(C₁-C₆);

R',

25 alquileno(C₁-C₆)-R';

R₅ es

H,

halógeno,

CN,

30 NO₂,

- alquilo(C₁-C₆);
 alqueno (C₂-C₆),
 R',
 alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),
 5 alqueni(en)(C₂-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 CH(OH)-alquilo(C₁-C₆),
 NH₂,
 NH-R',
 10 NH-SO₂H,
 NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆),
 NH-SO₂-R',
 NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆),
 NH-C(O)-R',
 15 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
 C(O)OH, o
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆);
 R₆ y R₆' son independientemente entre sí
 H,
 20 R',
 alquilo(C₁-C₈),
 alquilen(C₁-C₆)-R',
 alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen(C₁-C₆)-O-R',
 25 alquilen(C₁-C₆)-CH[R']₂,
 C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-R',
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 30 alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[R']₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)OR',
 35 C(O)-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)R',

- C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)NHR',
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]R',
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
 5 C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',
 C(O)O-alquilen(C₁-C₆)-R', o
 R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀);
 R₇ es
 H,
 10 halógeno,
 CN,
 NO₂,
 alquilo(C₁-C₆);
 O-alquilo(C₁-C₆).
 15 alquenido(C₂-C₆),
 R',
 alquilenil(C₂-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₆)-R',
 CH(OH)-alquilo(C₁-C₆),
 20 NH₂,
 NH-R',
 NH-SO₂H,
 NH-SO₂-alquilo(C₁-C₆),
 NH-SO₂-R',
 25 SO₂-NH₂,
 SO₂-NHR',
 NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆),
 NH-C(O)-R',
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
 30 C(O)OH, o
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆);
 R₈ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆);
 n es 1, 2, 3 ó 4;
 m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y
 35 L es NH(CH₂)_p o N-alquilo(C₁-C₆)-(CH₂)_p;
 p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

- en el que
- R' es
- cicloalquilo(C₃-C₈),
- heterociclilo(C₅-C₁₀),
- 5 arilo(C₆-C₁₀); y
- R" es
- cicloalquilo(C₃-C₈),
- heterociclilo(C₅-C₁₀),
- arilo(C₆-C₁₀),
- 10 alquilo(C₁-C₆);
- alquilen(C₁-C₆)-R',
- alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),
- alquilen(C₁-C₆)-O-R', o
- alquilen(C₁-C₆)-NR_xR_y; y
- 15 en el que R_x y R_y son independientemente entre sí
- alquilo(C₁-C₆);
- heterociclilo(C₅-C₁₀),
- arilo(C₆-C₁₀),
- alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
- 20 alquilen(C₁-C₄)-arilo(C₆-C₁₀),
- alquilen(C₁-C₄)-NH-alquilo(C₁-C₆),
- alquilen(C₁-C₄)-NH[alquilo(C₁-C₆)]₂,
- alquilen(C₁-C₄)-N[arilo(C₆-C₁₀)]₂, o
- alquilen(C₁-C₄)-N[heterociclilo(C₅-C₁₀)]₂;
- 25 en la que en los restos R₄, R₅, R₆, R₆', R₇ y R₈, el alquilo, alquilen o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃ o CON(CH₃)₂;
- donde en los restos R₂ a R₈, los grupos alquilo o alquilen pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno;
- 30 en la que en los restos R₃ a R₈, los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) no están sustituidos o están sustituidos una o más veces con grupos adecuados seleccionados 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)-OH, alquilen(C₁-C₆)-NH₂, 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,
- 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-heterociclilo(C₅-C₁₀), N-alquilo(C₁-C₆)-C(O)-alquilo(C₁-C₆), N-alquilo(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆), N-alquilo(C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆)],
- 35 arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), O-arilo(C₆-C₁₀), O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), heterociclilo(C₅-C₁₀),
- 40

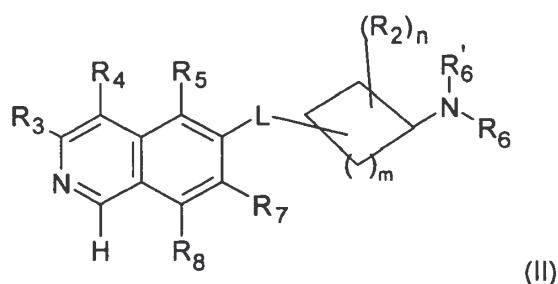
5 alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), o O-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀), en donde el arilo(C₆-C₁₀) o heterociclilo(C₅-C₁₀) puede estar sustituido de una a tres veces con un grupo seleccionado independientemente de halógeno, OH, NO₂, CN, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), 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), u O-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀);

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

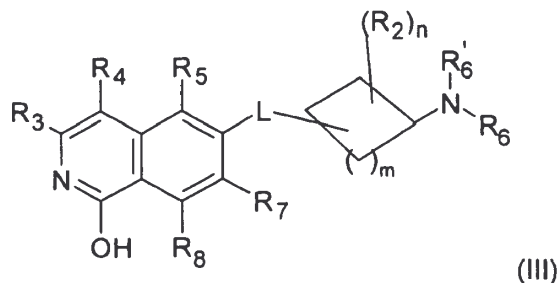
y en los que los sustituyentes arilo o heterociclilo de los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₅-C₁₀) no pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo que contenga arilo o heterociclilo;

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

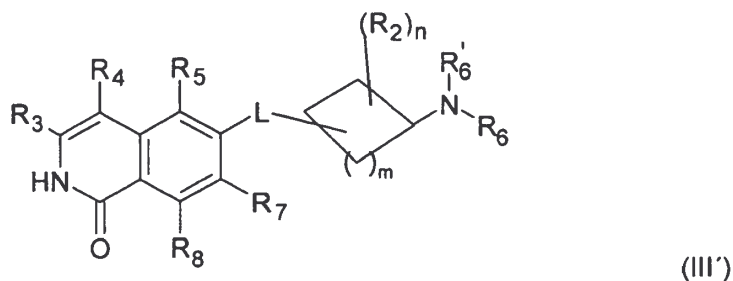
2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es H y se caracteriza por la fórmula (II)



15 3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es OH y se caracteriza por la fórmula (III)



4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que R₁ es OH y se caracteriza por la fórmula (III')



20 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es NH₂.

6. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₃ es H, halógeno, alquilen(C₁-C₄)-R', O-R'' o NHR''.

7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₃ es H o NHR''.

8. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₃ es H; NH-heterociclilo (C₅-C₆) o NH-fenilo.
9. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R₃ es H.
10. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₈ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₄).
- 5 11. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R₈ es H, Cl, F, metilo o etilo.
12. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R₈ es H.
13. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R₄ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₆).
14. Un compuesto según con una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R₄ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₄).
15. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R₄ es H.
- 10 16. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R₅ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), R', NH-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀) o alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀).
17. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R₅ es H, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), R', NH-arilo(C₆-C₁₀), alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀) o alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀).
- 15 18. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 17, en el que R₅ es H, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀), NH-arilo (C₆-C₁₀), alquil(C₁-C₂)-arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₁₀).
19. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R₅ es H, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₁₀).
20. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 19, en el que R₅ es H, halógeno, metilo, etilo, vinilo, fenilo, tienilo o piridilo.
- 20 21. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 20, en el que R₅ es H, halógeno, metilo o etilo.
22. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 21, en el que R₅ es H.
23. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 22, en el que R₇ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), R' o alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈).
- 25 24. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 23, en el que R₇ es H, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), fenilo, ciclopropilo o heteroarilo (C₅-C₆).
25. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 24, en el que R₇ es H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, fenilo, nitrilo, ciclopropilo, tienilo o vinilo.
26. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 25, en el que R₇ es H, flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.
- 30 27. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 26, en el que R₇ es H.
28. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 27, en el que m es 2, 3 ó 4.
29. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 28, en el que m es 3.
30. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 29, en el que R₂ es H, halógeno o alquilo(C₁-C₄).
31. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 30, en el que R₂ es H o alquilo(C₁-C₂).
- 35 32. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 31, en el que R₂ es H, metilo o etilo.
33. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 32, en el que n es 1, 2 ó 3.
34. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 33, en el que n es 1 ó 2.
35. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 34, en el que n es 1.
36. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 35, en el que
- 40 R₆ y R₆' son independientemente entre sí
- H,

- alquilo(C₁-C₆);
 R',
 alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 5 alquilen(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen(C₁-C₄)-C(O)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₄)-C(O)-arilo(C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
 10 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)R'
 15 C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂, o
 C(O)-alquilen(C₁-C₆)-R',
 o R₆ y R₆', junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).
37. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en el que R₆ y R₆' son independientemente
 20 entre sí
 H,
 alquilo(C₁-C₆);
 heterociclilo (C₅-C₁₀),
 cicloalquilo(C₃-C₈),
 25 arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo(C₅-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),
 alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),
 30 alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)O-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)-alquilo(C₁-C₆),
 35 C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),
 C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

o R₆ y R₆['], junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).

5 38. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en el que

R₆ es H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆), y

R₆['] es H,

alquilo(C₁-C₆);

cicloalquilo(C₃-C₈),

10 heterociclilo (C₅-C₁₀),

arilo (C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈),

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

alquilen(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀),

15 alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),

alquilen(C₁-C₆)-C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

alquilen(C₁-C₆)-C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

C(O)O-alquilo(C₁-C₆),

20 C(O)-alquilo(C₁-C₆),

C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈),

C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),

C(O)N[alquilo(C₁-C₆)]₂,

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

25 C(O)-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo(C₅-C₁₀),

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀), o

R₆ y R₆['], junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).

39. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en el que

R₆ es H, alquilo(C₁-C₆) y

30 R₆['] es H,

alquilo(C₁-C₆);

cicloalquilo(C₃-C₈),

arilo (C₆-C₁₀),

heterociclilo (C₅-C₁₀),

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

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

alquilen(C₁-C₆)-arilo(C₆-C₁₀),

alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄),

alquilen(C₁-C₄)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂;

alquilen(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo(C₁-C₆),

5 C(O)-alquilo(C₁-C₆),

C(O)-alquilen(C₁-C₆)-heterociclilo (C₅-C₁₀), o

R₆ y R₆' , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).

40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en el que

R₆ es H, alquilo(C₁-C₆) y

10 R₆' es

H,

alquilo(C₁-C₆),

cicloalquilo(C₃-C₈),

alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈);

15 alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄);

alquilen(C₁-C₄)-C(O)N[alquilo(C₁-C₄)]₂;

alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀), o

alquilen(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀);

C(O)-alquilo(C₁-C₄);

20 C(O)-alquilen(C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₁₀);

o R₆ y R₆' , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo (C₅-C₁₀).

41. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en el que R₆ es H, alquilo(C₁-C₆) y R₆' es H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₈).

25 42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en el que R₆ es H y R₆' es H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₈).

43. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en el que R₆ y R₆' son H.

44. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 43, en el que m es 3 y L está unido a la posición 3 o a la posición 4 del anillo de aminociclohexano.

30 45. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 44, en el que m es 3 y L está unido a la posición 4 del anillo de aminociclohexano.

46. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45, en el que p es 0.

47. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según una de las reivindicaciones 1 a 46 para producir un medicamento.

35 48. Uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según una de las reivindicaciones 1 a 46 para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión ocular, retinopatía, glaucoma, trastorno circulatorio periférico, enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO), enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedades isquémicas, insuficiencia orgánica isquémica (daño orgánico terminal), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, nefropatía, insuficiencia renal, fibrosis renal, glomeruloesclerosis renal, hipertrofia de órganos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos tromboticos, accidente cerebrovascular, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, dolor, degeneración neuronal, lesión en la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, parto prematuro, disfunción eréctil, disfunciones endocrinas, arteriosclerosis, hipertrofia prostática, diabetes y complicaciones de la diabetes,

síndrome metabólico, reestenosis de vasos sanguíneos, aterosclerosis, inflamación, enfermedades autoinmunes, SIDA, osteopatía, infección del tracto digestivo con bacterias, sepsis o desarrollo y progresión de cánceres.

49. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 y/o una de sus sales farmacológicamente aceptable, excipientes y vehículos tolerados farmacéuticamente y, cuando sea apropiado, otros aditivos y/u otros principios activos.
- 5