

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 806**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/22** (2006.01) **A61K 31/4725** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01) **A61P 9/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 491/113** (2006.01)  
**C07D 491/107** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2012 PCT/EP2012/073653**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13079452**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2012 E 12797817 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 2785695**

54 Título: **Nuevos derivados de dihidroisoquinolin-1-ona bicíclicos**

30 Prioridad:

**30.11.2011 WO PCT/CN2011/083229**

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

**15.03.2021**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**AEBI, JOHANNES;  
AMREIN, KURT;  
CHEN, WENMING;  
HORNSPERGER, BENOIT;  
KUHN, BERND;  
LIU, YONGFU;  
MAERKI, HANS P.;  
MAYWEG, ALEXANDER V.;  
MOHR, PETER;  
TAN, XUEFEI;  
WANG, ZHANGUO y  
ZHOU, MINGWEI**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 811 806 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).

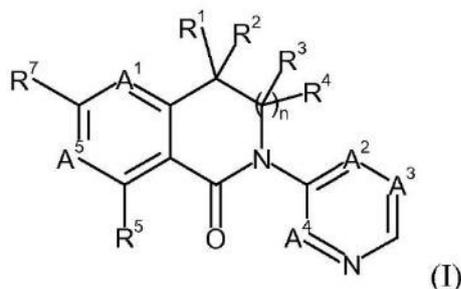
## DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de dihidroisoquinolin-1-ona bicíclicos

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para tratamiento o profilaxis en un mamífero y, en particular, a inhibidores de la aldosterona sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing. El documento US 2011/118241 divulga inhibidores de la aldosterona sintasa que contienen un grupo indolin-2-ona o quinolin-2-ona.

10

La presente invención describe compuestos novedosos de fórmula (I)



15 en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, halocicloalquilalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos con  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$ ;

20

o  $R^2$  y  $R^4$  conjuntamente forman un doble enlace, en la que en el caso de que  $R^2$  y  $R^4$  conjuntamente forman un doble enlace, entonces  $R^5$  es H;

25

o  $R^1$  y  $R^2$  conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, en la que cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos con  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  y  $R^{24}$ ;

30

o  $R^3$  y  $R^4$  conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, en la que cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos con  $R^{29}$ ,  $R^{30}$  y  $R^{31}$ ;

35

o  $R^1$  y  $R^3$  conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, en la que cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos con  $R^{44}$ ,  $R^{45}$  y  $R^{46}$ ;

$A^1$  es  $CR^8$  o N;

40  $A^2$  es  $CR^9$  o N;

$A^3$  es  $CR^{10}$  o N;

$A^4$  es  $CR^{11}$  o N;

45

$A^5$  es  $CR^6$  o N;

uno de  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se selecciona de halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxilo y los otros se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalcoxi e hidroxilo;

50

$R^9$  es H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxilcicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxilcicloalquilalquilo, dialcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, arilalquilo sustituido, arilhidroxialquilo

55

sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o heteroarilalquilo sustituido, en la que arilalquilo sustituido, arilhidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos con  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  y  $R^{34}$ ;

5  $R^{10}$  es  $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$ ;

o  $R^9$  y  $R^{10}$  conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, un heterocicloalquilo sustituido, un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en la que cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  y  $R^{37}$ ;

10  $R^{11}$  es H;

$R^{15}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{19}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo;

15  $R^{16}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{20}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, hidroxil, halógeno y alquilo;

o  $R^{15}$  y  $R^{16}$ , conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo;

20 o  $R^{17}$  y  $R^{18}$ , conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo;

o  $R^{19}$  y  $R^{20}$ , conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo;

o  $R^{15}$  y  $R^{17}$  conjuntamente forman  $-(CH_2)_v-$ ;

25 o  $R^{15}$  y  $R^{19}$  conjuntamente forman  $-(CH_2)_w-$ ;

o  $R^{17}$  y  $R^{19}$  conjuntamente forman  $-(CH_2)_x-$ ;

30  $R^{21}$  es H, halógeno, ciano,  $-OR^{25}$ ,  $-SR^{25}$ ,  $-S(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{26}SO_2R^{25}$ ,  $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$ ,  $-NR^{26}C(O)R^{25}$ ,  $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$ ,  $-C(O)R^{28}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido o arilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido y arilo sustituido están sustituidos con  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  y  $R^{40}$ ;

35  $R^{25}$  es H, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxialquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos con  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  y  $R^{43}$ ;

$R^{26}$  y  $R^{27}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo o halocicloalquilo;

45 o  $R^{15}$  y  $R^{26}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  y  $R^{49}$ ;

50 o  $R^{17}$  y  $R^{26}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  y  $R^{49}$ ;

55 o  $R^{19}$  y  $R^{26}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  y  $R^{49}$ ;

60  $R^{28}$  es H, hidroxil, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos con  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  y  $R^{52}$ ;

65  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  y  $R^{52}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, hidroxil, amino, nitro, ciano, oxo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo,

halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, alcoxícicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilocicloalcoxi, alquilocicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, cloropiridinilcarbonilo y heterocicloalquilo;

n es cero o 1;

m es cero o 1;

p, q y r se seleccionan independientemente de cero y 1;

v y x se seleccionan independientemente de 1, 2, 3 o 4;

w es cero, 1, 2 o 3;

con la condición de que no más de dos de  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  sean N;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En el presente documento se describen inhibidores de aldosterona sintasa que tienen el potencial de proteger del daño orgánico/tisular provocado por un exceso absoluto o relativo de aldosterona. La hipertensión afecta aproximadamente a un 20 % de la población adulta en países desarrollados. En personas de 60 años y mayores, este porcentaje se incrementa hasta por encima de un 60 %. Los sujetos hipertensos presentan un riesgo incrementado de padecer otras complicaciones fisiológicas, incluyendo apoplejía, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y disfunción renal. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es una vía que se ha vinculado a la hipertensión, el equilibrio salino y, más recientemente, a que contribuye directamente al daño orgánico específico en fases avanzadas de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal. Se usan con éxito inhibidores de ECA y bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) para mejorar la duración y calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos no están proporcionando una protección máxima. En un número relativamente grande de enfermos, la ECA y los BRA dan lugar al llamado escape de aldosterona, un fenómeno donde los niveles de aldosterona, después de un primer descenso inicial, regresan a niveles patológicos. Se ha demostrado que se pueden minimizar las consecuencias perjudiciales de los niveles de aldosterona inapropiadamente incrementados (en relación con el aporte/niveles de sales) mediante el bloqueo de aldosterona con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. Se espera que una inhibición directa de la síntesis de aldosterona proporcione una protección incluso mejor, ya que también reducirá además los efectos no genómicos de la aldosterona.

Los efectos de la aldosterona sobre el transporte de Na/K dan lugar a una reabsorción incrementada de sodio y agua y a la secreción de potasio en los riñones. A nivel global, esto da como resultado una volemia incrementada y, por lo tanto, una tensión arterial incrementada. Aparte de su papel en la regulación de la reabsorción renal de sodio, la aldosterona puede ejercer efectos perjudiciales sobre el riñón, el corazón y el sistema vascular, en especial en un contexto de "alto contenido en sodio". Se ha demostrado que, en dichas condiciones, la aldosterona da lugar a una agresión oxidativa incrementada que finalmente puede contribuir al daño orgánico. La infusión de aldosterona en ratas con afectación renal (por tratamiento con alto contenido de sales o bien por nefrectomía unilateral) induce una amplia variedad de lesiones en el riñón, incluyendo expansión glomerular, lesión podocitaria, inflamación intersticial, proliferación de células mesangiales y fibrosis reflejada por proteinuria. Más específicamente, se demostró que la aldosterona incrementa la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el riñón. ICAM-1 está implicada de forma crítica en la inflamación glomerular. De forma similar, se demostró que la aldosterona incrementa la expresión de citocinas inflamatorias, tales como interleucina IL-1b e IL-6, MCP-1 y osteopontina. A nivel celular, se demostró que, en los fibroblastos vasculares, la aldosterona incrementaba la expresión de ARNm de colágeno de tipo I, un mediador de la fibrosis. La aldosterona también estimula la acumulación de colágeno de tipo IV en las células mesangiales de rata e induce la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) en células musculares lisas. En resumen, la aldosterona se ha convertido en una hormona clave implicada en el daño renal. La aldosterona desempeña un papel igualmente importante en la mediación del riesgo cardiovascular.

Existen amplias pruebas preclínicas de que los antagonistas de los RM (espironolactona y eplerenona) mejoran la tensión arterial y la función cardíaca y renal en diversos modelos preclínicos.

Más recientemente, los estudios preclínicos destacan la importante contribución de CYP11B2 a la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y renal. El inhibidor de CYP11B2 FAD286 y el antagonista de los RM espironolactona se evaluaron en un modelo de enfermedad renal crónica en ratas (exposición a alto contenido de angiotensina II; alto contenido de sal y uninefrectomía). La angiotensina II y el tratamiento con alto contenido de sal provocaron albuminuria, azoemia, hipertrofia renovascular, lesión glomerular, PAI-1 incrementado y expresión de ARNm de osteopontina, así como fibrosis tubulointersticial. Ambos fármacos previnieron estos efectos renales y atenuaron la hipertrofia de la media aórtica y cardíaca. Tras 4 semanas de tratamiento con FAD286, se redujo la aldosterona plasmática, mientras que la espironolactona incrementó la aldosterona a las 4 y 8 semanas de tratamiento. De forma

similar, solo la espirolactona, pero no FAD286, potenció la expresión de ARNm de PAI-1 estimulada por sal y angiotensina II en la aorta y el corazón. En otros estudios, el inhibidor de CYP11B2 FAD286 mejoró la tensión arterial y la función y estructura cardiovasculares en ratas con insuficiencia cardíaca experimental. En los mismos estudios, se demostró que FAD286 mejora la función y morfología renales.

5 La administración de un inhibidor de CYP11B2 activo por vía oral, LCI699, a pacientes con hiperaldosteronismo primario, da lugar a la conclusión de que inhibe eficazmente CYP11B2 en pacientes con hiperaldosteronismo primario, lo que da como resultado niveles de aldosterona circulante significativamente menores, y de que corrige la hipopotasemia y disminuye ligeramente la tensión arterial. Los efectos sobre el eje glucocorticoide fueron  
10 consecuentes con una escasa selectividad del compuesto y una inhibición latente de la síntesis de cortisol. Tomados conjuntamente, estos datos respaldan el concepto de que un inhibidor de CYP11B2 puede reducir los niveles de aldosterona inapropiadamente altos. Lograr una buena selectividad frente a CYP11B1 es importante para liberarse de efectos secundarios no deseados en el eje HHA y diferenciará diferentes inhibidores de CYP11B2.

15 Los objetivos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados anteriormente y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la fabricación de dichos compuestos, intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca  
20 congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

25 El término "alcoxi" indica un grupo de fórmula -O-R', en la que R' es un grupo alquilo. Ejemplos de grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un grupo alcoxi particular incluye metoxi.

30 El término "alcoxialcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Ejemplos de grupo alcoxialcoxi incluyen metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Grupos alcoxialcoxi particulares incluyen metoximetoxi y metoxietoxi.

35 El término "alcoxialcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Ejemplos de grupo alcoxialcoxialquilo incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

40 El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo e isopropoximetilo. Un grupo alcoxialquilo particular incluye metoximetilo, metoxietilo e isopropoximetilo.

45 El término "alcoxicarbonilo" indica un grupo de fórmula -C(O)-R', en la que R' es un grupo alcoxi. Ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen grupos de fórmula -C(O)-R', en la que R' es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un grupo alcoxicarbonilo particular es un grupo de fórmula -C(O)-R' en la que R' es metoxi.

50 El término "alcoxícicloalquilalquilo" indica un grupo cicloalquilalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo está reemplazado por un grupo alcoxi. Un ejemplo de grupo alcoxícicloalquilalquilo es ciclopropilmetoximetilo.

55 El término "alquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. En modos de realización particulares, el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono y en modos de realización más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. Grupos alquilo más particulares son metilo, isopropilo y etilo.

60 El término "alquilcarbonilo" de fórmula -C(O)-R', en la que R' es un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula -C(O)-R', en la que R' es metilo o etilo.

65 El término "alquilcarbonilamino" indica un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo -NH<sub>2</sub> está reemplazado por un grupo alquilcarbonilo. Ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen grupos en los que R' es metilo o etilo. Grupos alquilcarbonilamino particulares incluyen grupos en los que R' es etilo.

El término "alquilcarbonilaminoalquilo" indica un grupo aminoalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo -NH<sub>2</sub> está reemplazado por un grupo alquilcarbonilo. Ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo incluyen grupos en los que R' es metilo o etilo.

- 5 El término "alquilcicloalcoxi" indica un grupo cicloalcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalcoxi está reemplazado por un grupo alquilo. Ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen metil-ciclopropoxi, dimetil-ciclopropoxi, metil-ciclobutoxi, dimetil-ciclobutoxi, metil-ciclopentoxi, dimetil-ciclopentoxi, metil-ciclohexiloxi y dimetil-ciclohexiloxi.
- 10 El término "alquilcicloalcoxialquilo" indica un grupo cicloalcoxialquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalcoxialquilo está reemplazado por un grupo alquilo. Ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen metil-ciclopropoximetilo, dimetil-ciclopropoximetilo, metil-ciclobutoximetilo, dimetil-ciclobutoximetilo, metil-ciclopentoximetilo, dimetil-ciclopentoximetilo, metil-ciclohexiloximetilo y dimetil-ciclohexiloximetilo.
- 15 El término "alquilcicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo está reemplazado por un grupo alquilo. Ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen metil-ciclopropilo, dimetil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, dimetil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo, dimetil-ciclopentilo, metil-ciclohexilo y dimetil-ciclohexilo. Grupos alquilcicloalquilo particulares incluyen metil-ciclopropilo y dimetil-ciclopropilo.
- 20 El término "alquilcicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo alquilcicloalquilo. Ejemplos de alquilcicloalquilalquilo incluyen metil-ciclopropilmetilo, dimetil-ciclopropilmetilo, metil-ciclopropiletilo, dimetil-ciclopropiletilo, metil-ciclobutilmetilo, dimetil-ciclobutilmetilo, metil-ciclobutiletilo, dimetil-ciclobutiletilo, metil-ciclopentilmetilo, dimetil-ciclopentilmetilo, metil-ciclopentiletilo, dimetil-ciclopentiletilo, metil-ciclohexilmetilo, dimetil-ciclohexilmetilo, metil-ciclohexiletilo, dimetil-ciclohexiletilo, metil-cicloheptilmetilo, dimetil-cicloheptilmetilo, metil-cicloheptiletilo, dimetil-cicloheptiletilo, metil-ciclooctilmetilo, dimetil-ciclooctilmetilo, metil-ciclooctiletilo y dimetil-ciclooctiletilo.
- 25 El término "alquilsulfonilo" indica un grupo de fórmula  $-S(O)_2-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen grupos de fórmula  $-S(O)_2-R'$ , en la que  $R'$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y *terc*-butilo.
- 30 El término "alquilsulfonilamino" indica un grupo de fórmula  $-NH_2-S(O)_2-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen grupos de fórmula  $-NH_2-S(O)_2-R'$ , en la que  $R'$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y *terc*-butilo.
- El término "amino" indica un grupo  $-NH_2$ .
- 35 El término "arilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico carbocíclico aromático monovalente que comprende de 6 a 10 átomos de carbono de anillo. Ejemplos de grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo particular es fenilo.
- 40 El término "arilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo arilo. Un grupo arilalquilo particular es fenilalquilo. Un grupo arilalquilo más particular es bencilo.
- 45 El término "arilhidroxialquilo" indica un grupo hidroxialquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo hidroxialquilo se ha reemplazado por un grupo arilo. Un grupo arilalquilo particular es fenilhidroximetilo.
- 50 El término "sistema de anillo bicíclico" indica dos anillos que se fusionan entre sí por medio de un enlace sencillo o doble común (sistema de anillo bicíclico fusionado), por medio de una secuencia de tres o más átomos comunes (sistema de anillo bicíclico puenteado) o por medio de un único átomo común (sistema de anillo bicíclico espiro). Los sistemas de anillo bicíclicos pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas de anillo bicíclicos pueden comprender heteroátomos seleccionados de N, O y S.
- El término "carbonilo" indica un grupo  $-C(O)-$ .
- El término "carboxilo" indica un grupo  $-C(O)OH$ .
- 55 El término "carboxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo carboxi. Ejemplos son carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo y 1-carboxi-2-metilpropilo. Un ejemplo particular es 1-carboxi-2-metilpropilo.
- El término "ciano" indica un grupo  $-C\equiv N$ .
- 60 El término "cicloalcoxi" indica un grupo de fórmula  $-O-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupo cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi particular es ciclopropoxi.
- 65 El término "cicloalcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalcoxi. Ejemplos de grupo cicloalcoxialquilo incluyen ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo,

ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono de anillo. En modos de realización particulares, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. Bicíclico significa que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Ejemplos de cicloalquilo bicíclico are biciclo[2.2.1]heptano o biciclo[2.2.2]octano. Grupos cicloalquilo monocíclicos particulares son ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico más particular es ciclopropilo. En particular, el cicloalquilo formado por R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos es ciclohexilo y ciclopentilo. Más en particular, el cicloalquilo formado por R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos es ciclohexilo.

En particular, el cicloalquilo formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos es ciclopropilo.

El término "cicloalquilalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi está reemplazado por un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

El término "cicloalquilalcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo cicloalquilalcoxi. Ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo incluyen ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctilmetoxietilo.

El término "cicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutilmetilo y 2-ciclobutilmetilo. Ejemplos particulares de grupos cicloalquilalquilo son ciclopropilmetilo, ciclopropilbutilo y 2-ciclobutilmetilo.

El término "cicloalquilcarbonilo" de fórmula -C(O)-R', en la que R' es un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula -C(O)-R', en la que R' es ciclopropilo.

El término "cicloalquilcarbonilamino" indica un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo -NH<sub>2</sub> está reemplazado por un grupo cicloalquilcarbonilo. Ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen grupos en los que R' es ciclopropilo.

El término "cicloalquilcarbonilaminoalquilo" indica un grupo aminoalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo -NH<sub>2</sub> está reemplazado por un grupo cicloalquilcarbonilo. Ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo incluyen grupos en los que R' es ciclopropilo.

El término "dialcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que dos de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por dos grupos alcoxi. Grupos dialcoxialquilo ejemplares incluyen dimetoximetilo, dietoximetilo, dimetoxietilo, dietoxietilo, dimetoxipropilo, dietoxipropilo y diisopropoximetilo. Un grupo dialcoxialquilo particular es dimetoximetilo.

El término "haloalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi. Grupos haloalcoxi particulares son trifluorometoxi y 2,2-difluoroetoxi.

El término "haloalcoxialcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un grupo haloalcoxi. Ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen fluorometoximetoxi, difluorometoximetoxi, trifluorometoximetoxi, fluoroetoximetoxi, difluoroetoximetoxi, trifluoroetoximetoxi, fluorometoxietoxi, difluorometoxietoxi, trifluorometoxietoxi, fluoroetoxietoxi, difluoroetoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, fluorometoxipropoxi, difluorometoxipropoxi, trifluorometoxipropoxi, fluoroetoxipropoxi, difluoroetoxipropoxi y trifluoroetoxipropoxi.

El término "haloalcoxialcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo haloalcoxialcoxi. Ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen fluorometoximetoximetilo, difluorometoximetoximetilo, trifluorometoximetoximetilo, fluoroetoximetoximetilo, difluoroetoximetoximetilo, trifluoroetoximetoximetilo, fluorometoxietoximetilo, difluoroetoxietoximetilo, trifluoroetoxietoximetilo, fluoroetoxietoximetilo, difluoroetoxietoximetilo, trifluoroetoxietoximetilo, fluorometoxipropoximetilo, difluorometoxipropoximetilo, trifluorometoxipropoximetilo, fluoroetoxipropoximetilo,

difluoroetoxipropoximetilo y trifluoroetoxipropoximetilo.

El término "haloalcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo haloalcoxi. Ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen fluorometoximetilo, difluorometoximetilo, trifluorometoximetilo, fluoroetoximetilo, difluoroetoximetilo, trifluoroetoximetilo, fluorometoxietilo, difluorometoxietilo, trifluorometoxietilo, fluoroetoxietilo, difluoroetoxietilo, trifluoroetoxietilo, fluorometoxipropilo, difluorometoxipropilo, trifluorometoxipropilo, fluoroetoxipropilo, difluoroetoxipropilo y trifluoroetoxipropilo. Un haloalcoxialquilo particular es 2,2-difluoroetoxietilo.

El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalquilo" indica un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Grupos haloalquilo particulares son trifluorometilo. Grupos particulares son también difluorometilo.

El término "halocicloalcoxi" indica un grupo cicloalcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular átomos de flúor. Ejemplos de grupos halocicloalcoxi incluyen fluorociclopropoxi, difluorociclopropoxi, fluorociclobutoxi y difluorociclobutoxi.

El término "halocicloalcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo halocicloalcoxi, en particular átomos de flúor. Ejemplos de grupos halocicloalcoxialquilo incluyen fluorociclopropoximetilo, difluorociclopropoximetilo, fluorociclobutoximetilo y difluorociclobutoximetilo.

El término "halocicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular átomos de flúor. Ejemplos de grupos halocicloalquilo incluyen fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, fluorociclobutilo y difluorociclobutilo.

El término "halocicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un halocicloalquilo. Ejemplos de grupos halocicloalquilalquilo incluyen fluorociclopropilmetilo, fluorociclopropiletilo, difluorociclopropilmetilo, difluorociclopropiletilo, fluorociclobutilmetilo, fluorociclobutilmetilo, difluorociclobutilmetilo y difluorociclobutilmetilo.

El término "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Halógenos particulares son cloro y flúor.

El término "heteroarilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico heterocíclico aromático monovalente de 5 a 12 átomos de anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo carbonos los restantes átomos de anillo. Ejemplos de grupo heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piracínilo, pirazolilo, piridacínilo, pirimidinilo, triacínilo, acepinilo, diacepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Grupos heteroarilo particulares incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, indolilo, piridinilo, isooxazolilo y oxazolilo.

En particular, los grupos heteroarilo formados por R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos son pirrolilo y pirazolilo. En particular, en el caso de R<sup>21</sup>, el término "heteroarilo" indica los grupos imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, indolilo, piridinilo e isooxazolilo. Más en particular, el grupo pirazolilo.

En particular, en el caso de R<sup>25</sup>, el término "heteroarilo" indica los grupos piridinilo, pirazolilo y oxazolilo. En particular, en el caso de R<sup>25</sup>, el término "heteroarilo" indica los grupos pirazolilo y oxazolilo. Más en particular, en el caso de R<sup>25</sup>, el heteroarilo es pirazolilo y piridinilo. Más en particular es pirazolilo.

El término "heteroarilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo heteroarilo. Ejemplos son pirazolilalquilo e imidazolilalquilo. Ejemplos más particulares son pirazolilmetilo e imidazolilmetilo.

En particular, en el caso de R<sup>25</sup>, el término "heteroarilalquilo" indica los grupos pirazolilmetilo e imidazolilmetilo. En particular, el grupo pirazolilmetilo.

El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente de 3 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo carbonos los restantes átomos de anillo. En modos de realización particulares, heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo carbonos los restantes átomos de anillo. Ejemplos para heterocicloalquilo saturado monocíclico son aciridinilo, oxiranilo, acetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo,

pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperacino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, acepanilo, diacepanilo, homopiperacino, oxacepanilo y tiacinanilo. Ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano. Ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiridinilo, o dihidropirano. Ejemplos más particulares de grupo heterocicloalquilo son pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, piperacino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, acepanilo, diacepanilo, homopiperacino, oxacepanilo, tiacinanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano. Ejemplos más particulares de un heterocicloalquilo son pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolino, tiacinanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano.

En particular, en el caso de R<sup>21</sup>, el término "heterocicloalquilo" indica los grupos pirrolidinilo, tiacinan-2-ilo, isotiazolidin-2-ilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, oxazolidinilo, imidazolidinilo, piperacino, 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]heptano y 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano. Más en particular, los grupos piperacino y 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano. Más en particular, el grupo 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano. También más en particular, el grupo piperacino.

En particular, en el caso de R<sup>25</sup>, el término "heterocicloalquilo" indica el grupo oxetano.

En particular, en el caso de R<sup>28</sup>, el término "heterocicloalquilo" indica los grupos morfolino, pirrolidinilo y piperidinilo.

En particular, el heterocicloalquilo formado por R<sup>15</sup> y R<sup>26</sup> conjuntamente con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos son acetano, pirrolidinilo y piperidinilo.

El término "heterocicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo heterocicloalquilo. Ejemplos son tetrahidrofuranylalquilo, pirrolidinylalquilo y piperacino-1-ylalquilo. Más en particular, tetrahidrofuranylalquilo, pirrolidinylalquilo y piperacino-1-ylalquilo.

En particular, en el caso de R<sup>9</sup>, el término "heterocicloalquilalquilo" indica el grupo piperacino-1-ylalquilo. Más en particular, el grupo piperacino-1-ylalquilo.

En particular, en el caso de R<sup>25</sup>, el término "heterocicloalquilalquilo" indica los grupos tetrahidrofuranylalquilo y pirrolidinylalquilo. Más en particular, los grupos tetrahidrofuranylalquilo y pirrolidinylalquilo.

El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

El término "hidroxialcoxi" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroxietoxi, hidroxipropoxi e hidroximetilpropoxi.

El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxil-1-metilalquilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Ejemplos particulares son hidroximetilo e hidroxietilo.

El término "oxo" indica un átomo de oxígeno divalente =O.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no sean indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. Sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido cítrico.

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que los compuestos de fórmula general (I) se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se puedan convertir de nuevo en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metilmetílicos y ésteres pivaloiloximetílicos. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a

los ésteres metabólicamente lábiles, que pueda producir los compuestos originales de fórmula general (I) *in vivo*, está dentro del alcance de la presente invención.

El término "grupo protector" (GP) indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se pueda llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo desprotegido en el sentido convencionalmente asociado con él en química sintética. Los grupos protectores se pueden retirar en el momento apropiado. Grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo. Grupos protectores particulares son *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Grupos protectores más particulares son *terc*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es *terc*-butoxicarbonilo (Boc).

La abreviatura  $\mu\text{M}$  significa micromolar y es equivalente al símbolo  $\mu\text{M}$ .

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también abarca variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticas a las citadas en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tenga la masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominante normalmente encontrado en la naturaleza para el átomo. Se contemplan todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$  ("D"),  $^3\text{H}$  ("T"),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ), puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida), y de ahí que pueda ser preferente en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ , son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar, en general, por los siguientes procedimientos análogos a los divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente. En particular, los compuestos de fórmula (I), en la que uno o más átomos de H se han reemplazado por un átomo de  $^2\text{H}$  también son un modo de realización de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros.

De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede ser de configuración "R" o "S".

También se describen compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular, compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más en particular, compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

Ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento se seleccionan de

6-cloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-nicotinonitrilo;

6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

- 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-carbaldehído;
- 5 6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((*R*)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((*S*)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-[5-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona
- 6-cloro-2-[5-(ciclopropil-hidroxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 25 6-cloro-2-[5-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 30 6-cloro-2-[5-(2-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 35 [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 6-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 40 6-cloro-8'-hidroxi-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
- N*-(6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1*H*-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-propionamida;
- 45 6-cloro-2-{5-[hidroxi-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[(3,4-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 50 6-cloro-2-{5-[(4-etil-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(hidroxi-fenil-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-{5-[1-(3,4-difluoro-fenil)-1-hidroxi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-hidroxi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-(6-metil-piracin-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 65 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-*N,N*-dimetil-nicotinamida;

- 6-cloro-2-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-*N*-metil-nicotinamida;
- 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-*N*-ciclopropil-nicotinamida;
- 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-*N*-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida;
- 10 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-*N*-fenil-nicotinamida;
- 6-cloro-2-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((*S*)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-[5-((*S*)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((*S*)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-cloro-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-piridacin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-piridin-3-il-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 25 6-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 30 6-cloro-2-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 2-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 35 6-cloro-2-(5-metilsulfanil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 40 6-cloro-2-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-fluoro-4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 45 6-cloro-2-{4-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-7-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 50 6-cloro-2-(5-ciclopropil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-(4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-[5-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-7-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
- 65 3-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-isonicotinonitrilo;

- 6-cloro-2-(5-fluoro-4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-2-[5-fluoro-4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(4-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[4-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-3*H*-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiacinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((*S*)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 20 éster metílico del ácido (*S*)-1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 25 6-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 30 6-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-3-metil-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- (*R*)-6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 35 (*S*)-6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 8-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 40 6-metoxi-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5,6-dicloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 2-cloro-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6*H*-[1,6]naftiridin-5-ona;
- 45 2-metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6*H*-[1,6]naftiridin-5-ona;
- 2-metoxi-6-piridin-3-il-7,8-dihidro-6*H*-[1,6]naftiridin-5-ona;
- 50 6-cloro-5-fluoro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-7-fluoro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-7-fluoro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-4,4-dimetil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-4-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 65 6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

- 5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5 5-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 10 5-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 15 5-cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- [5-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 20 5-cloro-2-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 25 5-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3-metil-2-(4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 30 5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 35 3-bencil-5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3-etil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 40 5-cloro-3-etil-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 45 5-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 50 5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 55 6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 60 6-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-hidroxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6*H*-[1,6]naftiridin-5-ona;
- 65 6-cloro-2-(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-etil-4-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 10 [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico;
- 6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-[5-((*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((*S*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-cloro-2-[5-((*R*)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 25 *N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida
- N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida
- 6-cloro-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 30 6-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 35 6-cloro-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 40 6-cloro-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-propil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 45 éster etílico del ácido 1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1*H*-imidazol-2-carboxílico;
- 6-cloro-2-[5-(2-hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(oxetan-3-ilaminometil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 50 6-cloro-2-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperacín-1-ilmetil]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-isopropil-piperacín-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-metil-piperacín-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 65 6-cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-(5-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-2-(5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-cloro-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-[5-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-metil-benzoimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-cloro-2-(5-indazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-indazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 25 6-cloro-2-[5-(6-fluoro-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(7-fluoro-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-fluoro-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 30 6-cloro-2-[5-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-ciclopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 35 6-cloro-2-[5-(2-trifluorometil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-etil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 40 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 45 6-cloro-2-(5-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoximetil]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 50 6-cloro-2-(5-ciclopentiloximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-[5-(2-fluoro-fenoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-metil-ciclopropilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(tetrahidro-furan-2-ilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-ciclobutoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 65 6-cloro-2-[5-(4-metanosulfonyl-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-[5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-2-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-metil-2*H*-pirazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-[5-(2,3-difluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,5-difluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,5-difluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-[5-(2-trifluorometil-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,6-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-cloro-2-[5-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,5-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 25 [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico;
- N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida;
- 30 *N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-metanosulfonamida;
- [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
- 6-cloro-2-[5-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 35 6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxiamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 40 *N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-propionamida;
- 6-cloro-2-{5-[(2-metil-2*H*-pirazol-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 45 ácido 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilamino]-2-metil-propiónico;
- 6-cloro-2-{5-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 50 6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 65 6-cloro-2-[5-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-2-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-(5-isoxazol-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,4-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 15 5-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo;
- N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-isobutiramida;
- 20 [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-4-fluoro-benzamida;
- 1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-ciclohexil-urea;
- 25 1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
- 6-cloro-2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 30 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetamida;
- 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-*N*-metil-acetamida;
- éster metílico del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acético;
- 35 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-*N,N*-dimetil-acetamida;
- 6-cloro-2-(5-fenilaminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 40 6-cloro-2-{5-[(4-fluoro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[(3-fluoro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 45 6-cloro-2-{5-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[(1*H*-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 50 6-cloro-2-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
- 6-cloro-2-[5-(1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-[5-(1-dimetilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-[5-(4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-imidazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 65 6-cloro-2-[5-(1-pirazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-{5-[1-(oxazol-2-ilamino)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-2-[5-(1-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[1-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[1-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 10 *N*-{1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-etil}-metanosulfonamida;
- 6-cloro-2-{5-[1-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-fenilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-(5-metanosulfinil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Además, los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento se seleccionan de
- 25 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3-etil-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 30 5-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 35 6-cloro-5'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
- 6-cloro-8'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
- 8'-amino-6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
- 40 (6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-amida del ácido etanosulfónico;
- 6'-cloro-2'-(5-fluoropiridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'*H*)-ona;
- 45 6'-cloro-2'-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'*H*)-ona;
- 2-cloro-6-(5-fluoro-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 2-cloro-6-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 50 6-(5-fluoro-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 6-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 55 6'-cloro-2'-(piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'*H*)-ona;
- 5-cloro-3-ciclopropil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-cloro-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 60 2-etoxi-6-(5-fluoro-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 2-metoxi-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 65 5-cloro-3-ciclopropil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

ES 2 811 806 T3

- 5-cloro-3-ciclopropil-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 6-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
- 5 5-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 6'-cloro-2'-(4-cloropiridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;
- 5-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 10 (R o S)-6-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- (R o S)-6-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 15 (R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- (R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 20 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- 25 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- [4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;
- [(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;
- 30 [(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;
- N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- 35 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biiisoquinolinil-8'-il)-acetamida;
- N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biiisoquinolinil-8'-il)-acetamida;
- 40 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
- N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
- 45 N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biiisoquinolinil-8'-il)-metanosulfonamida;
- N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biiisoquinolinil-8'-il)-metanosulfonamida;
- N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;
- 50 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;
- N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biiisoquinolinil-8'-il)-propionamida;
- 55 N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biiisoquinolinil-8'-il)-propionamida;
- N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;
- N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;
- 60 N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- 65 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;



- N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
- N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;
- 5 *N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;
- N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;
- 10 *N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;
- N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
- 15 *N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
- N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
- 20 *N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
- N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-[2]pirindin-7-il]-propionamida;
- 25 *N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-[2]pirindin-7-il]-propionamida;
- N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-[2]pirindin-7-il]-propionamida;
- 30 *N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-[2]pirindin-7-il]-propionamida;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 35 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-((1*H*-pirazol-3-ilamino)-metil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 2-cloro-7,7-dimetil-6-[5-((1*H*-pirazol-3-ilamino)-metil)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 40 2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-((1*H*-pirazol-3-ilamino)-metil)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 2-etoxi-7,7-dimetil-6-[5-((1*H*-pirazol-3-ilamino)-metil)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrol[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 45 6'-cloro-2'-[5-((1*H*-pirazol-3-ilamino)metil)piridin-3-il]espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'*H*)-ona;
- [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-(6-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 50 [5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- [5-((*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 55 *N*-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- N*-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-*N*-metil-metanosulfonamida;
- N*-[[5-(6'-fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'*H*)-il]piridin-3-il)metil]etanosulfonamida;
- 60 *N*-[[5-(6'-fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'*H*)-il]piridin-3-il)metil]-*N*-metiletanosulfonamida;
- [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido etanosulfónico;
- 65 *N*-[[5-(6'-cloro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'*H*)-il]piridin-3-il)metil]propanamida;

- N*-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- N*-[5-(6-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- 5 *N*-[5-((*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- N*-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida;
- 10 *N*-[[5-(5'-fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'*H*)-il]piridin-3-il)metil]metanosulfonamida;
- N*-[5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- N*-[5-(6-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 15 *N*-[[5-(6'-fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'*H*)-il]piridin-3-il)metil]metanosulfonamida;
- N*-[5-((*R* o *S*)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- N*-[5-(5-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 20 *N*-[5-((*R* o *S*)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- N*-[5-(5-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 25 5-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 30 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 35 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiacinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(3-isopropil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 40 6-cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 45 6-cloro-2-[5-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 50 6-cloro-2-[5-(2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-[4-cloro-5-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona;
- 2-cloro-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 60 5-cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- (*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 65 (*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

- [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
- [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 5 [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico;
- 2-cloro-*N*-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida;
- 10 [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-3*H*-imidazol-4-carboxílico;
- 15 *N*-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-6-metil-nicotinamida;
- 3-cloro-*N*-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isonicotinamida;
- N*-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida;
- 20 *N*-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-2-metil-nicotinamida;
- N*-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-4-metil-nicotinamida;
- 25 2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-((*R*)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-((*S*)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 30 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 35 5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-((*R*)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-((*S*)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 40 2-[5-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-(1-acetil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 45 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 50 5-cloro-2-[5-((*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-(4-acetil-piperacina-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 55 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(4-propionil-piperacina-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-piperacina-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(4-etanosulfonil-piperacina-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 60 5-cloro-2-[5-[4-(3-cloro-piridin-2-carbonil)-piperacina-1-il]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 65 2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[6-(1-acetil-piperidin-3-il)-piracin-2-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[6-(1-propionil-piperidin-3-il)-piracin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5 5-cloro-2-[6-(1-etanosulfonil-piperidin-3-il)-piracin-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[6-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-piracin-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

10 *N*-[(*R* o *S*)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

*N*-[(*R* o *S*)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

*N*-[4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento se seleccionan de

20 6-cloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

25 6-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-((*R*)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

30 2-metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona;

5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

35 5-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

40 6-cloro-2-(5-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

45 6-cloro-2-[5-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

6-cloro-2-[5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

50 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento se seleccionan de

55 (*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

60 *N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

*N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

*N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

65 *N*-[(*R* o *S*)-4-((*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;

- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;
- 5 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 6'-cloro-2'-[5-[(1H-pirazol-3-ilamino)metil]piridin-3-il]espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;
- 10 N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;  
 [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
- 2-[5-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 15 2-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonyl-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 20 5-cloro-2-[5-((R)-1-etanosulfonyl-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-2-[5-((S)-1-etanosulfonyl-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 25 5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonyl-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 2-[5-(4-acetil-piperacina-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 30 5-cloro-2-[5-(4-metanosulfonyl-piperacina-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-2-[5-(4-etanosulfonyl-piperacina-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los procesos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) se describen en el presente documento.

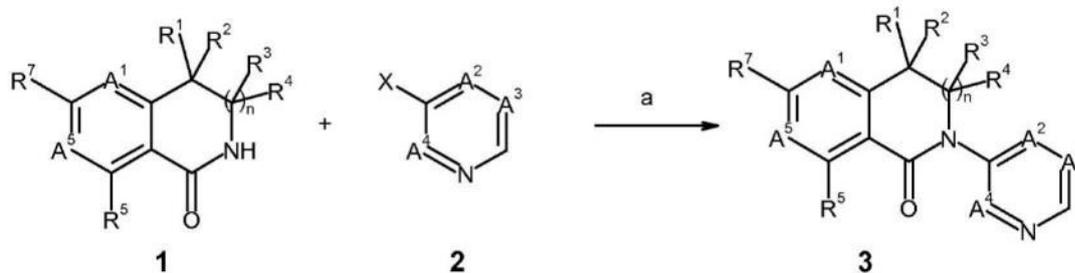
- 40 La preparación de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías de síntesis  
 secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las  
 habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los  
 expertos en la técnica. En caso de que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una  
 reacción, estos enantiómeros o diastereoisómeros se pueden separar por procedimientos descritos en el presente  
 documento o conocidos por el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización. Los  
 45 sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen la significación dada en el  
 presente documento.

Se usan las siguientes abreviaturas en el presente texto:

- 50 AcOH = ácido acético, BOC = t-butiloxicarbonilo, BuLi = butil-litio, CDI = 1,1-carbonildiimidazol,  
 DCM = diclorometano, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-a]acepina, DCE = 1,2-dicloroetano,  
 DIBALH = hidruro de di-*i*-butilaluminio, DCC = *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, DMA = *N,N*-dimetilacetamida,  
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = *N,N*-dimetilformamida, EDCI = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-  
 55 etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et<sub>2</sub>O = éter dietílico, Et<sub>3</sub>N = trietilamina,  
 equiv. = equivalentes, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio,  
 HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento, HOBT = 1-hidroxibenzotriazol, base de Hünig = iPr<sub>2</sub>NEt = *N*-  
 etildisopropilamina, IPC = control durante el procedimiento, LAH = hidruro de litio y aluminio, LDA = diisopropilamida  
 de litio, LiBH<sub>4</sub> = borohidruro de litio, MeOH = metanol, NaBH<sub>3</sub>CN = cianoborohidruro de sodio, NaBH<sub>4</sub> = borohidruro  
 de sodio, NaI = yoduro de sodio, Red-Al = hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, TA = temperatura ambiente,  
 60 TBDMSCl = cloruro de t-butildimetilsililo, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, cuant. = cuantitativo.

- Los compuestos heterocíclicos sustituidos con halógeno o triflato **2** reaccionan con aril-lactamas **1** en disolventes  
 como 1,4-dioxano, en presencia de yoduro de cobre(I), carbonato de potasio o cesio, un compuesto quelante 1,2-  
 diamino como *N,N'*-dimetiletilediamina o trans-1,2-diamino-hexano, a temperaturas elevadas, preferentemente con  
 ayuda de calentamiento por microondas, para formar los compuestos heterocíclicos **3** (etapa a) como se describe en  
 65 el esquema 1.

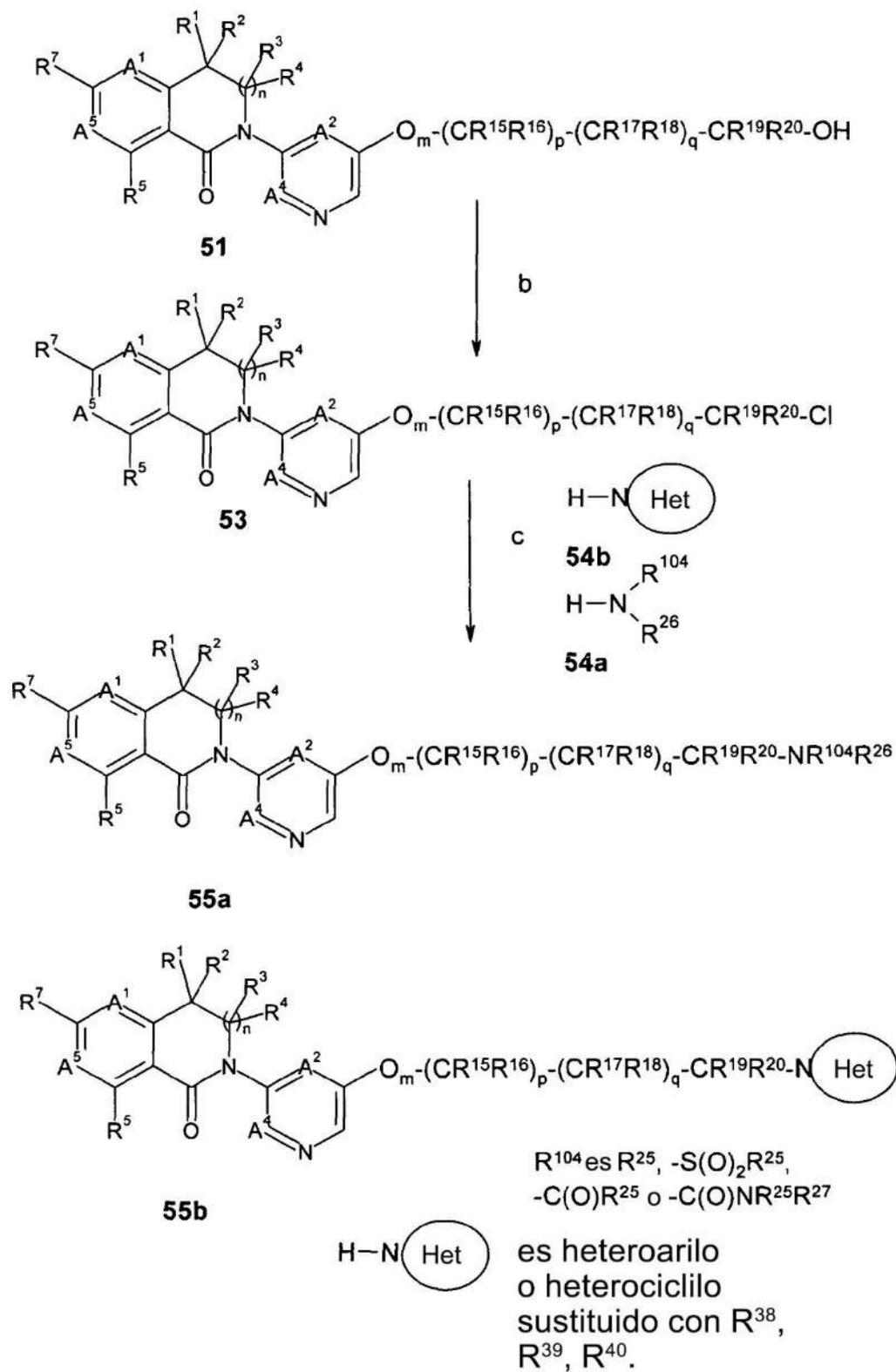
## Esquema 1



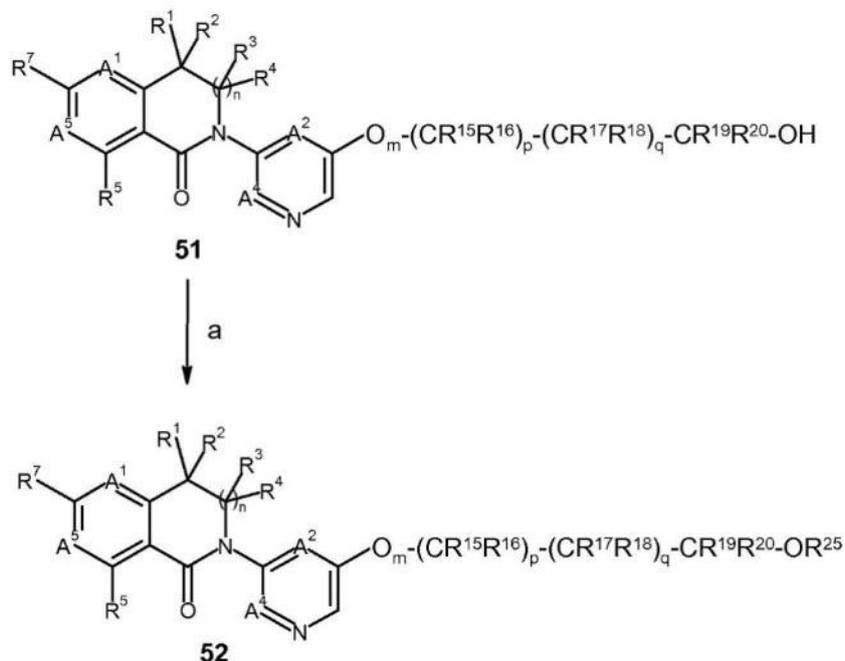
X es halógeno u  $OSO_2CF_3$

- 5 El tratamiento de los compuestos de alcohol unidos a heteroarilo **51** (esquema 2b) con una base como hidruro de sodio en un disolvente como THF o DMF y posteriormente con un agente alquilante adecuado tal como un haluro, mesilato o tosilato preferentemente entre TA y la temperatura de reflujo del disolvente da compuestos **52** (etapa a). De forma alternativa (esquema 2a), los compuestos de alcohol unidos a heteroarilo **51** pueden convertirse, por ejemplo, en los cloruros correspondientes mediante tratamiento con cloruro de tionilo en un disolvente como diclorometano, preferentemente entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente (etapa b). Dichos cloruros unidos a heteroarilo, compuestos **53**, reaccionan con restos amino nucleófilos **54a** o compuestos arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo **54b** *per se* o después de la formación de aniones, por ejemplo, con hidruro de sodio en disolventes como *N,N'*-dimetilformamida en un intervalo de temperatura entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . y aproximadamente  $100\text{ }^\circ\text{C}$  para formar aductos **55a** o **55b** (etapa c).
- 10

Esquema 2a

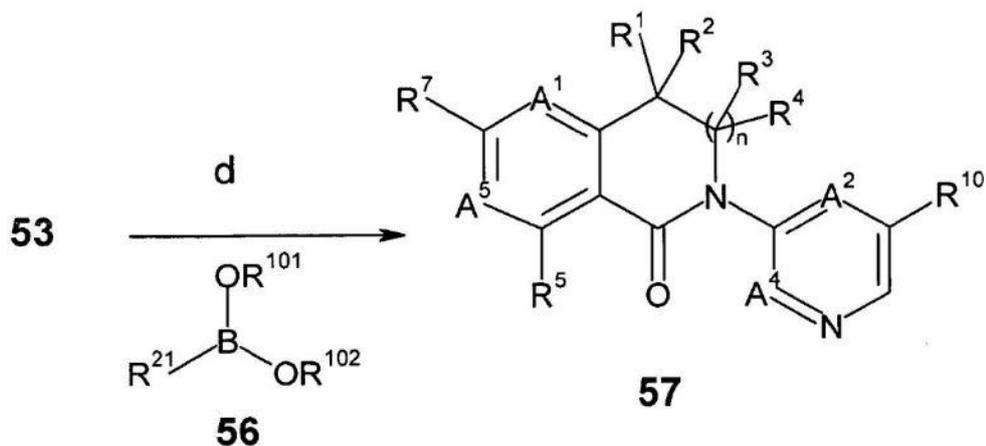


## Esquema 2b

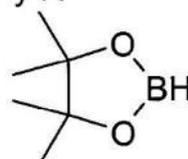


De forma alternativa (esquema 2c), los compuestos de cloruro unidos a heteroarilo **53** reaccionan con ácidos borónicos o ésteres **56** i) usando condiciones de Suzuki, por ejemplo, en presencia de catalizadores, tales como acetato de tri-  
 5 o-tolilfosfina/paladio(II), tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) opcionalmente en forma de un complejo de diclorometano (1:1), y en presencia de una base, tal como fosfato de potasio acuoso o no acuoso, carbonato de sodio o potasio, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, y en una atmósfera inerte  
 10 tal como argón o nitrógeno, en un intervalo de temperaturas preferentemente entre temperatura ambiente y aproximadamente 130 °C o ii) usando un catalizador de níquel(0), por ejemplo, bis(1,5-ciclooctadieno)níquel(0) en presencia de fosfato de potasio, bis(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metano en *N,N*-dimetilacetamida a temperaturas alrededor de 100 °C dando los aductos **57** (etapa d).

## Esquema 2c



$R^{101}$  y  $R^{102}$  son H o alquilo, o  $R^{101}$  y  $R^{102}$  conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos forman

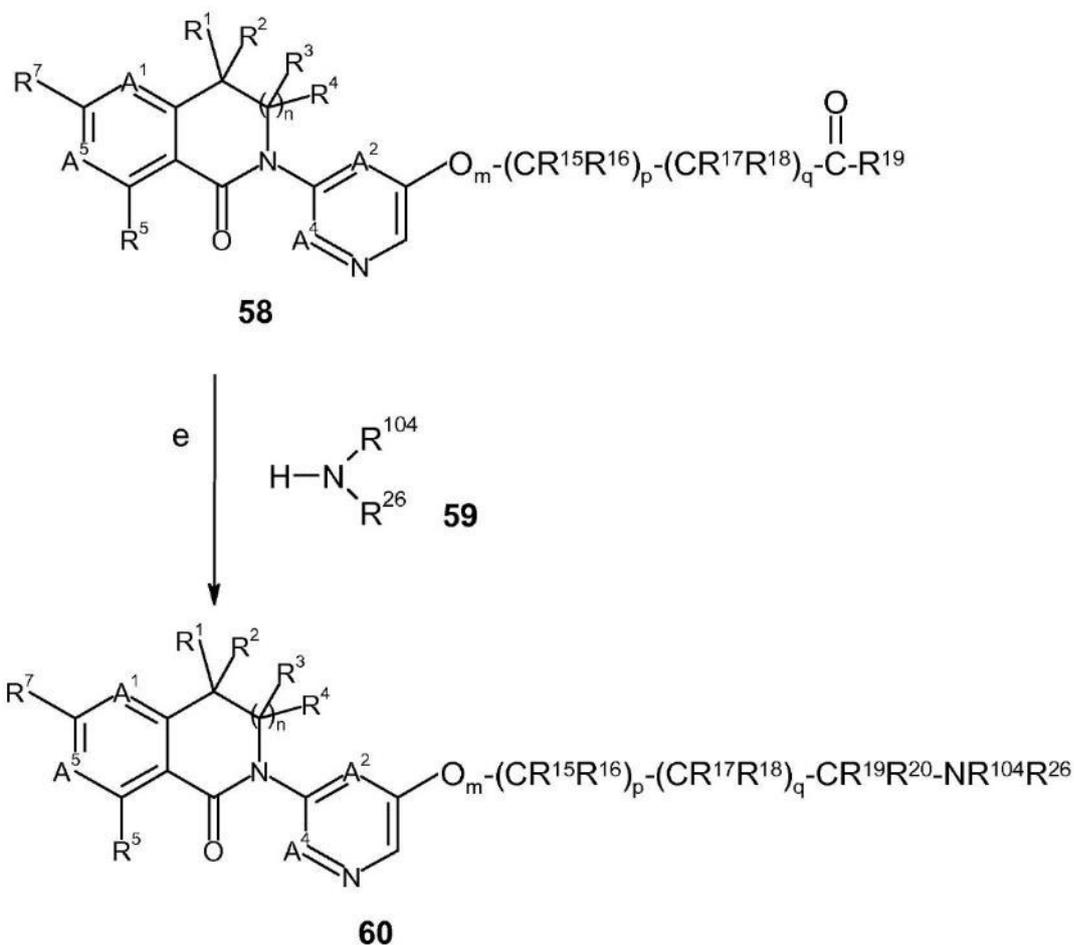


$R^{21}$  es arilo sustituido o heteroarilo sustituido

5 Los aldehídos o cetonas **58** (esquema 2d) se pueden tratar con restos amino adecuados **59** en presencia de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  en un procedimiento de una etapa en un disolvente como metanol preferentemente alrededor de temperatura ambiente o en un procedimiento de dos etapas mediante un primer tratamiento con isopropóxido de titanio(IV) en disolventes como metanol o tolueno preferentemente a temperaturas de entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes, seguido de reacción con  $\text{NaBH}_4$  preferentemente entre  $0^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente convierte los aldehídos o cetonas **58** en compuestos amino **60**; de forma alternativa, las iminas obtenidas después del tratamiento con isopropóxido de titanio(IV) se pueden evaporar, a continuación redissolver en un disolvente como THF y tratarse con un reactivo de Grignard  $\text{R}^{20}\text{MgX}$ , preferentemente entre  $-40^\circ\text{C}$  y  $0^\circ\text{C}$  dando lugar a los compuestos amino **60** que portan el sustituyente  $\text{R}^{20}$  específico (etapa e).

10

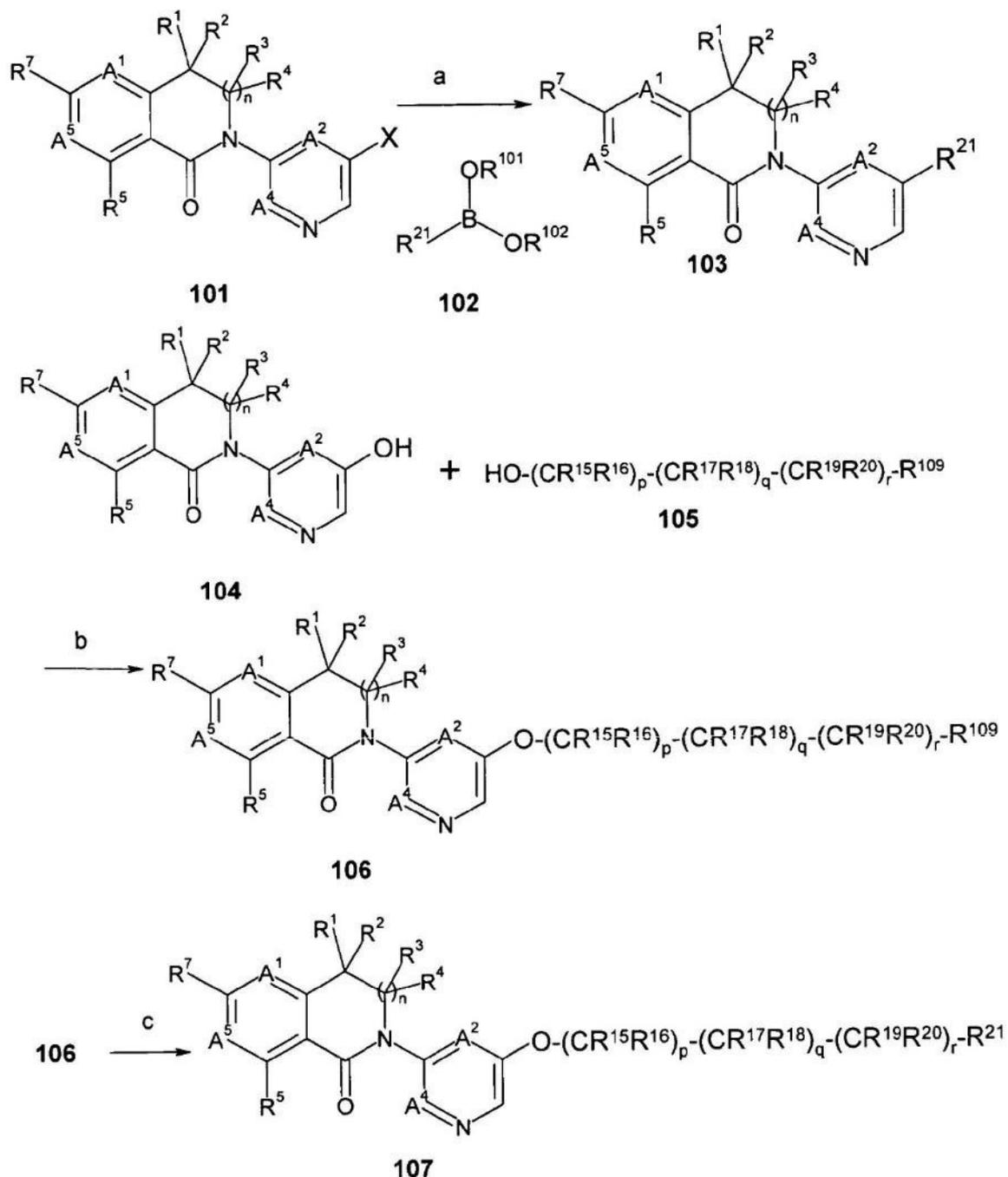
## Esquema 2d



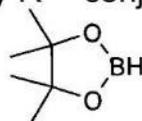
$\text{R}^{104}$  es  $\text{R}^{25}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{27}$

- 5 Los haluros de heteroarilo **101** (esquema 2e) reaccionan con ácidos borónicos o ésteres **102** usando las condiciones de Suzuki como se describe anteriormente para dar los aductos **103** (etapa a). Los fenoles **104** reaccionan con los alcoholes **105** en condiciones de Mitsunobu por ejemplo, con trifenilfosfina y azodicarboxilato o di-(4-clorobencil)azodicarboxilato de di-*terc*-butilo, diisopropilo o dietilo como reactivos en disolventes como tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano preferentemente a temperatura ambiente para dar los aductos **106** (etapa b). Los
- 10 compuestos **106** se pueden transformar por modificaciones estándar adicionales en sintonas **107** (etapa c).

## Esquema 2e



$R^{101}$  y  $R^{102}$  son H o alquilo, o  $R^{101}$  y  $R^{102}$  conjuntamente con el átomo de boro al que están unidos forman

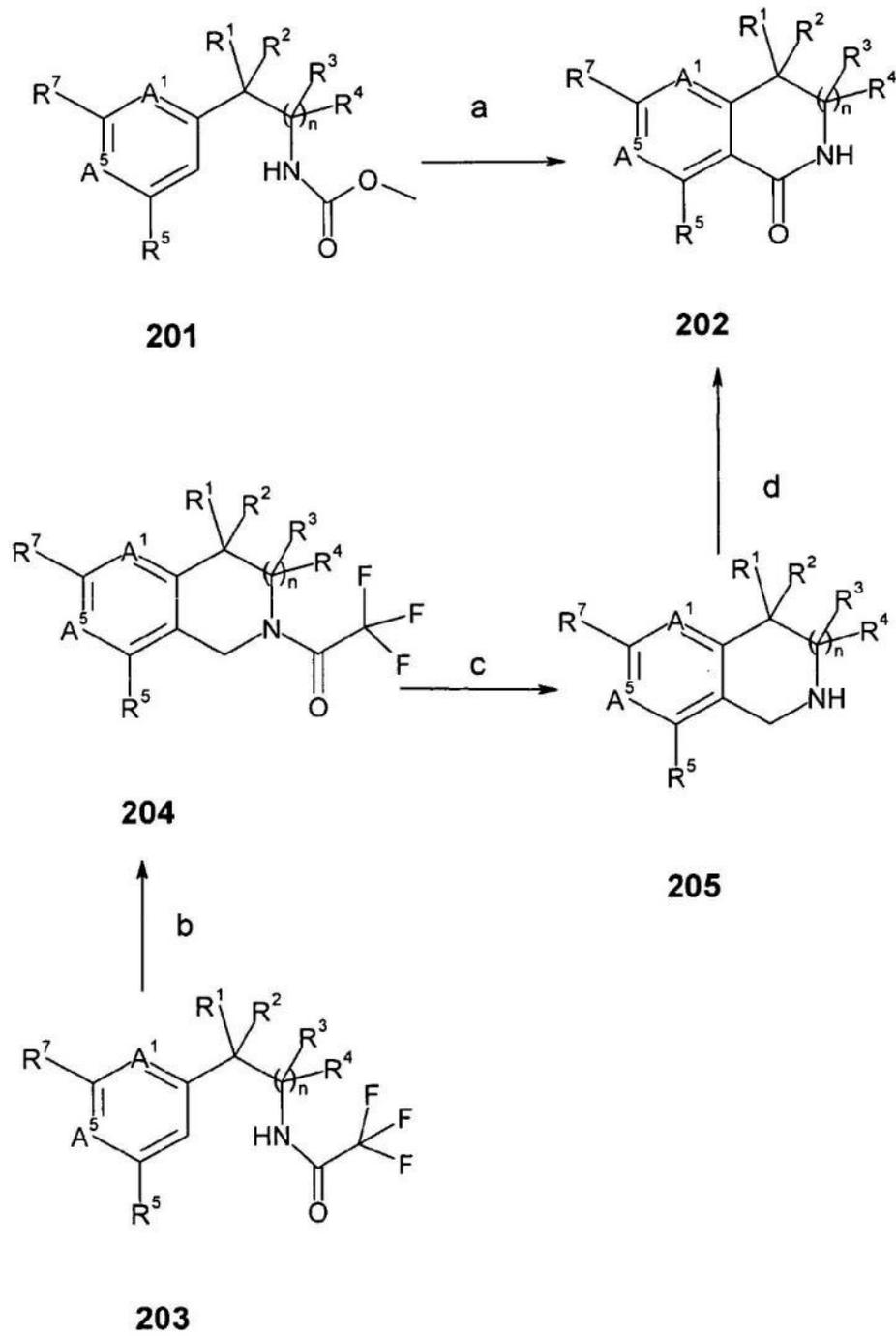


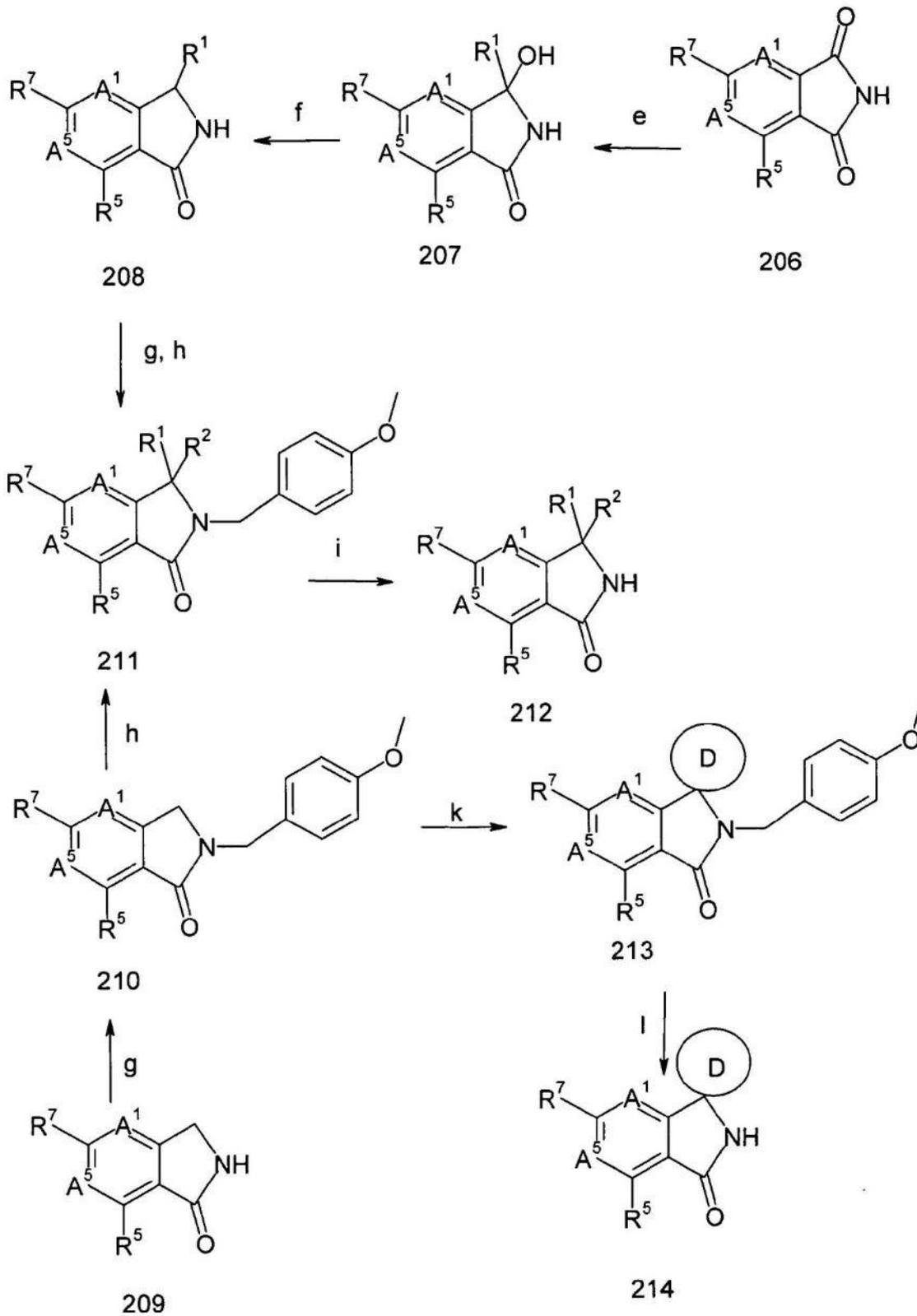
$R^{21}$  es arilo sustituido o heteroarilo sustituido

$X$  es halógeno u  $OSO_2CF_3$

$R^{109}$  representa sustituyentes como se define en  $R^{21}$  o sustituyentes que se pueden transformar fácilmente en  $R^{21}$  (etapa c).

Los carbamatos **201** (esquema 3) reaccionan con poli(ácido fosfórico) a temperatura elevada (por ejemplo, 100-180 °C) para formar los derivados de 3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona **202** (etapa a). Las trifluoroacetamidas **203** se pueden ciclar en los compuestos 1-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona **204** por tratamiento con paraformaldehído en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido acético, preferentemente alrededor de temperatura ambiente (etapa b). La eliminación del grupo trifluoroacetilo por tratamiento con, por ejemplo, hidróxido de potasio en un disolvente como etanol a temperaturas alrededor de temperatura ambiente proporciona los compuestos de tetrahidro-isoquinolina **205** (etapa c). La oxidación de los compuestos de tetrahidro-isoquinolina **205**, por ejemplo, con yodosobenceno y bromuro de potasio, preferentemente en agua, da los compuestos de 3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona **202** (etapa d). La reacción de los compuestos de isoindol-1,3-diona **206** con un reactivo de Grignard R<sup>1</sup>MgX en un disolvente como THF, preferentemente alrededor de 0 °C, da los aductos **207** (etapa e). El tratamiento posterior con trietilsilano y eterato de trifluoro de boro en un disolvente como diclorometano y en un intervalo de temperatura preferentemente entre -25 °C y TA da los compuestos de isoindolona **208** (etapa f). La introducción de un grupo protector metoxibencilo en los compuestos de isoindolona **209** (por ejemplo, por tratamiento con bis(trimetilsilil)amida de sodio y 1-bromometil-4-metoxi-benceno en THF entre 0 °C y TA) da los compuestos protegidos **210** (etapa g); de forma similar, se puede introducir un grupo protector metoxibencilo en los compuestos **208**. El tratamiento de los compuestos **208** que portan un grupo protector metoxibencilo adicional o de los compuestos **210** con una base como hidruro de sodio en un disolvente como THF y, a continuación, con un haluro de alquilo, mesilato o tosilato, preferentemente entre TA y la temperatura de reflujo del disolvente, da los compuestos **211** con los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> estructuralmente diferentes o estructuralmente idénticos (etapa h). De forma alternativa, el tratamiento de los compuestos **208** que portan un grupo protector metoxibencilo adicional o de los compuestos **210** con una base como NaH, LDA o LiHMDS en disolventes como DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano y, a continuación, con uno o secuencialmente con dos haluros, mesilatos o tosilatos de alquilo diferentes, preferentemente entre -78 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, da los compuestos **211** con los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> estructuralmente diferentes o estructuralmente idénticos (etapa h). La retirada del grupo protector, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura elevada da los compuestos de isoindolona **212** (etapa i). El tratamiento de los compuestos **210** con una base como hidruro de sodio en un disolvente como THF y, a continuación, con un alfa, omega di-haloalcano o di-haloheteroalcano como, por ejemplo, 1,2-dibromoetano, preferentemente entre TA y la temperatura de reflujo del disolvente, da los compuestos espiro **213** (etapa k) y, después de la posterior retirada del grupo protector, los compuestos espiro **214** (etapa l).

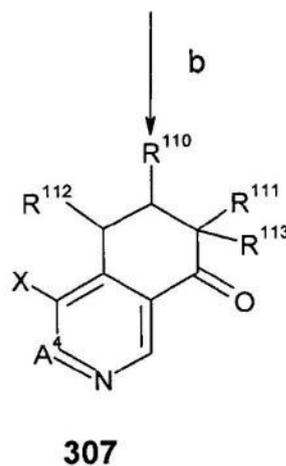
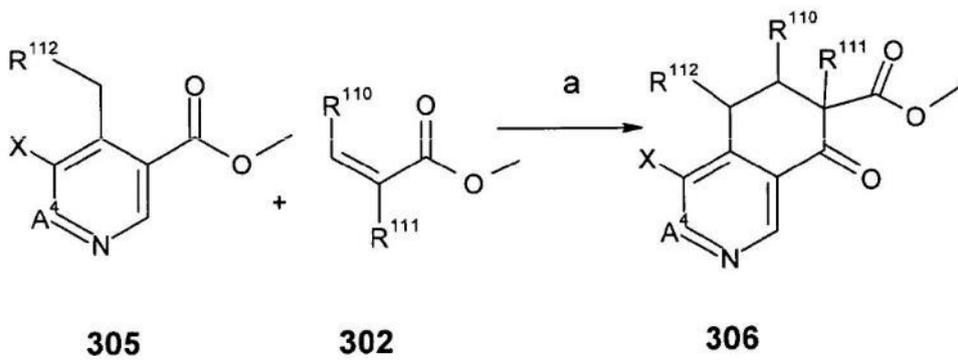
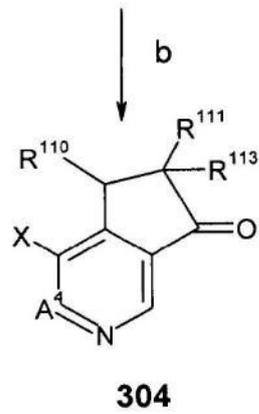
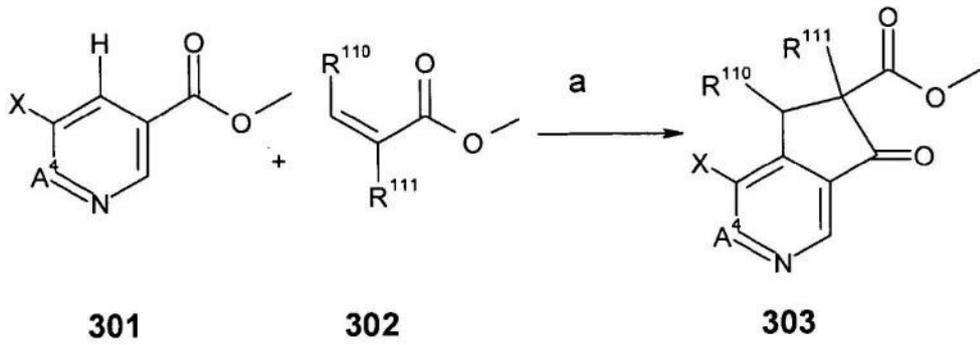
**Esquema 3**



es un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, en la que cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos con R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup>

Los compuestos de ácido 5-halo-nicotínico o ácido carboxílico de piridacina **301** o **305** (esquema 4a) reaccionan con los compuestos de éster del ácido acrílico **302** después de la desprotonación con una base como LDA o LiHMDS en disolventes como THF preferentemente alrededor de -78 °C, dando los compuestos de beta-cetoéster cíclico **303** y **306** (etapa a). Los compuestos de éster **303** o **306** con  $R^{111} = H$  se pueden tratar con una base como NaH, LDA o LiHMDS en disolventes como DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de adición de un haluro, mesilato o tosilato de alquilo o cicloalquilo, o, por ejemplo, una *N*-halobencenosulfonamida, una reacción realizada preferentemente entre -78 °C y temperatura ambiente, para dar los compuestos de éster **303** o **306** que portan un sustituyente  $R^{111}$  diferente de H. El tratamiento de los compuestos de beta-cetoéster **303** o **306** con ácido acuoso preferentemente a reflujo induce la hidrólisis del éster y la descarboxilación posterior, proporcionando las cetonas **304** y **307** (etapa b). Las cetonas **304** y **307** con  $R^{111} = H$  y  $R^{113} = H$  se pueden tratar con una base como NaH, LDA o LiHMDS en disolventes como DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido por la adición de uno o secuencialmente con dos haluros, mesilatos o tosilatos de alquilo o cicloalquilo diferentes, por ejemplo, *N*-halobencenosulfonamidas, una reacción realizada preferentemente entre -78 °C y temperatura ambiente, para dar las cetonas **304** y **307** que portan al menos uno de los sustituyentes  $R^{111}$  o  $R^{113}$  diferentes de H. Opcionalmente, las cetonas **304** y **307** se pueden convertir en las iminas correspondientes (por ejemplo, con *N*-butilamina usando un catalizador como ácido toluensulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio en un disolvente como etanol preferentemente a reflujo); dichas iminas con  $R^{111} = H$  se pueden hacer reaccionar con, por ejemplo, *N*-fluorobencenosulfonimida usando  $K_2CO_3$  o trietilamina como base en disolventes como DMF o acetonitrilo o mezclas de los mismos, en presencia de tamices moleculares preferentemente a temperatura ambiente para dar iminas que portan sustituyentes fluoro y, tras la hidrólisis de la imina (por ejemplo, con ácido clorhídrico en acetonitrilo), las cetonas **304** y **307** con  $R^{111} = F$ . Las cetonas **304** y **307** pueden funcionar como compuestos **2** (esquema 1) o se pueden convertir en compuestos **2** diferentes (esquema 1) mediante modificación estructural adicional utilizando métodos bien conocidos en la técnica como, por ejemplo, reducción de la función ceto a un grupo hidroxilo secundario con un reactivo como borohidruro de sodio en metanol o reducción del grupo ceto a una función amino primaria o secundaria por aminación reductora, por ejemplo haciendo reaccionar con una amina y  $NaBH(OAc)_3$  en metanol.

**Esquema 4a**

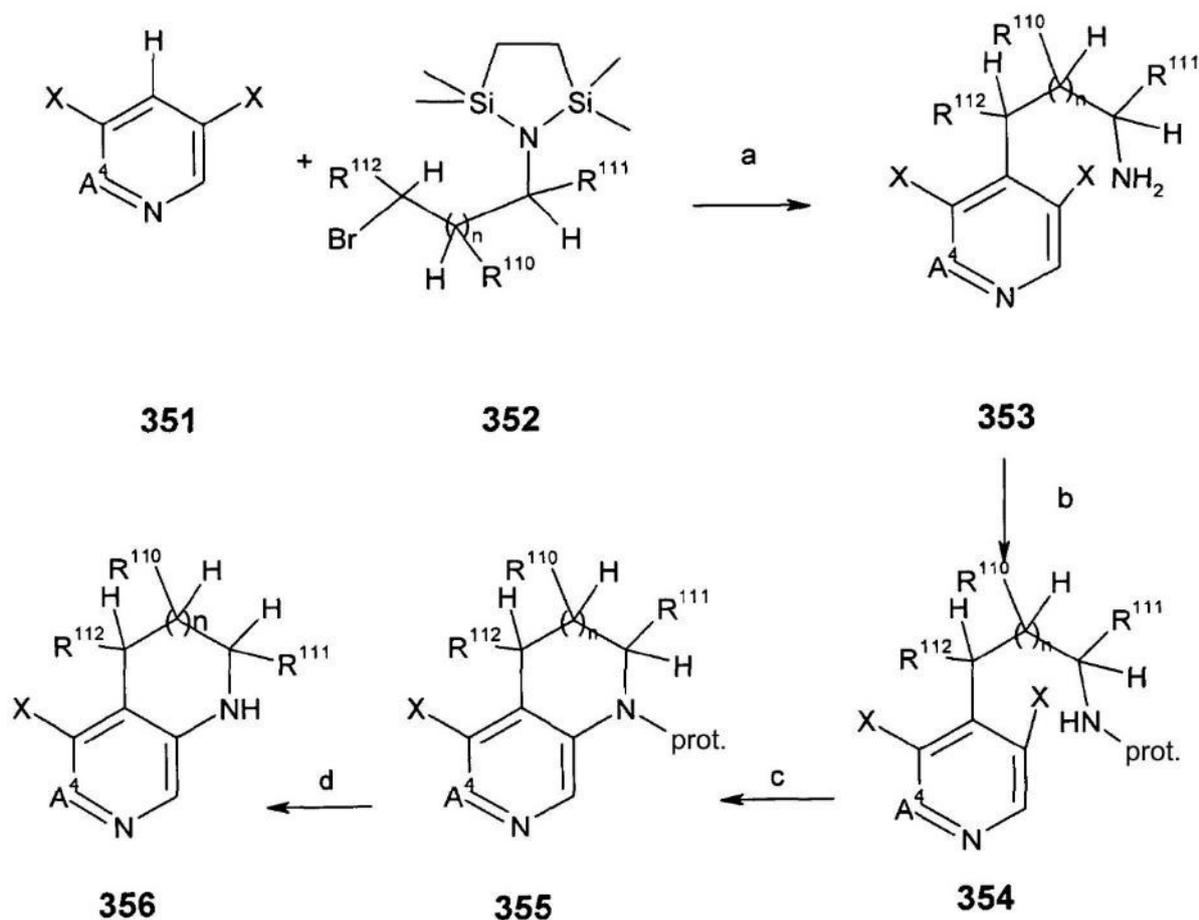


X es halógeno u OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

Tres de R<sup>110</sup>, R<sup>111</sup>, R<sup>112</sup> y R<sup>113</sup> son R<sup>35</sup> o R<sup>36</sup> o R<sup>37</sup> y el otro es H.

Los compuestos de dihalopiridina o piridacina **351** (esquema 4b) reaccionan con reactivos de bromo-tetrametil-azadisilolidina **352** después de la desprotonación con diisopropilamida de litio en disolventes como tetrahidrofurano entre -78 °C y 0 °C para dar las piridinas o piridacinas sustituidas con aminoalquilo **353** (etapa a). Después de la unión de un grupo protector a los compuestos **353** (por ejemplo, introduciendo un grupo protector BOC o SES mediante reacción con BOC<sub>2</sub>O o cloruro de 2-trimetilsilanil-etanosulfonilo, trietilamina, DMF alrededor de 0 °C), el tratamiento de los compuestos de piridina o piridacina aminoprotegidos **354** con una base como carbonato de potasio, en un disolvente como tolueno y en presencia de un catalizador como tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio a temperaturas alrededor de 100 °C da los compuestos bicíclicos **355**, todavía portando un grupo protector (etapa b, c). A continuación, la eliminación estándar del BOC o el uso de fluoruro de tetrabutilamonio hidratado en acetonitrilo preferentemente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del acetonitrilo, da los compuestos bicíclicos **356** (etapa d). Los compuestos amino **356** pueden funcionar como compuestos **2** (esquema 1) como tales o después de una modificación estructural adicional por procedimientos bien conocidos en la técnica.

## Esquema 4b



prot. = grupo protector

R<sup>110</sup> es R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup> o R<sup>37</sup>..

R<sup>111</sup> es R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup> o R<sup>37</sup>..

R<sup>112</sup> es R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup> o R<sup>37</sup>..

X es halógeno o OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

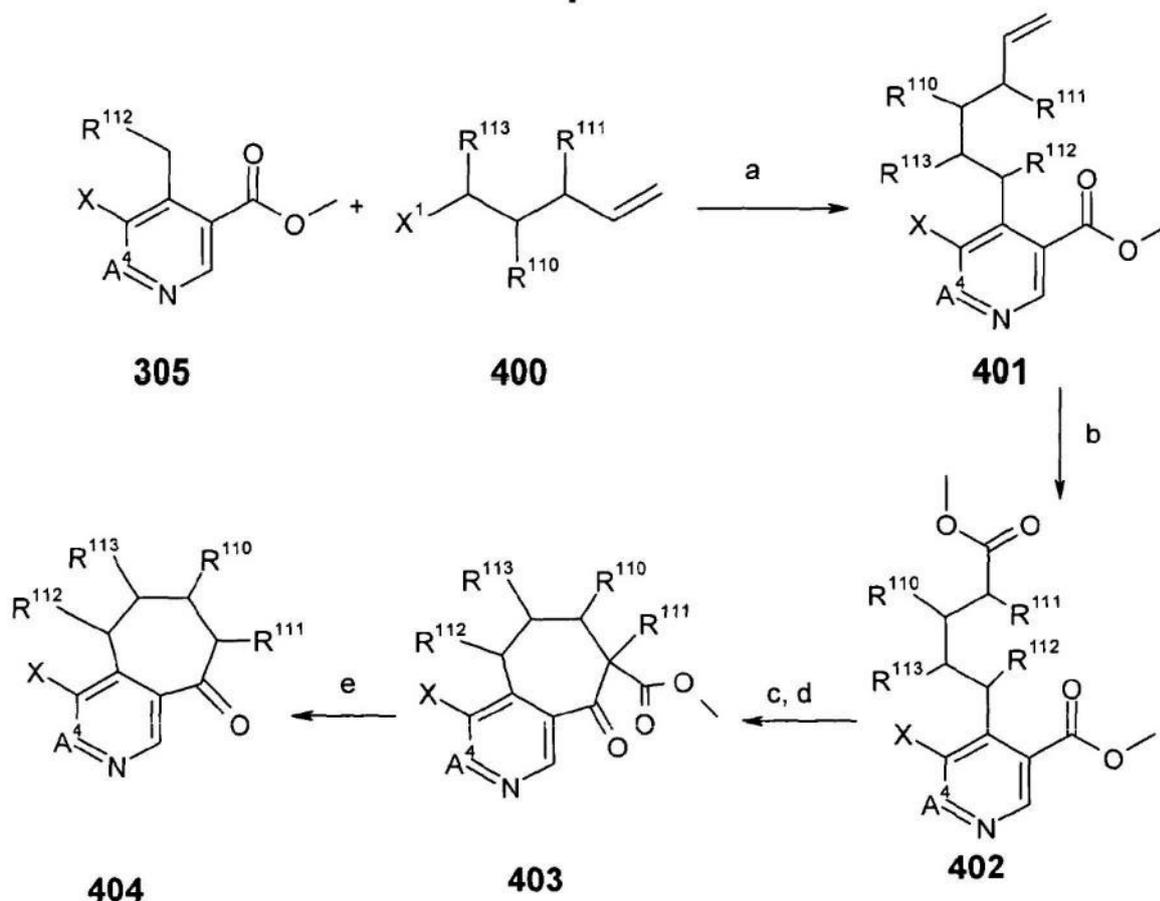
15

20

Los compuestos de ácido 5-halo-nicotínico **305** (esquema 4c) reaccionan con los compuestos de alqueno **400** después de la desprotonación con una base como LDA o LiHMDS en disolventes como THF preferentemente alrededor de -78 °C, para dar los alquenos **401** (etapa a). Los compuestos de diéster **402** se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante ozonólisis de los alquenos **401** en presencia de NaOH metanólico para dar los compuestos **402**, que se pueden ciclar usando las condiciones de condensación de Dieckmann para dar los compuestos de beta-cetoéster **403** (etapa b, c). El tratamiento de los compuestos de beta-cetoéster **403** con ácido acuoso preferentemente a temperatura de reflujo induce la hidrólisis del

éster y la descarboxilación posterior, proporcionando las cetonas **404** (etapa e). Los compuestos de éster **403** ( $R^{111} = H$ ) se pueden tratar con una base como NaH, LDA o LiHMDS en disolventes como DMF, tetrahydrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de adición de un haluro, mesilato o tosilato de alquilo o cicloalquilo, o, por ejemplo, una *N*-halobencenosulfonamida, una reacción realizada preferentemente entre  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y temperatura ambiente, para dar compuestos de éster **403** que portan un sustituyente  $R^{111}$  diferente de H (etapa d). La hidrólisis y la descarboxilación como se describen anteriormente dan las cetonas **404** (etapa e). Los compuestos de cetona **404** pueden funcionar como compuestos **2** (esquema 1) como tales o después de una modificación estructural adicional por los procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos bien conocidos en la técnica.

### Esquema 4c



X es halógeno o  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$

$X^1$  es halógeno, mesilato o tosilato

$R^{110}$  es H,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  o  $R^{37}$ .

$R^{111}$  es H,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  o  $R^{37}$ .

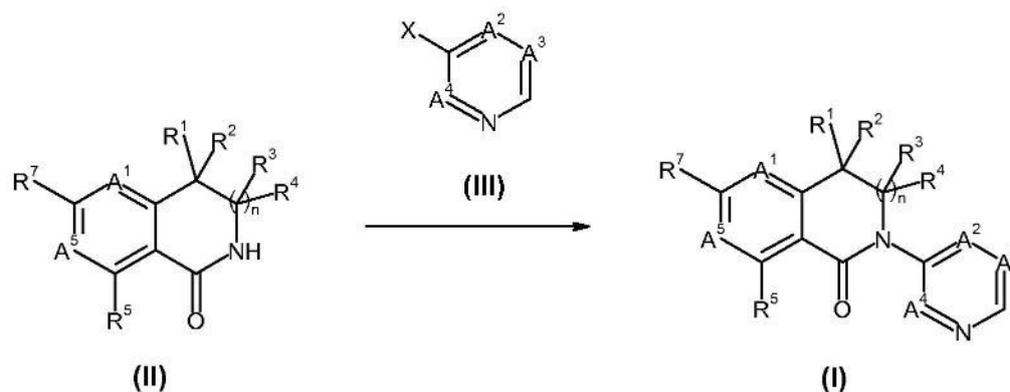
$R^{112}$  es H,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  o  $R^{37}$ .

$R^{113}$  es H,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  o  $R^{37}$ .

10

Además, en el presente documento se divulga un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);

15



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y n son como se define anteriormente y en el que X es halógeno o triflato.

5 En particular, en presencia de yoduro de cobre(I), carbonato de potasio o cesio, un compuesto de 1,2-diamino quelante como *N,N'*-dimetiletilendiamina o *trans*-1,2-diaminohexano, a temperaturas elevadas, preferentemente con ayuda de calentamiento por microondas y en disolventes como 1,4-dioxano.

10 Además, en el presente documento se divulga un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Asimismo, un objetivo de la presente divulgación es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

20 En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de nefropatía diabética.

En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de fibrosis renal o cardíaca.

25 En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica.

30 En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva.

En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de hipertensión.

35 En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de hiperaldosteronismo primario.

40 En el presente documento se describe también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

En el presente documento se describe también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de nefropatía diabética.

45 En el presente documento se describe también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de fibrosis renal o cardíaca.

En el presente documento se describe también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica.

50 En el presente documento se describe también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva.

En el presente documento se describe también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de hipertensión.

5 En el presente documento se describe también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de hiperaldosteronismo primario.

10 En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

15 En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de nefropatía diabética.

En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de fibrosis renal o cardíaca.

20 En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedad renal crónica.

25 En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva.

30 En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión.

En el presente documento se describe también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de hiperaldosteronismo primario.

35 En el presente documento se describe también un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

40 En el presente documento se describe también un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de nefropatía diabética, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

45 En el presente documento se describe también un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de fibrosis renal o cardíaca, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

50 En el presente documento se describe también un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

55 En el presente documento se describe también un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de insuficiencia cardíaca congestiva, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

En el presente documento se describe también un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de hipertensión, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

60 En el presente documento se describe también un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de hiperaldosteronismo primario, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

65 En el presente documento se describe también un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrica de acuerdo con uno cualquiera de los procedimientos descritos.

Procedimientos de ensayo

En el presente documento se identificó el uso de la línea celular G-402 como célula huésped para expresar ectópicamente (de forma transitoria o estable) enzimas de la familia de CYP11. Específicamente, se desarrollaron células G-402 estables que expresaban ectópicamente actividad enzimática de CYP11B1 humana, CYP11B2 humana, CYP11A1 humana, CYP11B1 de macaco cangrejero o CYP11B2 de macaco cangrejero. De forma importante, la línea celular G-402 identificada expresa cofactores (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa) importantes para la actividad de la familia de CYP11 y no se detectó ninguna actividad enzimática relevante de la familia de CYP11 (en comparación con las células H295R) en estas células. Por lo tanto, la línea celular G-402 es adecuada de forma única como célula huésped para la expresión ectópica de enzimas de la familia de CYP11.

Se pueden obtener células G-402 a partir de ATCC (CRL-1440) y se derivaron originalmente de un liomioblastoma renal.

Los plásmidos de expresión contienen el ORF para CYP11B1 o bien CYP11B2 humana/de macaco cangrejero bajo el control de un promotor adecuado (promotor de CMV) y un marcador de resistencia adecuado (neomicina). Usando técnicas estándar, el plásmido de expresión se transfecta en células G-402 y estas células, a continuación, se seleccionan por su expresión de los marcadores de resistencia dados. A continuación, se seleccionan clones celulares individuales y se evalúan en cuanto a la actividad enzimática deseada usando 11-desoxicorticosterona (Cyp11B2) u 11-desoxicortisol (Cyp11B1) como sustrato.

Se establecieron células G-402 que expresaban construcciones de CYP11 como se describe anteriormente y se mantuvieron en medio 5a de McCoy modificado, n.º de catálogo de ATCC 30-2007 que contenía FCS al 10 % y 400 µg/ml de G418 (Geneticina) a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO<sub>2</sub>/95 % de aire. Se realizaron ensayos enzimáticos celulares en medio DMEM/F12 que contenía FCS tratado con carbón al 2,5 % y una concentración apropiada de sustrato (11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol o corticosterona 0,3-10 µM). Para someter a ensayo la actividad enzimática, se sembraron las células en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 16 h. A continuación, se transfiere una alícuota del sobrenadante y se analiza para determinar la concentración del producto esperado (aldosterona para CYP11B2; cortisol para CYP11B1). Se pueden determinar las concentraciones de estos esteroides usando ensayos de HTRF de CisBio que analicen aldosterona o bien cortisol.

Se puede usar la inhibición de la liberación de los esteroides producidos como una medida de la inhibición enzimática respectiva por los compuestos de prueba añadidos durante el ensayo enzimático celular. Se calcula la inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por un compuesto por medio de la representación de las concentraciones de inhibidor añadido (ejes de abscisas) frente al nivel de esteroide/producto medido (ejes de ordenadas). A continuación, se calcula la inhibición ajustando la siguiente función sigmoideal de 4 parámetros (modelo de Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) a los puntos de datos brutos usando el procedimiento de mínimos cuadrados:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

en la que A es el máximo valor de y, B es el factor CE<sub>50</sub> determinado usando XLFit, C es el mínimo valor de y, y D es el valor de la pendiente.

El valor máximo A corresponde a la cantidad de esteroide producido en ausencia de un inhibidor, el valor C corresponde a la cantidad de esteroide detectado cuando se inhibe completamente la enzima.

Se sometieron a prueba los valores de CE<sub>50</sub> para los compuestos reivindicados en el presente documento con el sistema de ensayo basado en G402 descrito. Se sometió a prueba la actividad enzimática de Cyp11B2 en presencia de desoxicorticosterona 1 µM y cantidades variables de inhibidores; se sometió a prueba la actividad enzimática de Cyp11B1 en presencia de desoxicortisol 1 µM y cantidades variables de inhibidores.

Ejemplo	CE <sub>50</sub> CYP11B2 humana µM	CE <sub>50</sub> CYP11B1 humana µM
1	0,0860	4,6072
2	0,4421	7,3919
3	0,0965	3,7211
4	0,0671	1,2377
5	0,0925	4,2705
6	0,0300	1,2079
7	0,0779	0,7042
8	0,0449	0,8072
9	0,1170	4,7416

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B2 humana µM</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B1 humana µM</b>
10	0,0260	0,8220
11	0,0127	0,2566
12	0,0357	0,1177
13	0,0543	0,8652
14	0,0550	1,0961
15	0,0682	0,9130
16	0,0193	0,1262
17	0,5967	14,0208
18	0,0586	0,5071
19	0,0603	0,1984
20	0,0859	1,0495
21	0,0415	0,2632
22	0,0557	0,5168
23	0,0640	0,5714
24	0,0056	0,0214
25	0,4010	
26	0,3214	8,1518
27	0,0753	0,7309
28	0,1035	0,7566
29	0,3184	12,9186
30	0,7512	2,0686
31	0,0502	0,3283
32	0,0468	0,5139
33	0,2100	0,4847
34	0,0316	0,2873
35	0,0188	0,1462
36	0,0140	0,1881
37	0,0092	0,1494
38	1,0661	8,3906
39	1,0940	10,0398
40	1,6796	10,4624
41	3,7521	6,0795
42	0,3269	7,8639
43	0,3724	
44	5,9322	16,9135
45	0,2953	
46	0,6978	13,8752
47	1,0252	23,2395
48	0,1413	1,1052
49	0,0496	0,1880
50	1,5035	
51	2,6789	
52	0,3822	2,4620
53	0,1204	10,7585
54	0,2121	
55	0,3429	9,8504
56	0,2968	13,7841
57	1,2847	7,9991
58	2,0592	
59	0,0081	0,1354
60	0,0707	0,7938
61	2,8309	
62	0,9355	
63	0,4479	4,4257
64	0,1268	6,3126
65	0,0973	2,3468
66	0,0069	0,0697
67	0,1021	1,2006
68	0,0067	0,1566
69	0,1537	7,5432
70	0,4595	0,3919

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B2 humana µM</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B1 humana µM</b>
71	0,0902	1,5795
72	0,5883	16,4938
73	0,0135	0,2514
74	0,4490	
75	0,1657	2,7583
76	0,4921	13,8461
77	0,6653	12,7918
78	0,7612	1,4503
79	0,0051	0,0340
80	0,0047	0,0581
81	0,1781	2,3633
82	0,0789	0,5968
83	0,5896	15,7133
84	0,2251	4,8264
85	0,0596	2,8554
86	0,3767	7,7744
87	0,2507	9,3698
88	0,7614	
89	0,2715	16,8487
90	1,2312	
91	0,3949	
92	0,2682	11,3701
93	0,7752	14,0060
94	2,0631	
95	0,3272	10,2668
96	0,0458	0,5326
97	0,0169	0,2202
98	0,2274	6,8266
99	0,9008	7,2722
100	0,0172	0,4853
101	0,1042	3,5415
102	1,5376	
103	0,5639	10,9865
104	2,3394	59,7842
105	0,3817	4,4881
106	0,5158	8,5638
107	0,0635	0,7696
108	0,1626	9,7819
109	0,2288	1,3489
110	0,1845	1,2775
111	0,0642	0,9228
112	0,6742	11,9975
113	0,3419	1,3593
114	0,4240	12,7810
115	0,6825	13,5418
116	0,1322	5,1321
117	0,1267	0,8941
118	0,1229	1,2484
119	0,7219	
120	0,0247	0,2073
121	0,0071	0,0390
122	0,0423	0,1802
123	0,1220	7,7317
124	1,0695	0,2249
125	0,1213	3,3410
126	0,0379	3,5625
127	0,0545	0,2657
128	0,1077	4,2761
129	0,0636	3,1638
130	0,0155	0,2398
131	0,0119	0,2635

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B2 humana µM</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B1 humana µM</b>
132	0,0378	0,5266
133	0,0986	1,3716
134	0,0186	0,4243
135	0,0931	0,5232
136	0,1022	2,6575
137	0,0101	0,1082
138	0,0162	0,1928
139	0,9532	11,1720
140	0,0118	0,0704
141	0,0405	1,3088
142	0,0802	0,9809
143	0,2579	4,4495
144	0,0237	0,1400
145	1,4972	1,8956
146	0,0398	0,1142
147	0,0367	0,2470
148	0,0451	0,1391
149	0,1262	1,9169
150	0,2266	5,3241
151	0,1005	3,9244
152	0,2946	11,5673
153	0,3021	14,9952
154	0,0747	0,1929
155	0,1315	4,0942
156	0,0439	0,3369
157	0,3520	11,1514
158	0,1823	6,0298
159	0,2090	4,4617
160	0,0361	0,4182
161	0,1014	0,3410
162	0,1866	2,0029
163	0,2155	3,3596
164	0,1409	0,8618
165	0,0035	0,0604
166	0,0141	0,0963
167	0,0479	0,1681
168	0,0034	0,0475
169	0,0052	0,0381
170	0,0035	0,0146
171	0,0172	0,0889
172	0,0223	0,1441
173	0,3340	12,2938
174	0,0258	0,2112
175	0,1051	0,6564
176	0,0098	0,0578
177	0,4116	6,3108
178	0,0542	0,4797
179	0,6196	7,7205
180	0,1233	0,8017
181	0,2168	1,9663
182	0,0275	0,3060
183	0,0299	0,3853
184	0,0177	0,2712
185	0,0660	0,6732
186	0,0232	0,2107
187	0,1368	2,2324
188	0,2275	4,1486
189	0,0553	0,7099
190	0,3279	7,3219
191	0,3944	8,5507
192	2,2023	10,3297

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B2 humana µM</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B1 humana µM</b>
193	0,0201	0,2168
194	0,0203	0,2243
195	0,0373	0,4865
196	0,1775	1,0297
197	0,0468	0,5554
198	2,4539	0,9902
199	0,1037	0,2818
200	0,0325	0,3146
201	0,0304	0,2932
202	0,0653	0,4734
203	0,0224	0,2123
204	0,0408	0,9002
205	0,0005	0,0006
206	0,0017	0,0068
207	0,0028	0,0182
208	0,0021	0,0189
209	0,0009	0,0147
210	0,0186	0,1298
211	0,0044	0,0532
212	0,0084	0,0816
213	0,0391	0,2781
214	0,0636	0,3003
215	0,0296	0,1368
216	0,0381	0,3639
217	0,0920	0,8026
218	1,5500	14,2551
219	2,2159	17,5743
220	1,0754	
221	2,1615	10,1235
222	0,0803	0,3426
223	0,1155	1,4171
224	0,0372	0,2932
225	2,5506	
226	0,0534	3,4026
227	4,2089	
228	0,2634	12,3727
229	0,2038	0,7447
230	0,0070	0,1495
231	0,0233	0,4686
232	0,0266	1,3509
233	0,2705	21,5699
234	0,0445	1,5779
235	0,0227	0,2211
236	0,1334	4,3865
237	0,2044	3,6068
238	0,1044	5,9872
239	0,0105	0,0900
240	0,1148	3,2729
241	0,5820	
242	0,0256	0,2062
243	0,2678	3,3424
244	1,8627	4,6905
245	0,0011	0,0257
246	0,1023	0,5463
247	4,5758	7,4708
248		2,6463
249	3,2181	7,6048
250	4,4379	12,3402
251	5,8839	15,8337
252	0,2721	9,7643
253	0,5808	10,0383

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B2 humana µM</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B1 humana µM</b>
254	2,1317	32,5224
255	2,8003	7,6090
256	0,7744	
257	0,0113	0,0954
258	0,0037	0,0418
259	0,0122	0,0738
260	0,4711	0,3450
261	0,0267	0,1052
262	0,0141	0,3002
263	0,4910	4,9268
264	0,8428	4,1868
265	0,4373	5,0201
266	0,0444	0,2756
267	1,6052	11,2653
268	1,6485	14,1758
269	0,0462	0,4253
270	0,0063	0,0279
271	0,0248	0,2512
272	0,0604	0,2099
273	0,0640	0,4487
274	0,1275	1,0511
275	0,7311	7,8164
276	0,2837	2,0297
277	0,0641	0,1634
278	0,0061	0,0344
279	0,6004	11,1051
280	1,7985	
281	0,0004	0,003
282	0,0429	0,4748
283	0,0667	0,6328
284	0,0205	0,2494
285	0,0076	0,3556
286	0,2655	3,0382
287	0,5546	6,4082
288	0,539	8,8668
289	0,0706	0,1856
290	0,1012	3,91
291	0,0032	0,1218
292	0,5152	36,2254
293	0,0164	0,2848
294	0,2042	9,8508
295	0,0488	0,8488
296	0,1316	4,4957
297	0,2072	12,784
298	0,1747	13,7042
299	0,7869	48,5358
300	0,2161	14,2793
301	0,1606	32,5099
302	0,0932	5,1857
303	0,0936	12,5809
304	0,0024	0,0781
305	0,0054	0,8598
306	0,0058	0,1138
307	0,3892	15,4452
308	0,3805	26,3474
309	0,016	2,4468
310	0,0165	3,9684
311	0,8134	6,4778
312	0,0482	4,008
313	0,1184	3,5436
314	0,0282	5,2254

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B2 humana µM</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B1 humana µM</b>
315	1,0508	31,0217
316	0,0402	1,831
317	0,1088	2,6377
318	>30	
319	0,1089	5,1301
320	8,0313	
321	0,0556	3,995
322	5,1407	39,6231
323	0,0442	2,3486
324	2,8107	
325	0,0592	4,4874
326	1,8693	6,6127
327	1,3648	10,6987
328	0,1731	18,44
329	6,0154	11,9661
330	>30	
331	4,3466	35,0631
332	14,7777	
333	0,0958	5,2386
334	0,3831	34,5562
335	13,8179	
336	0,9489	29,9696
337	24,2997	
338	>30	
339	0,0545	7,9851
340	0,0883	14,1639
341	0,0321	1,6765
342	0,0151	0,0947
343	0,1338	4,688
344	0,0312	1,5032
345	0,0494	2,003
346	0,0263	2,571
347	0,162	22,9422
348	2,8265	36,9471
349	0,9822	15,1179
350	0,0594	3,6822
351	3,6617	
352	0,0965	39,4185
353	0,3963	16,1819
354	0,0122	0,3454
355	0,0153	8,1702
356	2,0005	0,7368
357	0,0982	3,224
358	0,005	0,4326
359	0,006	0,4113
360	0,8527	16,1218
361	0,0656	9,4139
362	0,0532	6,0869
363	0,1707	2,3291
364	0,1303	5,5675
365	0,3368	15,9004
366	0,0044	0,082
367	0,0621	5,2403
368	0,0121	0,7227
369	0,0403	12,4126
370	0,1955	
371	4,2585	
372	0,1	22,847
373	>30	
374	0,3541	
375	5,6207	

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B2 humana µM</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B1 humana µM</b>
376	0,026	7,9592
377	0,0034	0,4478
378	0,2125	14,6493
379	0,0258	0,3698
380	0,0366	2,4244
381	0,0034	0,1379
382	0,0339	1,5202
383	0,021	0,7714
384	0,024	3,1595
385	0,8927	
386	0,006	0,4181
387	0,0922	2,8398
388	0,2717	3,9689
389	0,1154	2,9541
390	0,3159	5,4731
391	0,0297	1,452
392	0,0092	0,3266
393	0,2654	8,4296
394	0,0456	2,924
395	0,008	0,679
396	0,2065	5,251
397	0,2819	7,9485
398	0,2809	2,3021
399	0,3133	11,2522
400	0,0589	2,7442
401	0,3602	9,105
402	0,0342	2,2146
403	0,0317	1,9302
404	0,2977	5,4805
405	0,5464	35,1743
406	0,1651	3,1455
407	0,9865	20,6904
408	0,9228	14,2627
409	0,0069	0,4291
410	0,0165	1,7304
411	0,0196	0,772
412	0,0466	1,6678
413	0,0207	0,8128
414	0,0302	2,0382
415	0,0055	0,4838
416	0,006	0,7234
417	0,2243	9,0943
418	0,004	0,062
419	0,0091	0,122
420	0,0274	0,281
421	0,0007	0,0324
422	0,1544	11,0996
423	0,0637	1,0188
424	0,0062	0,1405
425	0,0562	1,2703
426	0,0121	0,5715
427	0,0024	0,0472
428	0,02	0,1054
429	0,0043	0,0577
430	0,0069	0,7375
431	0,0444	0,9117
432	0,0222	1,4548
433	0,0143	1,313
434	0,0066	0,2277
435	0,0088	0,256
436	0,0058	0,1582

<b>Ejemplo</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B2 humana µM</b>	<b>CE<sub>50</sub> CYP11B1 humana µM</b>
437	0,0776	1,6426
438	0,0038	0,202
439	0,1189	6,9015
440	0,0176	1,2703
441	0,0166	0,9878
442	0,0056	0,4274
443	0,009	1,175
444	0,0084	0,5143
445	0,0074	0,9144
446	0,1852	0,2628
447	0,0019	0,2332
448	0,0212	1,9778
449	0,0028	0,2347
450	0,1219	20,1047
451	0,0389	5,3319
452	0,0268	1,7391
453	0,0051	0,8761
454	0,0066	0,062
455	0,0086	0,7169
456	0,0012	0,1056
457	0,0018	0,2975
458	0,0017	0,3511
459	0,0056	0,5941
460	0,0123	0,5161
461	0,004	0,3608
462	0,0326	0,7196
463	0,0471	0,9322
464	0,0028	1,6504
465	0,0669	2,2689
466	0,4666	21,2595
467	0,0288	2,1821
468	0,0528	2,6647

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe en el presente documento tienen valores de CE<sub>50</sub> (CYP11B2) entre 0,000001 uM y 1000 uM, los compuestos particulares tienen valores de CE<sub>50</sub> (CYP11B2) entre 0,00005 uM y 500 uM, otros compuestos particulares tienen valores de CE<sub>50</sub> (CYP11B2) entre 0,0005 uM y 50 uM, los compuestos más particulares tienen valores de CE<sub>50</sub> (CYP11B2) entre 0,0005 uM y 5 uM. Estos resultados se han obtenido usando el ensayo enzimático descrito.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía interna, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de pulverizadores nasales) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables).

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

20 Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

25 Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

30 Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos, etc.

5 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

10 La dosificación puede variar en límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo de aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferentemente 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. Sin embargo, quedará claro que el límite superior dado en el presente documento se puede superar cuando se demuestre que está indicado.

15 De acuerdo con la invención, se pueden usar los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por aldosterona.

20 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables en el presente documento son inhibidores de CYP11B2. Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables en el presente documento presentan también una inhibición variable de CYP11B1. Estos compuestos se pueden usar para la inhibición de CYP11B2 en combinación con la inhibición variable de CYP11B1. Se pueden usar dichos compuestos para el tratamiento o profilaxis de afecciones que presentan una producción/niveles de cortisol en exceso o tanto niveles de cortisol como de aldosterona en exceso (por ejemplo, síndrome de Cushing, enfermos con traumatismo por quemaduras, depresión, trastornos por estrés postraumático, estrés crónico, adenomas corticotropos, enfermedad de Cushing).

30 De acuerdo con la invención, se pueden usar los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de afecciones cardiovasculares (incluyendo hipertensión e insuficiencia cardíaca), afecciones vasculares, disfunción endotelial, disfunción de los barorreceptores, afecciones renales, afecciones hepáticas, enfermedades fibróticas, afecciones inflamatorias, retinopatía, neuropatía (tal como neuropatía periférica), dolor, insulinopatía, edema, afecciones edematosas, depresión y similares.

35 Las afecciones cardiovasculares incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, arritmia, fibrilación auricular, lesiones cardíacas, fracción de expulsión disminuida, disfunción cardíaca diastólica y sistólica, necrosis fibrinoide de las arterias coronarias, fibrosis cardíaca, miocardiopatía hipertrófica, distensibilidad arterial deteriorada, llenado diastólico deteriorado, isquemia, hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y vascular, infarto de miocardio, lesiones necróticas miocárdicas, arritmias cardíacas, prevención de muerte súbita de origen cardíaco, reestenosis, apoplejía, daño vascular.

40 Las afecciones renales incluyen insuficiencia renal aguda y crónica, nefropatía, enfermedad renal terminal, nefropatía diabética, aclaramiento de creatinina disminuido, filtración glomerular disminuida, expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa, trombosis focal de capilares glomerulares, necrosis fibrinoide global, glomeruloesclerosis, lesiones isquémicas, nefroesclerosis maligna (tal como retracción isquémica, oligoalbuminuria, proteinuria, flujo sanguíneo renal reducido, arteriopatía renal, hinchazón y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (semilunas).

50 Las afecciones renales también incluyen glomerulonefritis (tal como glomerulonefritis proliferativa difusa, proliferativa focal, proliferativa mesangial, membranoproliferativa, membranosa por cambios mínimos), nefritis lúpica, anomalías no inmunitarias en la membrana basal (tales como el síndrome de Alport), fibrosis renal y glomeruloesclerosis (tal como glomeruloesclerosis segmentaria focal y global o nodular).

55 Las afecciones hepáticas incluyen, pero no se limitan a, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática, ascitis hepática, congestión hepática y similares.

60 Las afecciones vasculares incluyen, pero no se limitan a, vasculopatía trombótica (tal como necrosis fibrinoide parietal, extravasación y fragmentación de glóbulos rojos y trombosis luminal y/o parietal), arteriopatía proliferativa (tal como células miointimales hinchadas rodeadas por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), aterosclerosis, distensibilidad vascular disminuida (tal como rigidez, distensibilidad ventricular reducida y distensibilidad vascular reducida), disfunción endotelial y similares.

Las afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, reumatismo articular (por ejemplo, artrosis), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)) y similares.

65 El dolor incluye, pero no se limita a, dolor agudo, dolor crónico (por ejemplo, artralgia) y similares.

El edema incluye, pero no se limita a, edema tisular periférico, congestión hepática, ascitis hepática, congestión esplénica, congestión respiratoria o pulmonar y similares.

5 Las insulinopatías incluyen, pero no se limitan a, resistencia a la insulina, diabetes *mellitus* de tipo I, diabetes *mellitus* de tipo II, sensibilidad a la glucosa, estado prediabético, prediabetes, síndrome metabólico y similares.

Las enfermedades fibróticas incluyen, pero no se limitan a, fibrosis miocárdica e intrarrenal, fibrosis intersticial renal y fibrosis hepática.

10 Además, también se pueden usar los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de una afección cardiovascular seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca (en particular, insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio), hipertrofia ventricular izquierda y apoplejía.

15 En otro modo de realización, la afección cardiovascular es hipertensión.

En un modo de realización particular, la afección cardiovascular es hipertensión resistente al tratamiento.

20 En otro modo de realización, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es hipertrofia ventricular izquierda.

25 En otro modo de realización, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca congestiva, más en particular, en pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo conservada.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es apoplejía.

30 En otro modo de realización, se pueden usar los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de una afección renal.

En otro modo de realización, la afección renal es nefropatía.

En otro modo de realización, la afección renal es glomerulonefritis autoinmunitaria.

35 En otro modo de realización, la enfermedad renal crónica es nefropatía diabética.

En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es fibrosis renal o cardíaca.

40 En otro modo de realización, se pueden usar los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de diabetes *mellitus* de tipo II.

En otro modo de realización, se pueden usar los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de diabetes *mellitus* de tipo I.

45 En otro modo de realización, se pueden usar los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o profilaxis de retinopatía diabética.

50 La invención se ilustra a continuación en el presente documento por los ejemplos, que no tienen ningún carácter limitante.

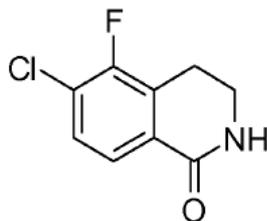
En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, se pueden separar los enantiómeros puros por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos conocidos por el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

## 55 Ejemplos

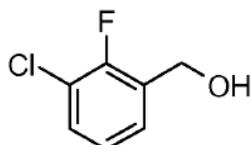
Todos los ejemplos e intermedios se prepararon en atmósfera de argón si no se especifica de otro modo.

## 60 Intermedio A-1

### **6-Cloro-5-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**



[A] (3-Cloro-2-fluoro-fenil)-metanol

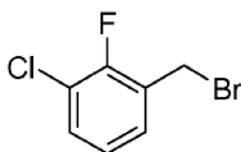


5

A una solución de 2-fluoro-3-cloro-benzaldehído (4,74 g, 30 mmol) en THF (20 ml) se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (1,48 g, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de diluir con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto deseado sin purificación adicional (4,8 g, 100 %). EM: 161,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10

[B] 1-Bromometil-3-cloro-2-fluoro-benceno

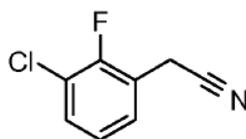


15

A una solución de (3-cloro-2-fluoro-fenil)-metanol (3,2 g, 20 mmol) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota  $\text{PBr}_3$  (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más antes de desactivar con solución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a vacío para dar el producto deseado sin purificación adicional (4,1 g, 92 %). EM: 223,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

20

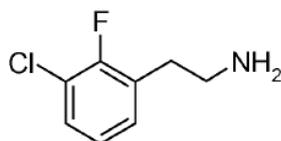
[C] (3-Cloro-2-fluoro-fenil)-acetonitrilo



A una solución de 1-cloro-3-bromometil-2-fluoro-benceno (2,22 g, 10 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 ml) se le añadió cianuro de trimetilsililo (1,5 ml) y TBAF (1 M en THF, 12 mmol, 12 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante a temperatura de reflujo durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, los compuestos volátiles se evaporaron bajo presión reducida. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua. A continuación, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (1,48 g, 88 %). EM: 170,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

30

[D] 2-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-etilamina

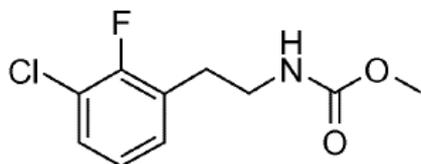


35

A una solución de (3-cloro-2-fluoro-fenil)-acetonitrilo (1,48 g, 8,8 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió una solución de borano (20 ml, 1 M en THF) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción resultante a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió MeOH y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min adicionales. Después de retirar los compuestos volátiles bajo presión reducida,

se obtuvo el producto del título (1,30 g, 90 %) como un aceite. EM: 174,0 (M+H<sup>+</sup>).

[E] Éster metílico del ácido [2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-etilamina]-carbámico

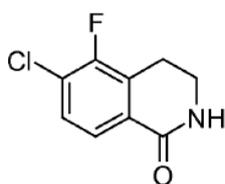


5

A una solución de 2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-etilamina (1,30 g, 7,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1,04 g, 11 mmol) y Et<sub>3</sub>N a 5 °C con agitación enérgica. La solución se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el producto final sin purificación (1,78 g, 98 %). EM: 232,1 (M+H<sup>+</sup>).

10

[F] 6-Cloro-5-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



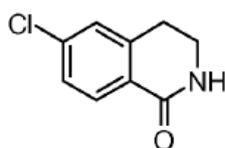
15

Se añadieron éster metílico del ácido [2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-etilamina]-carbámico (890 mg, 3,85 mmol) y poli(ácido fosfórico) (15 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 140-160 °C durante 2 horas mientras se mantenía una agitación enérgica. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml). Después de la extracción con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró para dar un aceite amarillento que se cristalizó en Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 4 %). EM: 200,1 (M+H<sup>+</sup>).

20

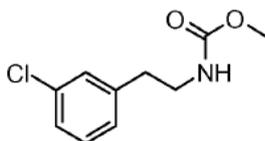
25 Intermedio A-2

**6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**



30

[A] Éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico

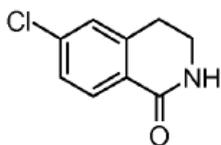


A 0 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (4,6 g, 48 mmol) a una solución de 2-(3-cloro-fenil)-etilamina (5,0 g, 32 mmol) y Et<sub>3</sub>N (6,4 g, 64 mmol) en DCM (100 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 30 ml), HCl 1 N (20 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Después del secado a vacío, se obtuvo el compuesto del título (6,49 g, 95 %) como un sólido blanco. EM: 214,1 (M+H<sup>+</sup>).

35

40

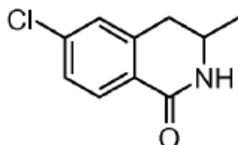
[B] 6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



Bajo protección de N<sub>2</sub>, se agitó enérgicamente una mezcla de éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico (5,0 g, 23,4 mmol) y PPA (poli(ácido fosfórico)) (20 g) en un matraz de fondo redondo de 250 ml a 120 °C durante 2 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se trató la mezcla de reacción con agua con hielo y solución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a 8. A continuación, se extrajo la mezcla a continuación con EtOAc y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Después de la retirada del disolvente bajo presión reducida, se lavó adicionalmente el producto bruto obtenido con éter etílico para dar el compuesto del título (1,66 g, 39 %) como un sólido blanco. EM: 182,0 (M+H<sup>+</sup>).

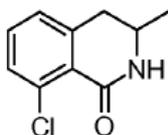
### **Intermedio A-3-1**

#### **6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

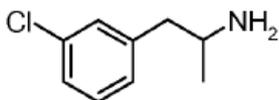


### **Intermedio A-3-2**

#### **8-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

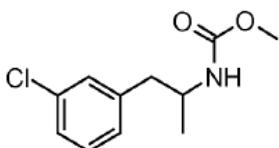


### **[A] 2-(3-Cloro-fenil)-1-metil-etilamina**



A una solución de cloruro de 3-clorobencilmagnesio (0,1 mol) en éter anhidro (100 ml) (preparado a partir de cloruro de 3-clorobencilo (16,1 g, 0,1 mol) y virutas de magnesio (2,4 g, 0,1 mol) en éter anhidro (100 ml)) se le añadió acetonitrilo anhidro (4,1 g, 0,1 mol) gota a gota a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 horas, se enfrió a 0 °C seguido de la adición de THF (50 ml). A continuación, se añadió con cuidado hidruro de litio y aluminio (4,2 g, 0,1 mol) a la mezcla de reacción anterior y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. Se añadió agua con hielo para desactivar la reacción. Después de repartir la mezcla entre éter y H<sub>2</sub>O, la fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. A continuación, la separación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 180 g, metanol al 5 % en DCM) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillento (1,9 g, 11 %). EM: 170,1 (M+H<sup>+</sup>).

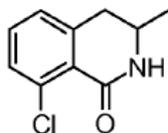
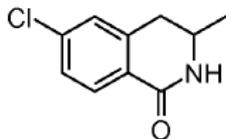
### **[B] Éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-1-metil-etil]-carbámico**



A 0 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,67 g, 7,1 mmol) a una mezcla de 2-(3-cloro-fenil)-1-metil-etilamina (1,0 g, 5,9 mmol) y carbonato de potasio (1,63 g, 11,8 mmol) en THF (20 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración y evaporación de los componentes volátiles, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, hexano al 50 %

en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,2 g, 90 %). EM: 228,1 (M+H<sup>+</sup>).

[C] 6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y 8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



5

Bajo protección de N<sub>2</sub>, se agitó una mezcla de éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-1-metil-etil]-carbámico (1,2 g, 5,3 mmol) y PPA (poli(ácido fosfórico)) (10 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml a 120 °C durante 2 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se trató la mezcla de reacción con agua con hielo y solución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a 8. A continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se lavó adicionalmente con éter para dar 6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,27 g, 26 %) (intermedio A-3-1) como un sólido blanco. EM: 196,1 (M+H<sup>+</sup>). El filtrado de éter se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 8-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (54 mg, 5,2 %) (intermedio A-3-2) como un sólido blanco. EM: 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

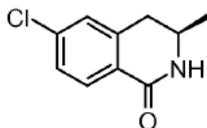
10

15

#### Intermedio A-3-1a

**(R)-6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

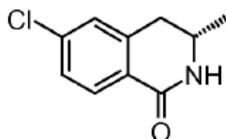
20



#### Intermedio A-3-1b

**(S)-6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

25



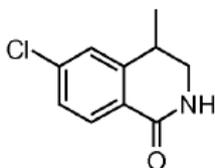
30

La separación quiral por HPLC de 6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,4 g, 2,05 mmol, intermedio A-3-1) dio (R)-6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,15 g, 37,5 %) y (S)-6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,12 g, 30 %), ambos como sólidos blancos. EM: 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Intermedio A-4

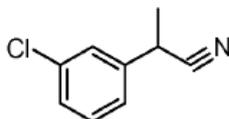
**6-Cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

35



40

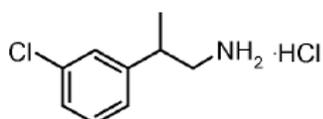
[A] 2-(3-Cloro-fenil)-propionitrilo



A una solución de 3-clorobencilnitrilo (15,2 g, 0,1 mol) en THF (300 ml) se añadió gota a gota *bis*(trimetilsilil)amida de

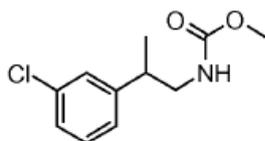
litio (100 ml, 1 M en THF, 0,1 mol) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, se añadió gota a gota yodometano (14,2 g, 0,1 mol). Después de la agitación adicional a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y de permitir que se alcanzara temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se desactivó con agua y se extrajo con éter. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La separación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 180 g, éter del 1 % al 4 % en hexano) a continuación dio el compuesto del título como un aceite (7,3 g, 44 %).

**[B] Clorhidrato de 2-(3-cloro-fenil)-propilamina**



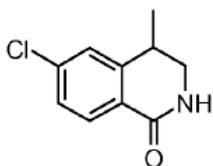
A una solución de 2-(3-cloro-fenil)-propionitrilo (5,0 g, 30,2 mmol) en THF (80 ml) se añadió solución de complejo borano-tetrahidrofurano (45 ml, 45,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió etanol (10 ml) a la mezcla de reacción; después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió una solución de HCl en éter (2 M, 12,5 ml). Después de agitar durante 1 hora más, se añadió agua para inducir la precipitación del producto. El sólido blanco se recogió mediante filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (3,6 g, 70 %). EM (para amina libre): 170,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**[C] Éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-propil]-carbámico**



A una solución de clorhidrato de 2-(3-cloro-fenil)-etilamina (6,22 g, 30,2 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,1 g, 60,4 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (4,28 g, 45 mmol) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se lavó a continuación con agua (3 x 10 ml), HCl 1 N (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo formado se secó a vacío para dar el compuesto del título (5,5 g, 80 %) como un aceite amarillo. EM: 228,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

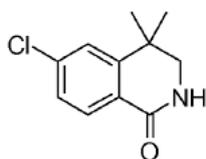
**[D] 6-Cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**



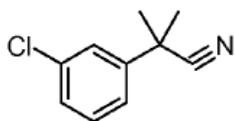
Bajo protección de  $\text{N}_2$ , se agitó una mezcla de éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-propil]-carbámico (3,0 g, 13,2 mmol) y PPA (poli(ácido fosfórico)) (10 g) en un matraz de 100 ml a  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se trató la mezcla de reacción con agua con hielo y solución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a 8. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto formado se lavó adicionalmente con éter para dar el compuesto del título (0,52 g, 20 %) como un sólido blanco. EM: 196,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Intermedio A-5**

**6-Cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

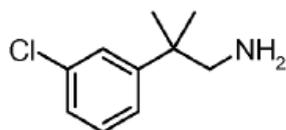


**[A] 2-(3-Cloro-fenil)-2-metil-propionitrilo**



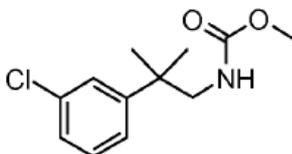
5 A una solución de 3-clorobencilnitrilo (15,2 g, 0,1 mol) en DMF (100 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (6,0 g, 0,15 mol) en porciones. Después de agitar a 0 °C durante 0,5 horas, se añadió gota a gota yodometano (14,2 g, 0,1 mol). Se templó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales antes de desactivar con agua. La mezcla se extrajo éter y H<sub>2</sub>O y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 180 g, éter del 1 % al 4 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (6,4 g, 36 %) como un aceite.

10 [B] 2-(3-Cloro-fenil)-2-metil-propilamina



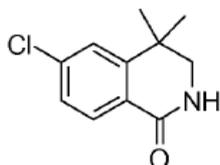
15 A una solución de 2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propionitrilo (6,4 g, 35,7 mmol) en THF (80 ml) se añadió una solución de complejo borano-tetrahidrofurano (71,3 ml, 71,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota HCl ac. (2 M, 10 ml) para desactivar la reacción. A continuación, la mezcla se concentró a vacío para dar un residuo sólido, que se trató con solución ac. de amoníaco (6 M en H<sub>2</sub>O). Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 180 g, metanol al 5 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 43 %) como un aceite. EM: 184,1 (M+H<sup>+</sup>).

20 [C] Éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propil]-carbámico



25 A una solución de 2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propilamina (1,4 g, 7,63 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,54 g, 15,26 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1,08 g, 11,4 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se lavó a continuación con agua (3 x 10 ml), HCl 1 N (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo formado se secó a vacío para dar el compuesto del título (1,84 g, 100 %) como un aceite amarillo. EM: 242,1 (M+H<sup>+</sup>).

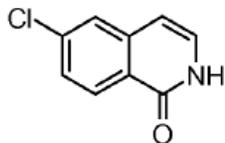
30 [D] 6-Cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



35 Bajo protección de N<sub>2</sub>, se agitó una mezcla de éster metílico del ácido [2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propil]-carbámico (1,84 g, 7,63 mmol) y PPA (poli(ácido fosfórico)) (8 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml a 120 °C durante 2 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se trató la mezcla con agua con hielo y solución ac. de amoníaco para ajustar el pH a 8. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto formado se lavó adicionalmente con éter para dar el compuesto del título (0,32 g, 20 %) como un sólido blanco. EM: 210,1 (M+H<sup>+</sup>).

40 **Intermedio A-6**

45 **6-Cloro-2H-isoquinolin-1-ona**

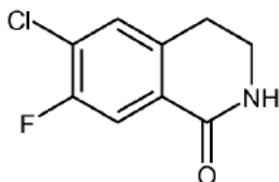


5 Se calentó a reflujo una mezcla de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (181,5 mg, 1 mmol, intermedio A-2) y DDQ (227 mg, 1 mmol) en dioxano (3 ml) durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto del título (108 mg, 60 %) como un sólido blanco. EM: 180,0 (M+H<sup>+</sup>).

10

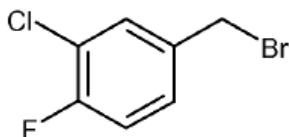
### Intermedio A-7

#### **6-Cloro-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**



15

#### [A] 4-Bromometil-2-cloro-1-fluoro-benceno

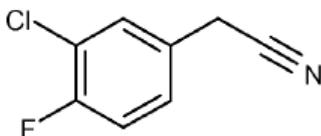


20

A una solución de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-metanol (4,3 g, 26,8 mmol) en DCM (20 ml) se añadió PBr<sub>3</sub> (1 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de desactivar con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se lavó la solución orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío para dar el producto deseado (3,7 g, 61,9 %). Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

#### [B] (3-Cloro-4-fluoro-fenil)-acetonitrilo

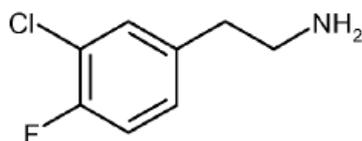


30

A una solución de 4-bromometil-2-cloro-1-fluoro-benceno (3,7 g, 16,5 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml) se le añadió cianuro de trimetilsililo (2,1 ml) y TBAF (4,8 g, 18,4 mmol). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 30 min. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (1,7 g, 60,7 %) como un aceite.

35

#### [C] 2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etilamina

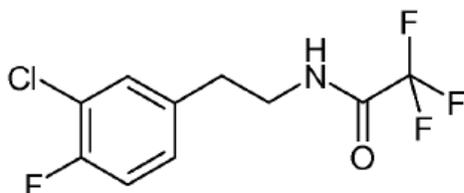


40

A una solución de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetonitrilo (1 g, 5,9 mmol) en THF (30 ml) se le añadió lentamente BH<sub>3</sub>.THF

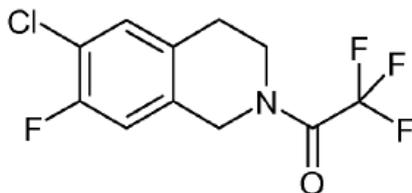
(8,26 ml). Después de la adición, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas. Se añadió MeOH para desactivar la reacción y los componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto bruto se disolvió primero en solución ac. de HCl (30 ml) y las impurezas se eliminaron por exacción con EtOAc (2 x 30 ml). El pH de la solución acuosa se ajustó a 8 usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo a continuación con DCM (3 x 30 ml). A continuación, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (570 mg, 55,8 %) como un aceite.

[D] N-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida



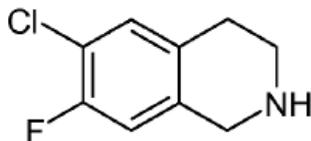
A una solución de 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etilamina (570 mg, 3,3 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (761 mg, 3,6 mmol) a 5 °C gota a gota y con agitación enérgica. A continuación, se dejó agitar la solución a temperatura ambiente durante 3 horas antes de verterla en agua con hielo (50 ml) y extraer con DCM (2 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (2 x 25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (700 mg, 78,6 %) como un sólido blanco. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[E] 1-(6-Cloro-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona



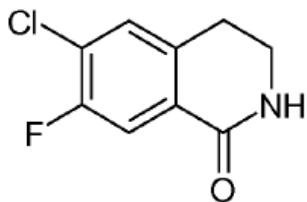
Se añadieron N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (400 mg, 1,48 mmol) y paraformaldehído (89 mg, 2,96 mmol) secuencialmente a 0 °C a una solución de ácido acético (3 ml) en ácido sulfúrico (2 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, la solución transparente incolora se vertió en agua con hielo (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x 30 ml) y la fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), H<sub>2</sub>O (2 x 25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto del título bruto conjuntamente con un regioisómero (400 mg) como un sólido blanco.

[F] 6-Cloro-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



A una solución de 1-(6-cloro-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona (400 mg) en MeOH (15 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (572 mg, 4 mmol) en H<sub>2</sub>O (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 horas antes de acidificarla con HCl (1 N) hasta pH 8. A continuación, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto del título bruto conjuntamente con un regioisómero (170 mg). La separación por TLC preparativa (EtOAc al 30 % en éter de petróleo) a continuación dio el compuesto del título deseado (130 mg) como un sólido blanco.

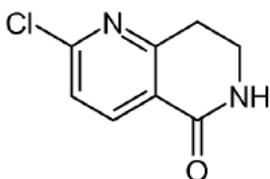
[G] 6-Cloro-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



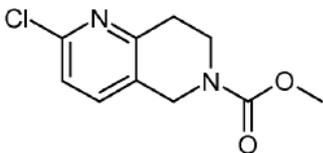
5 Una mezcla de 6-cloro-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (130 mg, 0,7 mmol), bromuro de potasio (83,5 mg, 0,7 mmol) y yodosobenceno (0,46 g, 2,1 mmol) en agua (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo a continuación con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto. La separación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc al 30 % en hexano) dio a continuación el compuesto del título (58 mg, 41 %) como un sólido blanco.

### 10 Intermedio A-8

#### 2-Cloro-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona

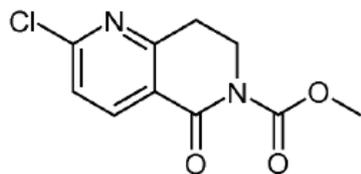


15 [A] Éster metílico del ácido 2-cloro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico



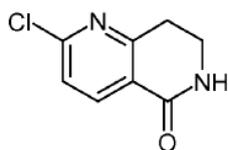
20 A una solución de clorhidrato de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (1,54 g, 7,5 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (3,1 ml, 22 mmol). Después de la adición y agitación a temperatura ambiente durante 5 min, la solución se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de cloroformiato de metilo (0,85 ml, 11 mmol). A continuación, se dejó que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se lavó con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto. La separación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc al 30 % en hexano) dio a continuación el compuesto del título (1,53 g, 90 %) como un sólido blanco. EM: 227,3 (M+H<sup>+</sup>).

[B] Éster metílico del ácido 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico



30 El éster metílico del ácido 2-cloro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico (226,7 mg, 1 mmol) se disolvió en CCl<sub>4</sub> (3,57 ml) y MeCN (0,357 ml) a temperatura ambiente antes de añadir NaIO<sub>4</sub> (0,643 g) en 1 ml de H<sub>2</sub>O, seguido de RuCl<sub>3</sub> hidratado (62,2 mg). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la dilución con DCM, se filtró a través de Celite y la torta de filtrado se lavó tres veces con DCM. Se concentró la solución orgánica combinada a vacío para dar un producto bruto. La separación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc al 20 % en hexano) dio a continuación el compuesto del título (143 mg, 60 %) como un sólido blanco. EM: 241,1 (M+H<sup>+</sup>).

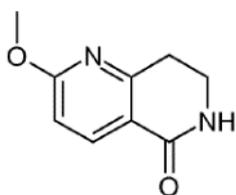
40 [C] 2-Cloro-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona



Una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico (60 mg, 0,25 mmol) y metóxido de sodio (40 mg, 0,75 mmol) en 2 ml de 1,4-dioxano se sometió a reacción con microondas a 110 °C durante 30 min. Después de eliminar el 1,4-dioxano, el residuo se disolvió en DCM y la solución de DCM se lavó con agua y salmuera. A continuación, se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto. A continuación, la separación por TLC preparativa (EtOAc al 30 % en hexano) dio el compuesto del título (28 mg, 63 %) como un sólido blanco. EM: 183,1 (M+H<sup>+</sup>).

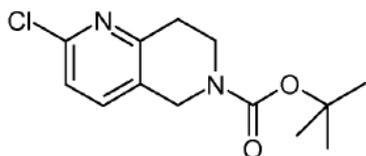
#### 10 Intermedio A-9

##### **2-Metoxi-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona**



15

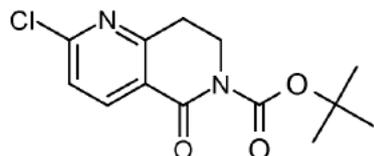
##### [A] Éster *tert*-butilico del ácido 2-cloro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico



A una solución de clorhidrato de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (1,54 g, 7,5 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (2 ml, 15 mmol). Después de la adición y agitación a temperatura ambiente durante 5 min, la solución se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de (Boc)<sub>2</sub>O (1,88 ml, 8,63 mmol). A continuación, se dejó que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,87 g, 93 %) como un sólido blanco. EM: 269,1 (M+H<sup>+</sup>). Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

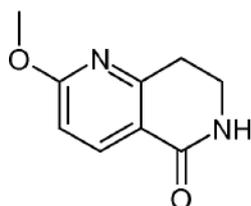
##### [B] Éster *tert*-butilico del ácido 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico



30

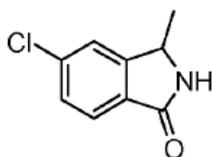
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-8 [B], se usó éster *tert*-butilico del ácido 2-cloro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carboxílico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 283,1 (M+H<sup>+</sup>).

##### 35 [C] 2-Metoxi-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona

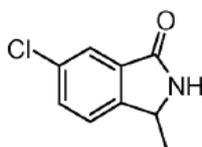


De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-8 [C], se usó éster *terc*-butílico del ácido 2-cloro-5-oxo-7,8-dihidro-5*H*-[1,6]naftiridin-6-carboxílico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 179,2 (M+H<sup>+</sup>).

5

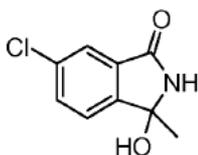
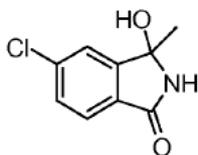
**Intermedio A-10****5-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

10

**Intermedio A-11****6-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

15

[A] 5-Cloro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

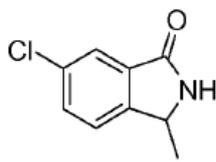
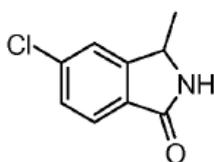


20

A una solución de 5-cloro-isoindol-1,3-diona (3,63 g, 20 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas antes de inactivar con solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Después de la extracción con DCM, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que contenía una mezcla de dos regioisómeros (3,95 g, 100 %). EM: 198,1 (M+H<sup>+</sup>).

25

[B] 5-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



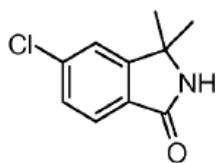
30

Bajo protección de N<sub>2</sub>, se añadieron sucesivamente trietilsilano (23 g, 200 mmol) y eterato de trifluoroboro (8,51 g, 60 mmol) a -15 °C a una mezcla de 5-cloro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,95 g, 20 mmol) en DCM seco (100 ml). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). A continuación, se extrajo la mezcla con DCM y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar una mezcla bruta de productos. Los dos regioisómeros se separaron por HPLC preparativa para dar los compuestos del título, 5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,4 g, 11 %) y 6-cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,35 g, 9,6 %) como sólidos blancos. EM: 182,0 (M+H<sup>+</sup>).

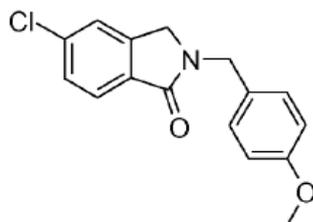
35

40

**Intermedio A-12****5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

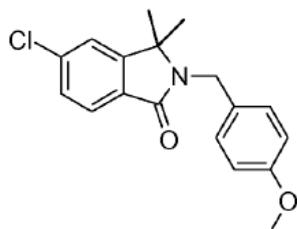


5 [A] 5-Cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



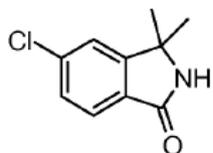
5 Se añadió *bis*(trimetilsilil)amida de sodio (2 ml, 2 M en THF, 2 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,34 g, 2 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota 1-bromometil-4-metoxi-benceno (0,52 g, 2,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 48 horas antes de desactivar con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de la extracción con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto (0,6 g, 100 %) como un aceite amarillo. EM: 288,0 (M+H<sup>+</sup>). Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 [B] 5-Cloro-2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



20 A una solución de 5-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,6 g, 2,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite de vaselina, 0,17 g, 4,2 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 min antes de que se añadiera yodometano (0,60 g, 4,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se desactivó la mezcla con salmuera y se extrajo con EtOAc. A continuación, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (14 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 % al 20 % en DCM). Se obtuvo el compuesto del título (0,38 g, 57 %) como un sólido blanco. EM: 316,2 (M+H<sup>+</sup>).

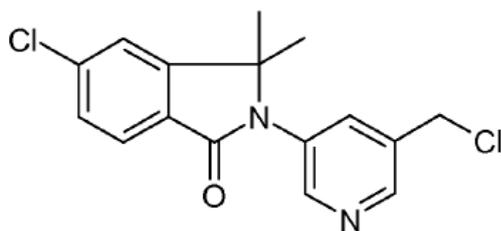
25 [C] 5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



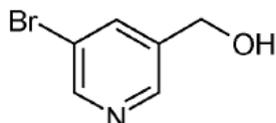
30 Una solución de 5-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,38 g, 1,2 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de eliminar el ácido trifluoroacético bajo presión reducida, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (14 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 % al 50 % en DCM) para dar el compuesto del título (0,20 g, 85 %) como un blanco sólido. EM: 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

35 Intermedio A-12-1

40 5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



[A] 5-Bromo-piridin-3-il)-metanol

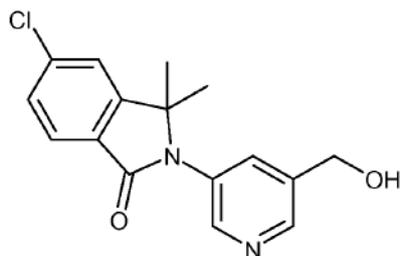


5

Se añadió borohidruro de sodio (2,2 g, 59,1 mmol) a una suspensión de 5-bromo-piridin-3-carbaldehído (10,0 g, 53,7 mmol) en MeOH (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de desactivarla mediante la adición de agua (5,0 ml). La evaporación de los disolventes dio un aceite amarillento claro que se redisolvió en EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (9,6 g, 95 %) como un aceite incoloro. EM: 188,0 y 190,0 (M+H<sup>+</sup>).

10

[B] 5-Cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

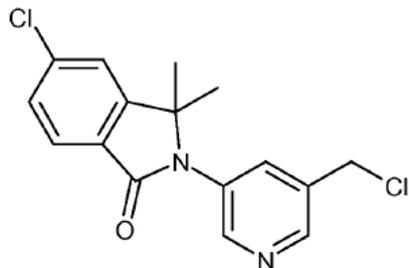


15

En un tubo cerrado de 25 ml se disolvieron (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (900 mg, 4,8 mmol), 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12 [C], 858 mg, 4,4 mmol), CuI (200 mg, 1,1 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g, 9,2 mmol) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,4 ml, 3,2 mmol) en dioxano (8,0 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C durante 3 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 125 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 30 al 100 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 90 %) como un sólido amarillo claro. EM: 303,2 (M+H<sup>+</sup>).

20

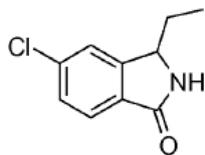
25 [C] 5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



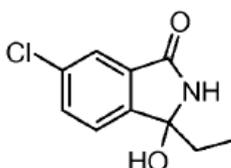
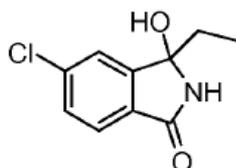
30

Se añadió cloruro de tionilo (1,4 ml, 19,0 mmol) lentamente a 0 °C a una solución de 5-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1,14 g, 3,8 mmol) en DCM (50 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 2-5 °C durante 2 horas antes de verterla en solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 150 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (1,42 g, 92 %) como un sólido amarillento claro. EM: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

35 **Intermedio A-13**

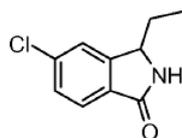
**5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

5 [A] 5-Cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



10 A una solución de 5-cloro-isoindol-1,3-diona (5,0 g, 27,5 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió gota a gota cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 41,3 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas antes de inactivar con solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Después de la extracción con DCM, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que contenía una mezcla de dos regioisómeros (5,82 g, 100 %). EM: 212,0 (M+H<sup>+</sup>).

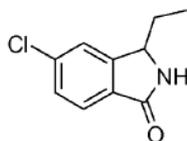
15 [B] 5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



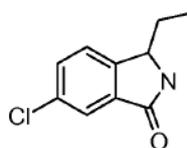
20 Bajo protección de N<sub>2</sub>, se añadieron sucesivamente trietilsilano (19,3 g, 166 mmol) y TFA (20 ml) a una mezcla de 5-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,52 g, 16,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar una mezcla bruta de productos. El regioisómero deseado, 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se obtuvo por separación por HPLC preparativa como un sólido blanco (0,65 g, 20 %). EM: 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Intermedio A-13-1**

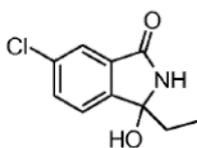
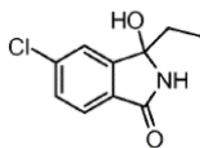
30 **5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

**Intermedio A-13-2**

35 **6-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

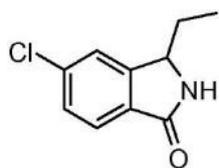


40 [A] 5-Cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

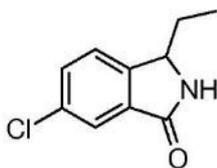


5 A una solución de 5-cloro-isoindol-1,3-diona (5,0 g, 27,5 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió gota a gota cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 41,3 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas antes de inactivar con solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Después de la extracción con DCM, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que contenía una mezcla de dos regioisómeros (5,82 g, 100 %). EM: 212,0 (M+H<sup>+</sup>).

10 [B] 5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



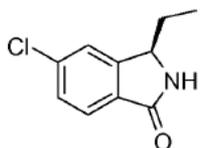
y



15 Bajo protección de N<sub>2</sub>, se añadieron sucesivamente trietilsilano (19,3 g, 166 mmol) y TFA (20 ml) a una mezcla de 5-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-etil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,52 g, 16,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar una mezcla bruta de productos. Ambos 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,65 g, 20 %) EM: 196,1 (M+H<sup>+</sup>) y 6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (0,62 g, 19 %) EM: 196,1 (M+H<sup>+</sup>) se obtuvieron por separación por HPLC preparativa como sólidos blancos.

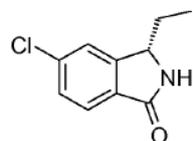
#### Intermedio A-13-1a

25 **(R o S)-5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



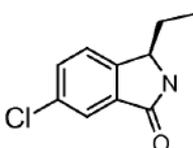
#### Intermedio A-13-1b

30 **(R o S)-5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



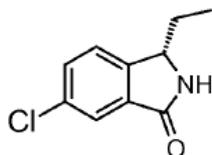
#### Intermedio A-13-2a

35 **(R o S)-6-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



40 **Intermedio A-13-2b**

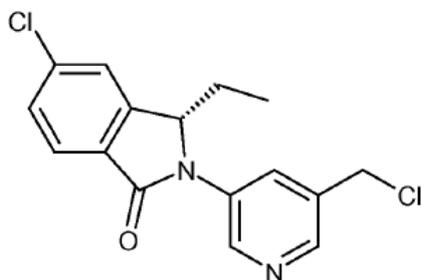
**(R o S)-6-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



5 La mezcla de 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se sometió a separación por SFC (CI 250 mm x 50 mm, 5  $\mu$ m, fase móvil A: CO<sub>2</sub> supercrítico, B: IPA (NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,05 %), A: B = 60:40 a 140 ml/min) para dar (*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-1a) y (*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona como un par de enantiómeros y (*R* o *S*)-6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y (*R* o *S*)-6-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona como otro par de enantiómeros.

#### 10 Intermedio A-13-3

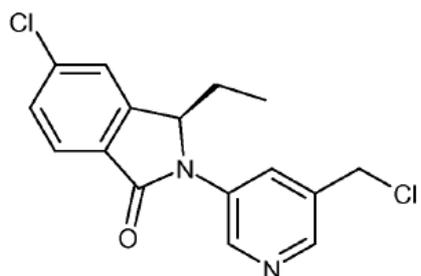
##### (*R* o *S*)-5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12-1, se usó (*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona para dar el compuesto del título como aceite amarillento. EM: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### 20 Intermedio A-13-4

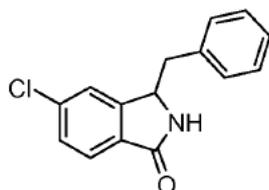
##### (*R* o *S*)-5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



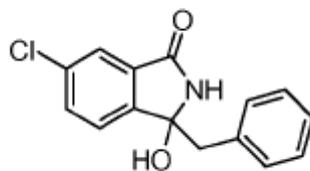
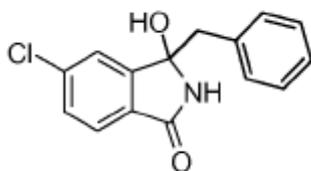
25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12-1, se usó (*R* o *S*)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona para dar el compuesto del título como aceite amarillento. EM: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Intermedio A-14

#### 30 3-Bencil-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

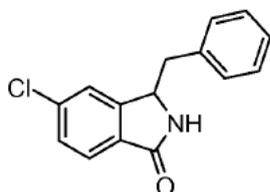


35 [A] 3-Bencil-5-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bencil-6-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



5 A una solución de 5-cloro-isoindol-1,3-diona (3,63 g, 20 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió gota a gota cloruro de bencilmagnesio (2 M en THF, 30 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas antes de extinguirse con solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Después de la extracción con DCM, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que contenía una mezcla de dos regioisómeros (5,47 g, 100 %). EM: 274,1 (M+H<sup>+</sup>).

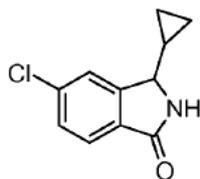
10 [B] 3-Bencil-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



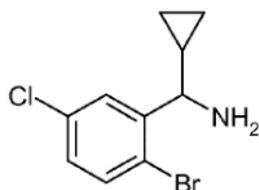
15 Bajo protección de N<sub>2</sub>, se añadieron sucesivamente trietilsilano (23 g, 200 mmol) y TFA (10 ml) a una mezcla de 3-bencil-5-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bencil-6-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (5,47 g, 20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar una mezcla bruta de productos. El regioisómero deseado, 3-bencil-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se obtuvo por separación por HPLC preparativa como un sólido blanco (1,03 g, 20 %). EM: 258,1 (M+H<sup>+</sup>).

20 Intermedio A-15

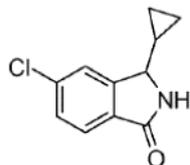
**5-Cloro-3-ciclopropil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



25 [A] (2-Bromo-5-clorofenil)(ciclopropil)metanamina

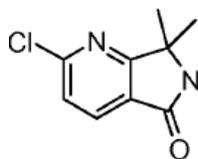


30 A una solución de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (20 g, 93 mmol) en THF (200 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (558 ml, 279 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 5 horas antes de añadir MeOH (100 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 15 min. Posteriormente, se añadió NaBH<sub>4</sub> (7,1 g, 186 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía para dar (2-bromo-5-clorofenil)(ciclopropil)metanamina (8,2 g, 34 % de rendimiento).

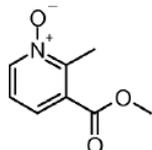
[B] 5-Cloro-3-ciclopropil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

5 Se calentó una mezcla de (2-bromo-5-clorofenil)(ciclopropil)metanamina (2 g, 7,7 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,2 g), DIPEA (3 g, 23,1 mmol) en 20 ml de DMF en un autoclave a 130 °C a 2 MPa de CO (g) durante 16 horas. Después de la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con salmuera (30 ml x 3). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (1,1 g, 68,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM: 207,9 (M+H<sup>+</sup>, 1Cl).

10

**Intermedio A-16****2-Cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona**

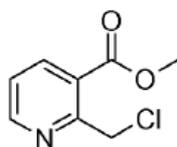
15

[A] 1-Óxido de 3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina

20

A una solución en agitación de 2-metilnicotinato de metilo (95 g, 629 mmol) en DCM (1,5 l) se le añadió m-CPBA (119 g, 692 mmol) a 0 °C. Después, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, se lavó con una mezcla de solución ac. sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub>. A continuación, se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (60 g, 57 % de rendimiento), que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

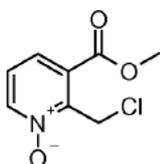
25

[B] 2-(Clorometil)nicotinato de metilo

30

Se añadió el 1-óxido de 3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridina bruto (35 g, 210 mmol) en pequeñas porciones a POCl<sub>3</sub> (300 g) a temperatura ambiente. Después de la adición, se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas antes de que se concentrara a vacío. Se vertió el residuo en agua helada, se neutralizó con solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (125 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (12 g, 30 % de rendimiento).

35

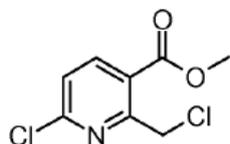
[C] 1-Óxido de 2-(clorometil)-3-(metoxicarbonil)piridina

40

A una solución en agitación de 2-(clorometil)nicotinato de metilo (20 g, 108 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió m-CPBA (20,5 g, 119 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se lavó la mezcla de reacción con una mezcla de solución ac. sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto del título bruto (20 g, 92 % de rendimiento), que se usó en la

5

[D] 6-Cloro-2-(clorometil)nicotinato de metilo

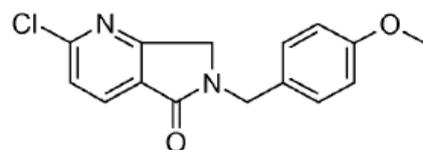


10

Se añadió el 1-óxido de 2-(clorometil)-3-(metoxicarbonil)piridina bruto (20 g, 99,5 mmol) en pequeñas porciones a POCl<sub>3</sub> (200 g) a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas antes de que se concentrara a vacío. Se vertió el residuo en agua con hielo, se neutralizó con solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (125 ml x 3). Se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar el producto del título bruto (17 g, 78 % de rendimiento), que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

[E] 2-Cloro-6-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona

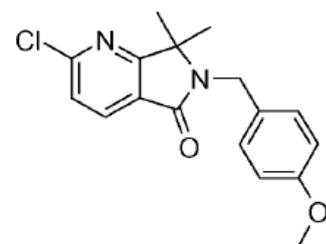


20

A una solución en agitación de 6-cloro-2-(clorometil)nicotinato de metilo bruto (10 g, 45,4 mmol) en THF (150 ml) se le añadió PMBNH<sub>2</sub> (15,5 g, 113,5 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 horas antes de que se concentrara bajo presión reducida para dar un producto bruto. Después de lavar con MTBE (100 ml x 3), se obtuvo el compuesto del título (8,8 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM: 288,8 (M+H<sup>+</sup>, 1Cl).

25

[F] 2-Cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona

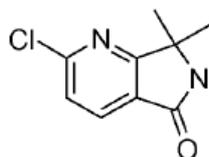


30

A una solución de 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona (5,8 g, 20,0 mmol) en THF (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite de vaselina, 1,7 g, 42,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 min antes de que se añadiera yodometano (6,0 g, 42,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se desactivó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. A continuación, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 % al 20 % en DCM). Se obtuvo el compuesto del título (3,8 g, 57 %) como un sólido blanco. EM: 316,2 (M+H<sup>+</sup>).

35

[G] 2-Cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirolo[3,4-b]piridin-5-ona

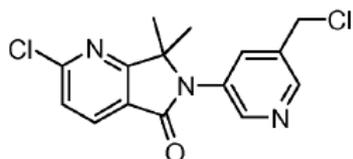


40

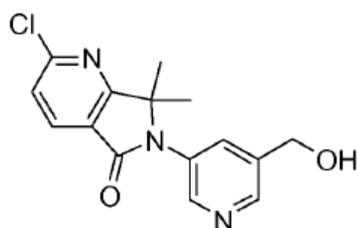
5 A una solución de 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (1,58 g, 5,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (8,2 g, 15,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que se añadieran agua y EtOAc a la mezcla. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (617 mg, 63 %) como un sólido. EM: 197,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Intermedio A-16-1

10 **2-Cloro-6-(5-clorometil-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona**

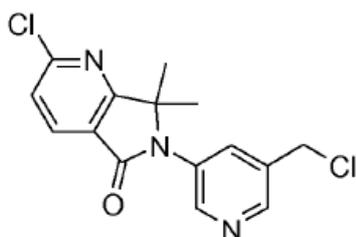


15 [A] 2-Cloro-6-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona



20 Se disolvieron 2-cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-16 [G], 39,2 mg, 0,2 mmol), (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (ejemplo 3 [A], 74,8 mg, 0,4 mmol), CuI (3,8 mg, 0,02 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (4,5 mg, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 mg, 0,4 mmol) en dioxano (5 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reacción con microondas a 140 °C durante 1 hora antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (55,7 mg, 92 %) como un sólido. EM: 304,1 (M+H<sup>+</sup>).

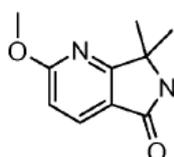
25 [B] 2-Cloro-6-(5-cloro-metil-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona



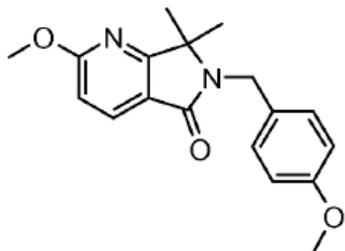
30 Se añadió cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,9 mmol) lentamente a 0 °C a una solución de 2-cloro-6-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona (55,7 mg, 0,18 mmol) en DCM (10 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 2-5 °C durante 0,5 horas antes de verterla en solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y extraerla con DCM (2 x 15 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (58 mg, 100 %) como un sólido amarillento claro. EM: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

35 **Intermedio A-17**

**2-Metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona**

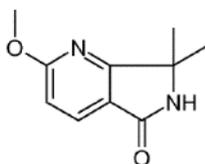


40

[A] 2-Metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

5 A una solución de 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-16 [F], 3,15 g, 10 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió metanolato de sodio (0,813 g, 15 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, antes de desactivarla con agua y extraerla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,8 g, 90 %) como un sólido. EM: 313,1 (M+H<sup>+</sup>).

10

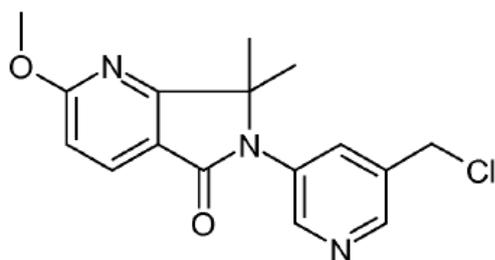
[B] 2-Metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

15 A una solución de 2-metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (0,31 g, 1,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (1,64 g, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que se añadieran agua y EtOAc a la mezcla. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (0,12 g, 63 %) como un sólido. EM: 193,1 (M+H<sup>+</sup>).

20

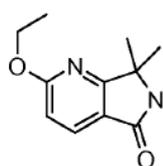
Intermedio A-17-16-(5-Clorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

25



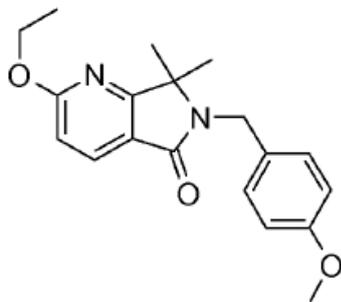
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12-1, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillento. EM: 318,3 (M+H<sup>+</sup>).

30

Intermedio A-182-Etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

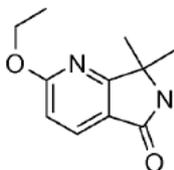
35

[A] 2-Etoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona



5 A una solución de 2-cloro-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-16 [F], 3,15 g, 10 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió etóxido de sodio (1,02 g, 15 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, antes de desactivarla con agua y extraerla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto del título (2,9 g, 89 %) como un sólido. EM: 327,2 (M+H<sup>+</sup>).

10 [B] 2-Etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

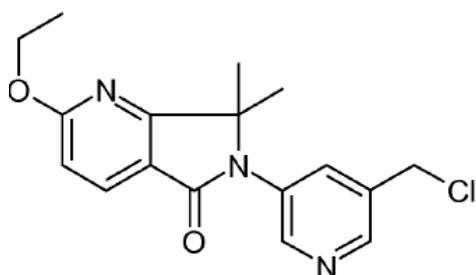


15 A una solución de 2-metoxi-6-(4-metoxi-bencil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (0,33 g, 1,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (1,64 g, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que se añadieran agua y EtOAc a la mezcla. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (0,15 g, 72 %) como un sólido. EM: 207,1 (M+H<sup>+</sup>).

20

**Intermedio A-18-1**

**6-(5-Clorometil-piridin-3-il)-2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona**

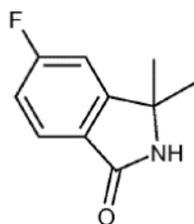


25

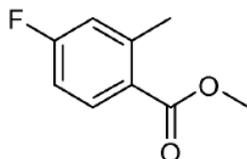
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12-1, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillento. EM: 332,1 (M+H<sup>+</sup>).

30 **Intermedio A-19**

**5-Fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



[A] Éster metílico del ácido 4-fluoro-2-metil-benzoico

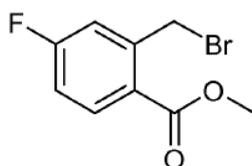


5

A una solución en agitación del ácido 4-fluoro-2-metil-benzoico (13 g, 84 mmol) en MeOH (500 ml) se le añadió  $\text{SOCl}_2$  (20 g, 168 mmol) gota a gota a 0 °C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Cuando la TLC indicó que no quedaba material de partida, la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un producto bruto (12,7 g, 90,7 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

10

[B] Éster metílico del ácido 2-bromometil-4-fluoro-benzoico

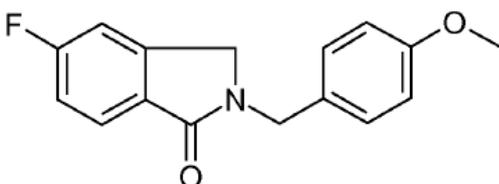


15

Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 4-fluoro-2-metil-benzoico (12,7 g, 75,5 mmol), NBS (13,4 g, 75,5 mmol) y peróxido de dibenzoilo (BPO) (0,85 g, 3,5 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (200 ml) a reflujo durante 3 horas hasta que se consumió todo el material de partida. Tras la filtración a vacío, el filtrado se concentró a vacío para dar un producto bruto (17 g, 91 % de rendimiento), que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

[C] 5-Fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

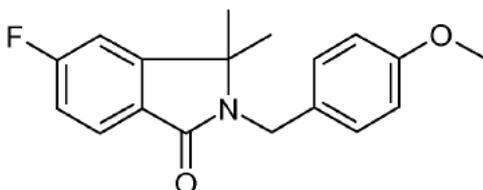


25

A una solución en agitación de éster metílico del ácido 2-bromometil-4-fluoro-benzoico (17 g, 68,8 mmol) en THF (200 ml) se le añadió PMBNH<sub>2</sub> (23,6 g, 172 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un producto bruto que a continuación se purificó por cromografía en columna para dar el compuesto del título (13 g, 69 % de rendimiento) como un sólido.

30

[D] 5-Fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

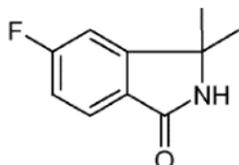


A una solución de 5-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (6 g, 22 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaH (4,42 g, 110 mmol) lentamente a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió MeI (18,8 g,

35

132 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en solución ac. de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a continuación para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna para dar el producto del título (4,8 g, 72,5 % de rendimiento) como un sólido.

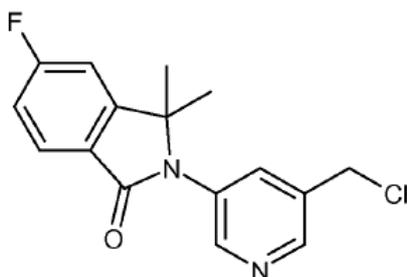
**[E] 5-Fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



A una solución en agitación de 5-fluoro-2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (3,8 g, 12,7 mmol) en MeCN (80 ml) y H<sub>2</sub>O (40 ml) se le añadió CAN (20,9 g, 38,1 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 2 horas a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,03 g, 45 % de rendimiento) como un sólido.

**Intermedio A-19-1**

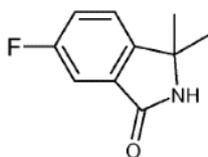
**2-(5-Clorometil-piridin-3-il)-5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



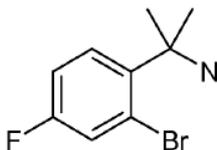
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12-1, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillento. EM: 305,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Intermedio A-20**

**6-Fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



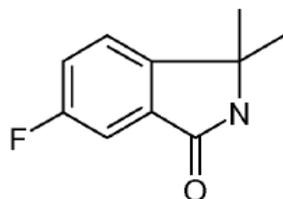
**[A] 1-(2-Bromo-4-fluoro-fenil)-1-metil-etilamina**



A una solución en agitación de 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (5 g, 25 mmol) en éter (100 ml) se le añadió MeMgBr (25 ml, 75 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas antes de que se añadiera Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> (41 ml, 25 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. A continuación, se añadió lentamente solución acuosa de NaOH (10 %, 200 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Después de la dilución con solución ac. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 %, 400 ml), se extrajo con t-BuOMe (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión

reducida. El residuo obtenido se diluyó con solución ac. de HCl (5 %) y la fase acuosa se lavó con t-BuOMe (50 ml x 2) y se basificó con NaOH ac. al 20 % hasta pH ~ 10. La fase acuosa resultante se extrajo adicionalmente con t-BuOMe (100 ml x 3). A continuación, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar el producto del título (3,0 g, 51,7 % de rendimiento) como un aceite amarillento. EM: 231,7 (M+H<sup>+</sup>, 1Br)

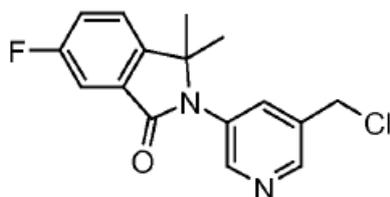
**[B] 6-Fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



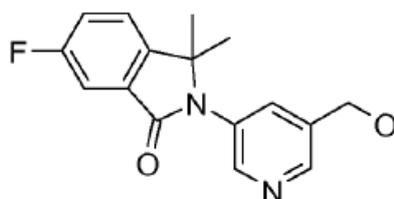
Se agitó una mezcla de 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-1-metil-etilamina (1,5 g, 6,52 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,15 g) y DIPEA (2,52 g, 19,6 mmol) en DMF (20 ml) en un autoclave bajo 2 MPa de CO (g) a 130 °C durante 16 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (300 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (100 mg, 8,6 % de rendimiento) como un sólido marrón.

**Intermedio A-20-1**

**2-(5-Clorometil-piridin-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

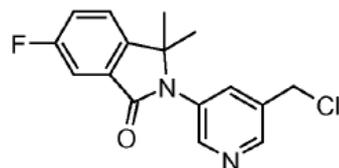


**[A] 6-Fluoro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



Se disolvió una mezcla de 6-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-20 [B], 35,8 mg, 0,2 mmol), (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (74,8 mg, 0,4 mmol), CuI (3,8 mg, 0,02 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (4,5 mg, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 mg, 0,4 mmol) en dioxano (5 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reacción con microondas a 140 °C durante 1 hora antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (52 mg, 92 %) como un sólido. EM: 287,1 (M+H<sup>+</sup>).

**[B] 2-(5-Clorometil-piridin-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

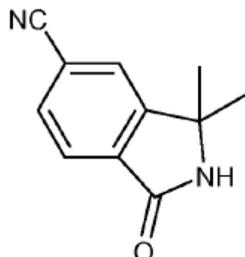


A una solución de 6-fluoro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (52 mg) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,9 mmol) lentamente a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 2-5 °C durante 0,5 horas antes de verterla en solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y extraerla con DCM

(2 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto (58 mg, 100 %) como un sólido amarillento claro. EM: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

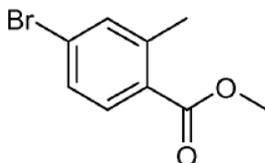
5 **Intermedio A-21**

**3,3-Dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo**



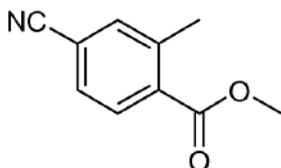
10

**[A] Éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico**



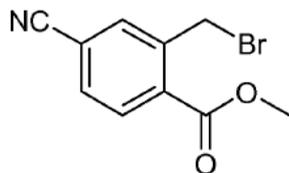
15 A una solución de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (30,0 g, 0,14mol) en 115 ml de metanol se le añadió lentamente cloruro de tionilo (20,25 ml, 0,28 mol) y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 horas antes de que se concentrara para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (30,03 g, 93,6 %) como un sólido.

20 **[B] Éster metílico del ácido 4-ciano-2-metil-benzoico**



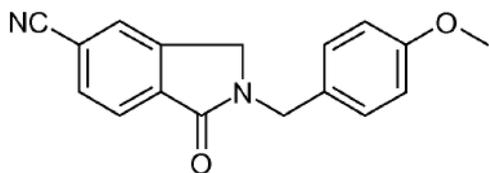
25 Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (26,0 g, 113,5 mmol) y CuCN (12,48 g, 140,7 mmol) a 180 °C durante 5 horas antes de verterla en agua con hielo. Se recogió el precipitado sólido por filtración a vacío para dar un producto bruto que, a continuación, se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (12,53 g, 63 %) como un sólido.

30 **[C] Éster metílico del ácido 2-bromometil-4-ciano-benzoico**



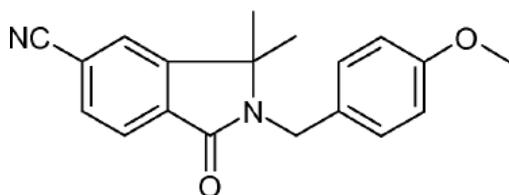
35 Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 4-ciano-2-metil-benzoico (12,5 g, 71,35 mmol), NBS (12,7 g, 71,35 mmol) y peróxido de dibenzoilo (BPO) (0,8 g, 3,28 mmol) en CCl<sub>4</sub> (200 ml) a temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción. Se concentró a vacío el filtrado para dar un producto bruto (18,2 g) que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[D] 2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo**



5 A una solución de éster metílico del ácido 2-bromometil-4-ciano-benzoico (18,1 g, 71,24 mmol) en THF (300 ml) se le añadió PMBNH<sub>2</sub> (23,4 g, 178,1 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la filtración a vacío, el filtrado se concentró a vacío. Se redisolvió el residuo obtenido en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (11,69 g, 56,0 %) como un sólido.

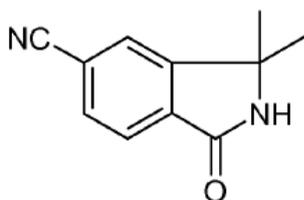
10 [D] 2-(4-Metoxi-bencil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo



15 A una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (11,6 g, 41,7 mmol) en THF (300 ml) se le añadió NaH (8,34 g, 208,4 mmol, 60 % en aceite de vaselina) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir yodometano (35,5 g, 250,1 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 horas hasta que se consumió todo el material de partida. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo la mezcla con EtOAc (200 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (7,22 g, 56,5 %) como un sólido.

20

[F] 3,3-Dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo

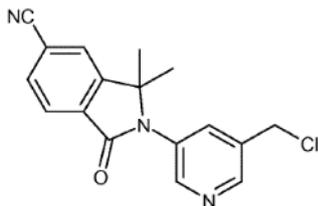


25 A una solución de 2-(4-metoxi-bencil)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (3,5 g, 11,42 mmol) en MeCN (70 ml) se le añadió CAN (18,79 g, 34,27 mmol) en 30 ml de agua a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 1 hora hasta que se consumió todo el material de partida. Se extrajo la mezcla de reacción entre agua y EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,06 g, 49,8 %) como un sólido.

30

Intermedio A-21-1

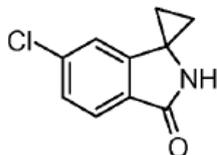
35 **2-(5-Clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo**



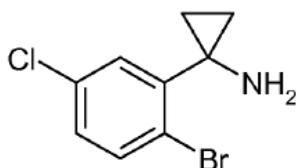
40 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12-1, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillento. EM: 312,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Intermedio A-22****6'-Cloroespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona**

5

**[A] 1-(2-Bromo-5-clorofenil)ciclopropanamina**

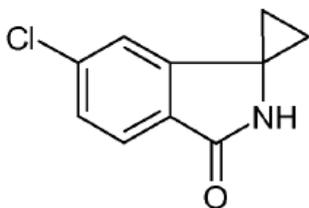
10



15

A una solución en agitación de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (10 g, 46 mmol) y  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (16,64 ml, 55 mmol) en THF (200 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió EtMgBr (138 ml, 138 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (17,2 ml) y se agitó la solución durante otras 16 horas antes de que se desactivara con solución ac. de HCl y se lavara con EtOAc. La fase acuosa se ajustó a  $\text{pH} \sim 10$  con solución ac. de NaOH, y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (2 g, 17,6 % de rendimiento). EM: 246,7 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Cl) como aceite.

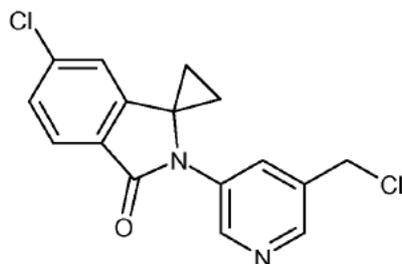
20

**[B] 6'-Cloroespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona**

25

Se agitó una mezcla de 1-(2-bromo-5-clorofenil)ciclopropanamina (2 g, 8,1 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,2 g) y DIPEA (3,1 g, 24,3 mmol) en DMF (20 ml) en un autoclave bajo 2 MPa de CO (g) a  $130^\circ\text{C}$  durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (300 ml) y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (700 mg, 44,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM: 193,8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Cl).

30

**Intermedio A-22-1****6'-Cloro-2'-(5-(clorometil)piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona**

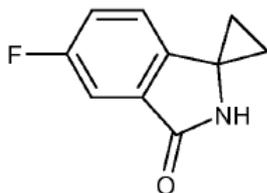
35

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12-1, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillento. EM: 320,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

40

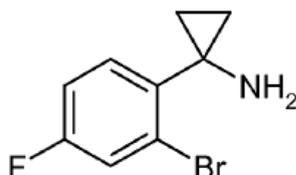
**Intermedio A-23**





[A] 1-(2-Bromo-4-fluorofenil)ciclopropanamina

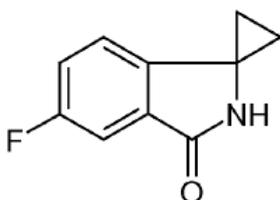
5



10 A una solución en agitación de 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (5 g, 25 mmol) y  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (9,05 ml, 27,5 mmol) en éter (100 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió  $\text{EtMgBr}$  (18,3 ml, 55 mmol) gota a gota. Se dejó que la solución se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de añadir  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (6,25 ml) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora más. La solución de reacción se desactivó con solución de  $\text{HCl}$  1 N y se lavó con  $\text{EtOAc}$ . La fase acuosa se ajustó a  $\text{pH} \sim 10$  con solución ac. de  $\text{NaOH}$  (2 N) y, a continuación, se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3,0 g, 52,2 % de rendimiento) como un aceite amarillento.

15

[B] 5'-Fluoroesp[ro]ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona



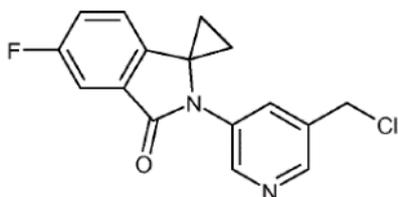
20

25 Se agitó una mezcla de 1-(2-bromo-4-fluorofenil)ciclopropanamina (3,0 g, 17,4 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,4 g) y DIPEA (5,05 g, 39,1 mmol) en DMF (40 ml) en un autoclave bajo 2 MPa de  $\text{CO}$  (g) a  $130^\circ\text{C}$  durante 16 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con  $\text{EtOAc}$  (300 ml) y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (600 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido marrón.

25

Intermedio A-24-1

30 **2'-(5-(Clorometil)piridin-3-il)-6'-fluoroesp[ro]ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona**



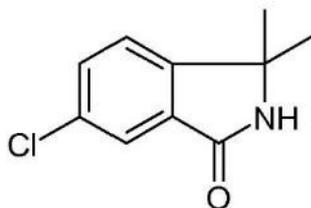
35

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12-1, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillento. EM: 303,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Intermedio A-25

40

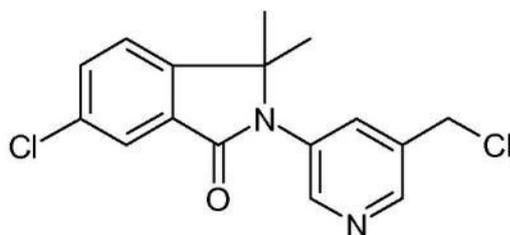
**6-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-20, se usaron 2-bromo-4-clorobenzonitrilo (etapa A) y 1-(2-bromo-4-cloro-fenil)-1-metil-etilamina (etapa B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (40 % de rendimiento). EM: 196,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Intermedio A-25-1**

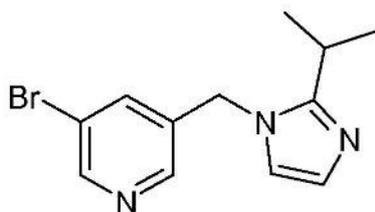
#### **6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



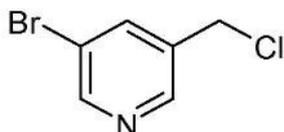
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-12-1, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillento. EM: 322,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Intermedio B-1**

#### **3-Bromo-5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridina**

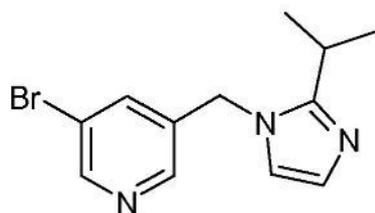


#### **[A] 3-Bromo-5-clorometil-piridina**



A una solución de (5-bromopiridin-3-il)metanol (3 g, 16,0 mmol) en DCM (15 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (7,59 g, 63,8 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla en agua con hielo (20 ml), se basificó con NaOH conc. (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 40 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (3,08 g, 93 %) como un sólido blanco. EM: 206,0, 207,9 (M+H<sup>+</sup>).

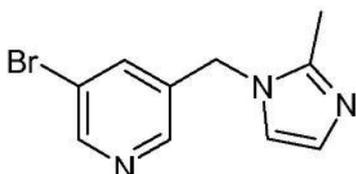
#### **[B] 3-Bromo-5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridina**



A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,073 g, 1,82 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 2-isopropil-1H-imidazol (0,173 g, 1,57 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación, se añadió 3-bromo-5-clorometil-piridina (0,25 g, 1,21 mmol) y se calentó la suspensión resultante a 60 °C durante la noche. Se desactivó la mezcla con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (0,275 g, 81 %) como un aceite amarillo claro. EM: 280,0, 282,0 (M+H<sup>+</sup>).

### **Intermedio B-2**

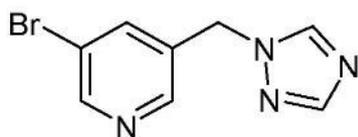
#### **3-Bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1 [B], 2-metil-imidazol se ha acoplado a 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio B-1 [A]) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro. EM: 251,9, 254,0 (M+H<sup>+</sup>).

### **Intermedio B-3**

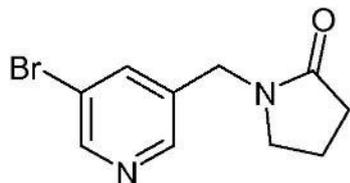
#### **3-Bromo-5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridina**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1 [B], 1H-1,2,4-triazol se ha acoplado a 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio B-1 [A]) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 238,9, 241,3 (M+H<sup>+</sup>).

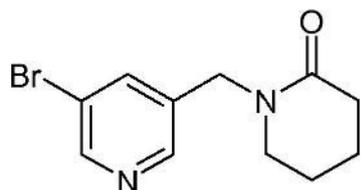
### **Intermedio B-4**

#### **1-(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona**

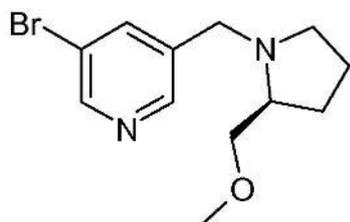


De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1 [B], pirrolidin-2-ona se ha acoplado a 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio B-1 [A]) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 251,1, 257,1 (M+H<sup>+</sup>).

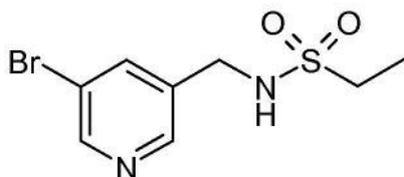
### **Intermedio B-5**

**1-(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-piperidin-2-ona**

5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1 [B], piperidin-2-ona se ha acoplado a 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio B-1 [A]) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 269,2, 271,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Intermedio B-6****3-Bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina**

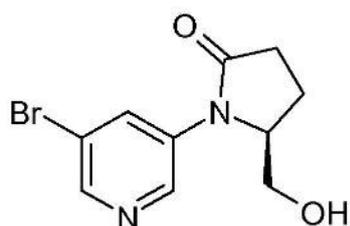
15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1 [B], (S)-2-(metoximetil)pirrolidina se ha acoplado a 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio B-1 [A]) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 285,0, 286,9 (M+H<sup>+</sup>).

**Intermedio B-7****(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico**

25 Se cargó un matraz con 5-bromonictinaldehído (2,55 g, 13,7 mmol), etanosulfonamida (2,99 g, 27,4 mmol) y tolueno (250 ml), a continuación se añadió isopropóxido de titanio (5,84 g, 20,6 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a 115 °C durante la noche y, a continuación, se concentró a vacío. Se tomó el residuo en DCM (200 ml) y MeOH (200 ml) y se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,04 g, 27,4 mmol) en porciones a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min y, a continuación, se vertió en agua (100 ml) y se filtró la suspensión resultante a través de una almohadilla de Dicalite. Se lavó la fase de Dicalite con DCM (3 x 100 ml). La fase acuosa resultante se separó y se extrajo con DCM (500 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y preadsorbieron en gel de sílice. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (3,01 g, 79 %) como un sólido naranja. EM: 279,0, 281,0 (M+H<sup>+</sup>).

**Intermedio B-8****(S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona**

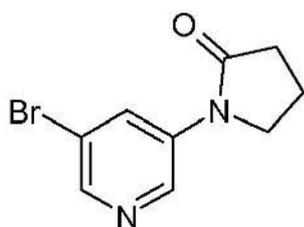
40



5 En un tubo sellado, se combinó 3,5-dibromopiridina (0,5 g, 2,11 mmol) con (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (0,243 g, 2,11 mmol), yoduro de cobre(I) (0,040 g, 0,021 mmol), carbonato de potasio (0,583 g, 4,22 mmol) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,037 g, 0,042 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Dicalite y se lavó con DCM. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (0,140 g, 25 %) como un aceite amarillo claro. EM: 271,1, 273,1 (M+H<sup>+</sup>).

10 **Intermedio B-9**

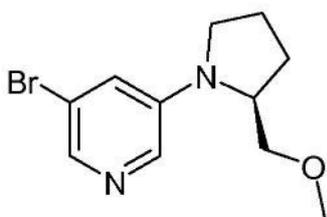
**1-(5-Bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona**



15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-8, pirrolidin-2-ona se ha acoplado a 3,5-dibromopiridina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM: 241,0, 243,0 (M+H<sup>+</sup>).

20 **Intermedio B-10**

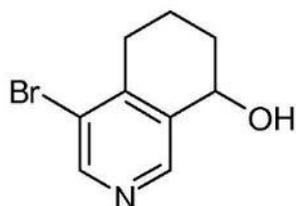
**3-Bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridina**



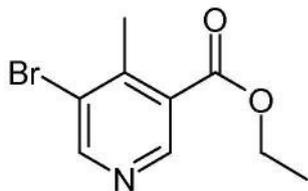
25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 135 [B], (S)-2-metoximetil-pirrolidina se hizo reaccionar con 3,5-dibromopiridina en presencia de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, *rac*-BINAP y *tert*-butóxido de sodio para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 271,1, 273,1 (M+H<sup>+</sup>).

30 **Intermedio B-11**

**4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol**

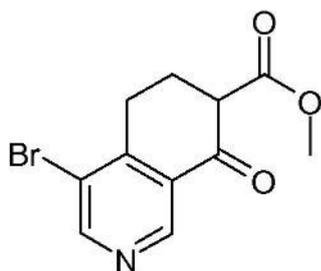


35 **[A] 5-Bromo-4-metilnicotinato de etilo**



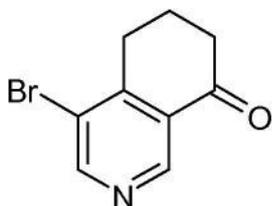
5 A una suspensión marrón claro en agitación de ácido 5-bromo-4-metilnicotínico (10,00 g, 46,3 mmol) y etanol (2,97 ml) en DCM (231 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió EDCI (10,9 g, 55,5 mmol) y DMAP (566 mg, 4,63 mmol), se mantuvo la agitación durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió a continuación sobre solución ac. de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  al 10 %, seguido de extracción con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ac. al 10 %, con  $\text{NaHCO}_3$  sat. y con solución ac. sat. de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del título 10 (9,49 g, 84 %) como un sólido marrón. EM: 244,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Br).

[B] 4-Bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo



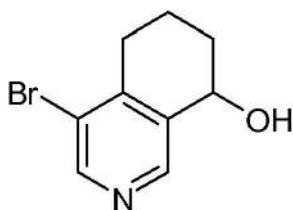
15 Se añadió 5-bromo-4-metilnicotinato de etilo (7,04 g, 28,8 mmol) en THF (28,8 ml) durante un periodo de 20 min a una solución de LDA (31,7 mmol) [generada a partir de *N,N*-diisopropilamina (4,52 ml, 31,7 mmol) y *n*-butil-litio (19,8 ml, 31,7 mmol, 1,6 M en hexano) en THF (144 ml)] a -78 °C. La solución resultante de color rojo oscuro se agitó durante 20 min y, a continuación, se añadió acrilato de metilo (6,21 ml, 72,1 mmol) en THF (28,8 ml) durante 15 min. 20 La reacción se agitó durante 1,5 h adicionales; a continuación, se añadió AcOH ac. al 10 % (pH resultante = 4-5) y se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente. Después de la evaporación, el residuo se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para dar el compuesto del título (7,80 g, 95 % con una pureza de un 70 %, con un 30 % de material de partida) como un sólido marrón. EM: 284,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Br).

25 [C] 4-Bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona



30 El 4-bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo bruto (7,79 g, 27,4 mmol) se disolvió (una pequeña cantidad de material no se disolvió) en HCl ac. 6 M (84,1 ml, 505 mmol) y se calentó a reflujo durante 2,5 h. La solución ácida se concentró a vacío, se suspendió en agua (aproximadamente 25 ml), se enfrió en hielo y se basificó con KOH 6,0 M. La solución acuosa se lavó con éter (2x) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (4,30 g, 69 %) como un sólido 35 marrón. EM: 226,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Br).

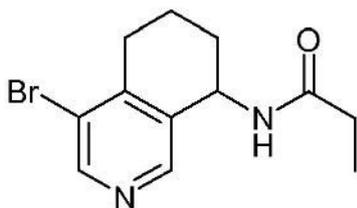
[D] 4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol



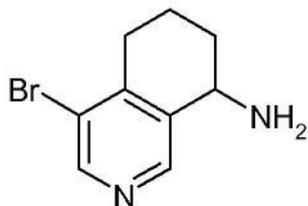
5 Se suspendió 4-bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona (2,135 g, 9,44 mmol) en MeOH (18,9 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH<sub>4</sub> (357 mg, 9,44 mmol) en 5 porciones durante 30 min; a continuación, se agitó la reacción durante 3/4 h a 0 °C (la TLC después de 30 min no mostró más material de partida). A continuación, se añadió AcOH gota a gota hasta pH ~5-6 y se evaporó la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua y se vertió en solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de extracción con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, con solución ac. de NaCl al 10 %, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se evaporó con n-pentano (3x) hasta aproximadamente 20 ml cada vez, mientras que el producto precipitaba; a continuación, el disolvente se decantó y el residuo se lavó con n-pentano y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (1,98 g, 92 %) como un aceite viscoso marrón oscuro. EM: 227 (M<sup>+</sup>, 1Br).

### **Intermedio B-12**

15 ***N*-(4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida**

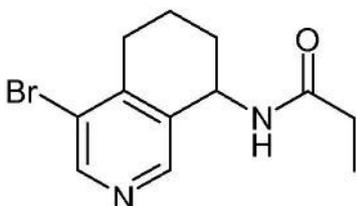


20 [A] 4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina



25 Se agitó el 4-bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona (intermedio B-11 [C]) (4,81 g, 21,3 mmol), isopropóxido de titanio(IV) (12,1 g, 42,6 mmol) y solución 2,0 M de amoníaco en MeOH (53,2 ml, 106 mmol) a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,21 g, 31,9 mmol) en porciones durante 10 min; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. La reacción se desactivó vertiéndola en hidróxido de amonio ac. al 25 %, el precipitado se filtró y se lavó con EtOAc (3x, cada vez se suspendió en EtOAc y se agitó durante 5 min). La fase orgánica se separó y la fase acuosa restante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con HCl 1 M. Los extractos acuosos ácidos se lavaron con acetato de etilo (1x), a continuación se trataron con hidróxido de sodio acuoso (2 M) para dar un pH 10-12 y se extrajeron con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentraron a vacío para dar el compuesto del título (4,11 g, 85 %) como un sólido marrón. EM: 225 (M<sup>+</sup>, 1Br).

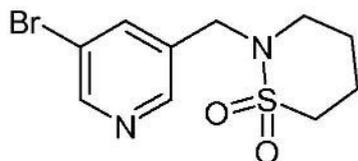
35 [B] *N*-(4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



A una solución marrón agitada de 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (318 mg, 1,4 mmol) y ácido propiónico (114 mg, 1,54 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,0 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se añadió EDCI (63,3 mg, 0,330 μmol). Se mantuvo la agitación durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre solución ac. de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> al 10 %, seguido de extracción con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> al 10 %, solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y con solución ac. sat. de NaCl; las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se evaporó con n-pentano (3x) hasta aproximadamente 10 ml cada vez, mientras que el producto precipitaba; a continuación, el disolvente se decantó y el residuo se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (0,365 g, 92 %) como un sólido marrón claro. EM: 283,0 (M+H<sup>+</sup>, 1Br).

### **Intermedio B-13**

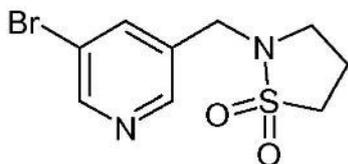
#### **1,1-Dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-[1,2]-tiacinano**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1 [B], 1,1-dióxido de [1,2]tiacinano se ha acoplado a 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio B-1 [A]) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: 305,1, 307,1 (M+H<sup>+</sup>).

### **Intermedio B-14**

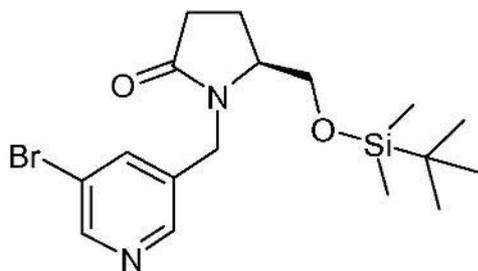
#### **3-Bromo-5-(1,1-dioxo-1<sup>6</sup>-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridina**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1 [B], 1,1-dióxido de isotiazolidina se ha acoplado a 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio B-1 [A]) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM: 290,9, 292,8 (M+H<sup>+</sup>).

### **Intermedio B-15**

#### **(S)-1-(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1 [B], (S)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona se ha acoplado a 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio B-1 [A]) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 399,2, 401,2 (M+H<sup>+</sup>).

### **Intermedio B-16**

#### **Éster metílico del ácido (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1 [B], éster metílico del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico se ha acoplado a 3-bromo-5-clorometil-piridina (intermedio B-1 [A]) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro. EM: 299,2, 301,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Intermedio B-17**

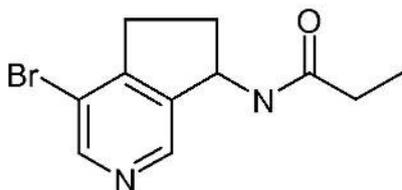
##### ***N*-(4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida**



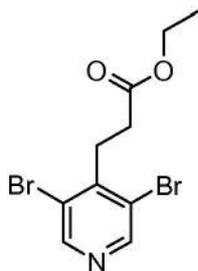
A una solución en agitación de 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio B-12 [A], 318 mg, 1,4 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3,0 ml) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,106 ml, 1,4 mmol) a 0 °C y se mantuvo la agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (346 mg, 92 %) como un sólido amarillo claro. EM: 269,1 y 271,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Intermedio B-18**

##### ***N*-(4-Bromo-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il)-propionamida**



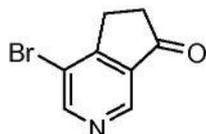
[A] 3-(3,5-Dibromopiridin-4-il)propanoato de etilo



Se añadió una solución de 3,5-dibromo-4-metilpiridina (20 g, 0,08 mol) en THF (50 ml) durante un período de 1 hora a una solución de LDA (0,088 mol) [generada a partir de *N,N*-diisopropilamina (8,9 g, 0,088 mol) y *n*-butil-litio (35 ml, 0,088 mol, 2,5 M en hexano) en 400 ml de THF] a -78 °C. La solución resultante de color rojo oscuro se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir bromoacetato de etilo (33,4 g, 0,2 mol) en THF (50 ml) durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas adicionales a -78 °C antes de añadir AcOH al 10 % (dando como

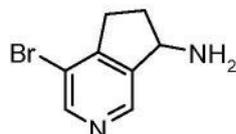
resultado un pH = 4-5). A continuación, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se vertió en solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (9 g, 33,5 %) como un sólido amarillo. EM: 337,7 (M+H<sup>+</sup>, 2Br).

[B] 4-Bromo-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-ona



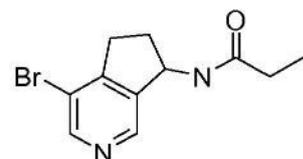
A una solución de 3-(3,5-dibromopiridin-4-il)propanoato de etilo (4 g, 11,9 mmol) en THF (60 ml) se le añadió lentamente n-BuLi (9,52 ml, 23,8 mmol, 2,5 M en hexano) manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó por debajo de -65 °C durante 2 horas adicionales. La reacción se desactivó con agua y, a continuación, se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,2 g, 47,6 %) como un sólido. EM: EM: 213,7 (M+H<sup>+</sup>, 1Br).

[C] 4-Bromo-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina



Se añadió CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> (4,8 g, 62 mmol), NaCNBH<sub>3</sub> (315 mg, 5 mmol) y 4-bromo-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-ona (1,0 g, 4,15 mmol) en EtOH (10 ml) a un vial de microondas sellado. Se sometió la mezcla a radiación por microondas a 130 °C durante 4 min. Después de que la mayoría del EtOH se evaporara bajo presión reducida, se trató con NaOH ac. 2 N hasta pH >10 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto del título bruto (800 mg), que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 212,9 (M+H<sup>+</sup>, 1Br).

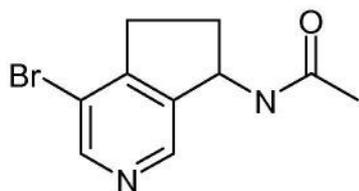
[D] N-(4-Bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida



A una solución de 4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-amina (650 mg, 3,05 mmol, 65 % de pureza) y Et<sub>3</sub>N (400 mg, 3,97 mmol) en THF (20 ml) se le añadió cloruro de propionilo (219 mg, 2,38 mmol) a 0 °C y la agitación se mantuvo durante 2 horas. Se añadieron agua (10 ml) y EtOAc (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (200 mg, 37,6 %) como un sólido blanco. EM: 270,9 (M+H<sup>+</sup>, 1Br).

**Intermedio B-19**

**N-(4-Bromo-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il)-acetamida**

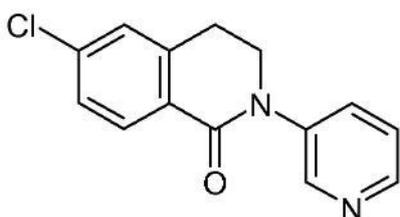


De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-18 (etapa D), el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco usando cloruro de acetilo como material de partida. EM: 256,9 (M+H<sup>+</sup>, 1Br).

5

### **Ejemplo 1**

#### **6-Cloro-2-(piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**



10

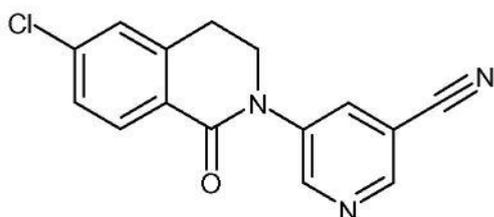
En un tubo sellado, se combinó 3-bromopiridina (0,1 g, 0,633 mmol) con 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (intermedio A-2) (0,115 g, 633 μmol), yoduro de cobre(I) (0,012 g, 0,063 mmol), carbonato de potasio (0,175 g, 1,27 mmol) y *N,N'*-dimetiletildiamina (0,013 g, 0,127 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Dicalite y se lavó con DCM. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5 al 100% de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (0,107 g, 65 %) como un sólido blanco. EM: 259,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

### **Ejemplo 2**

20

#### **5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-nicotinonitrilo**



25

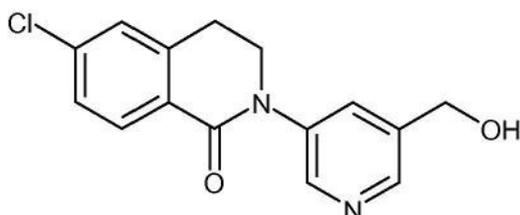
Se disolvió 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) (36 mg, 0,2 mmol), 5-bromo-nicotinonitrilo (73 mg, 0,4 mmol), CuI (3,8 mg, 0,02 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (4,5 mg, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 mg, 0,4 mmol) en dioxano (5 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reacción con microondas a 150 °C durante 2,5 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 26 %) como un sólido blanco. EM: 284,1 (M+H<sup>+</sup>).

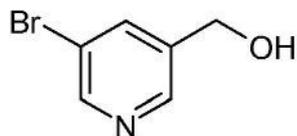
30

### **Ejemplo 3**

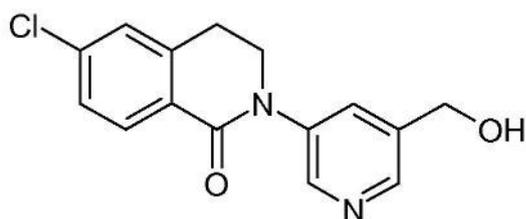
35

#### **6-Cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**



[A] (5-Bromo-piridin-3-il)-metanol

5 Se añadió borohidruro de sodio (2,2 g, 59,1 mmol) a 0 °C a una suspensión de 5-bromo-piridin-3-carbaldehído (10,0 g, 53,7 mmol) en MeOH (100 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora antes de desactivarse mediante la adición de agua (5,0 ml). La evaporación de los disolventes dio un aceite amarillento claro que se redisolvió en EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (9,6 g, 95 %) como un aceite incoloro. EM: 188,0 y 190,0 (M+H<sup>+</sup>).

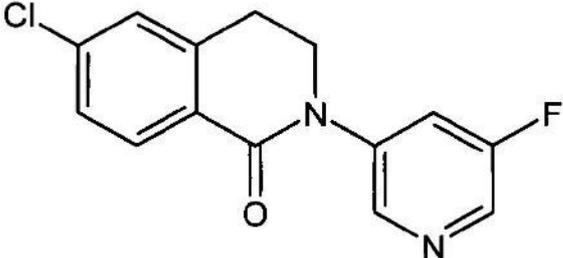
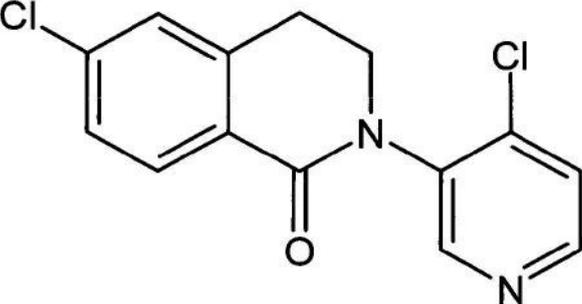
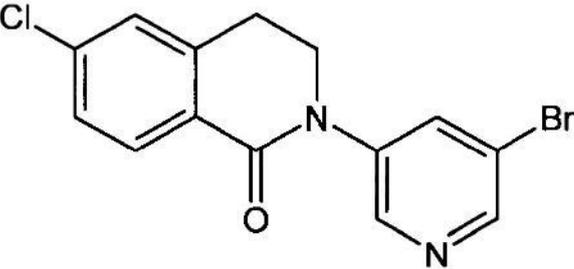
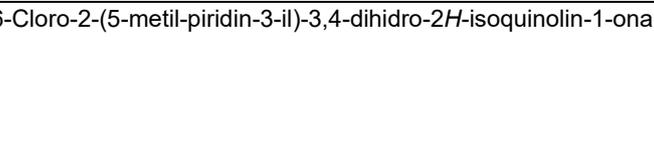
[B] 6-Cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

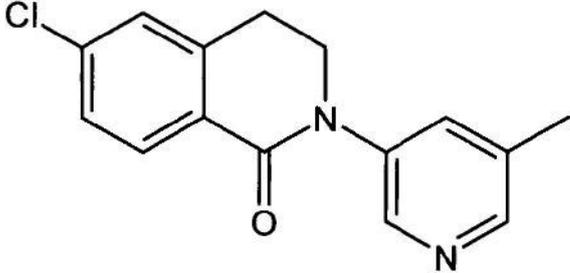
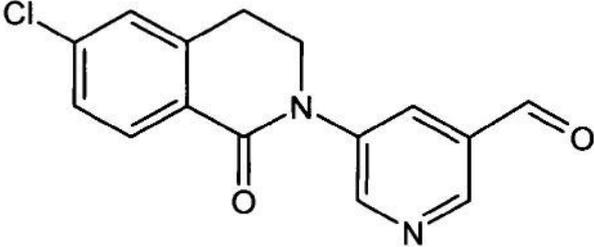
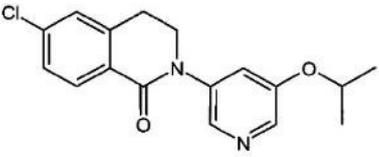
15 En un tubo cerrado de 25 ml se disolvieron (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (900 mg, 4,8 mmol), 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) (800 mg, 4,4 mmol), CuI (200 mg, 1,1 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g, 9,2 mmol) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,4 ml, 3,2 mmol) en dioxano (8,0 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C durante 3 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 125 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 30 al 100 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 90 %) como un sólido amarillo claro. EM: 289,2 (M+H<sup>+</sup>).

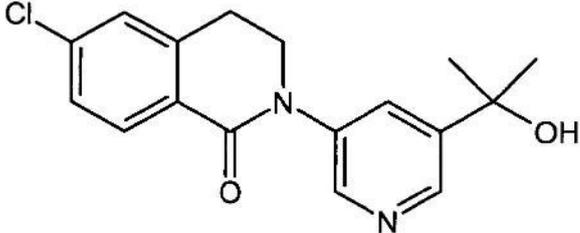
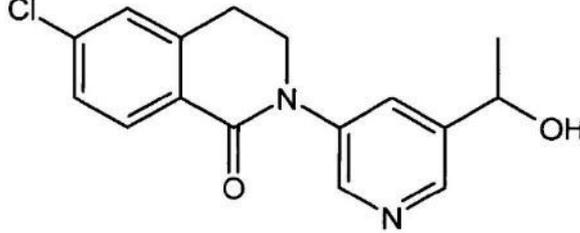
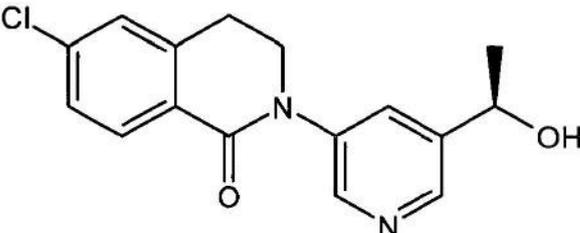
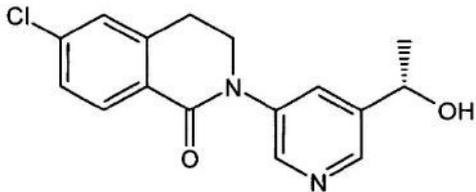
25 Los siguientes compuestos enumerados en la **tabla 1** se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de los ejemplos 1, 2 o 3[B] usando materiales de partida apropiados.

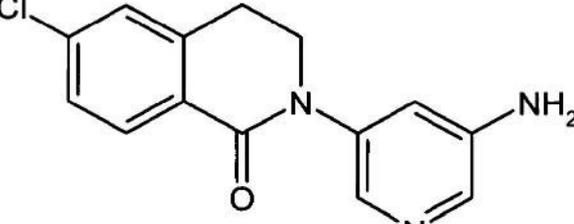
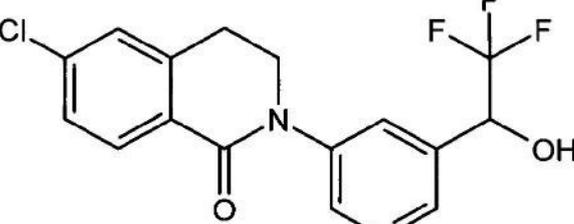
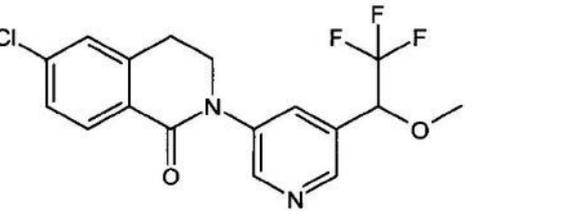
**Tabla 1**

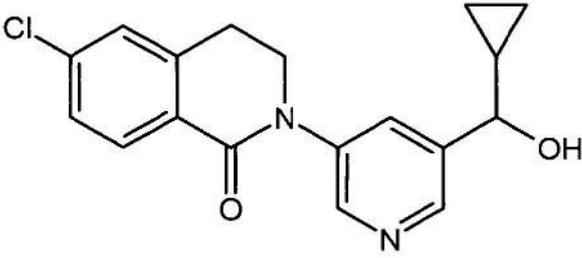
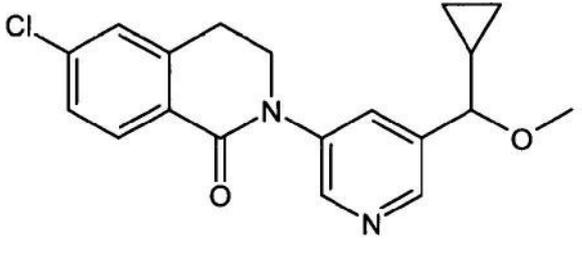
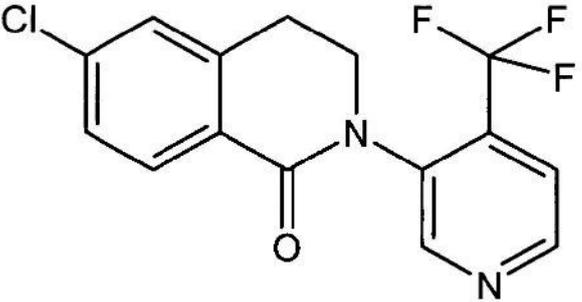
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo	EM (M+H) <sup>+</sup>
4	6-Cloro-2-(5-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 1-bromo-3-cloro-benceno	2	

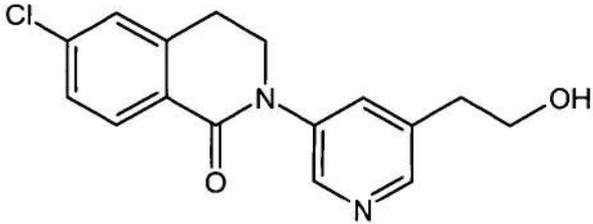
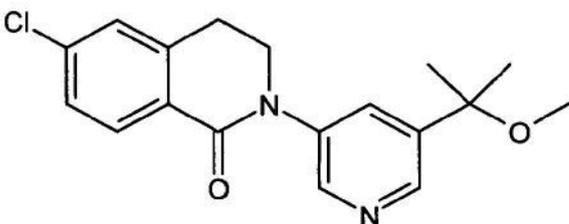
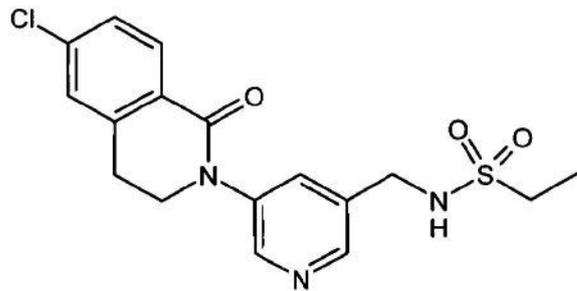
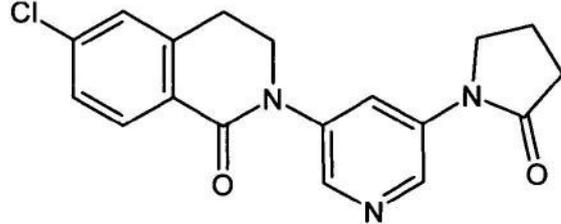
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	293,1		
5	6-Cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-fluoro-piridina	3[B]
6	6-Cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-4-cloro-piridina	2
7	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-yodo-piridina	2
8	6-Cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-metil-piridina	3[B]

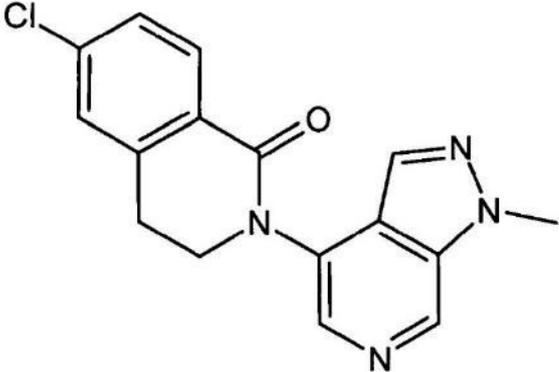
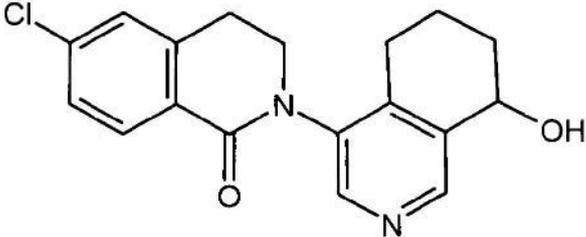
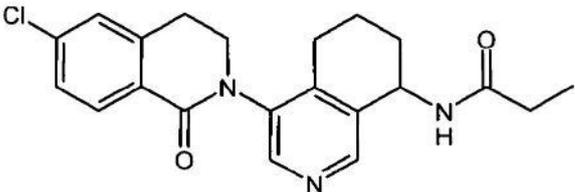
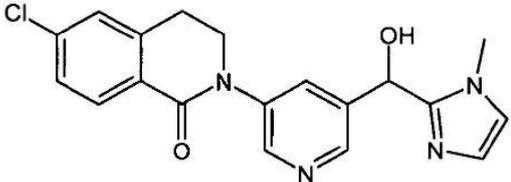
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>273,1</p>		
9	<p>5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-carbaldehído</p>  <p>287,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 5-bromo-piridin-3-carbaldehído	2
10	<p>6-Cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	1
11	<p>6-Cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>317,2</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-isopropoxi-piridina	2

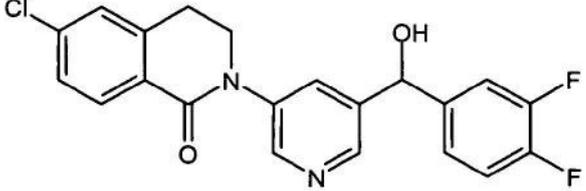
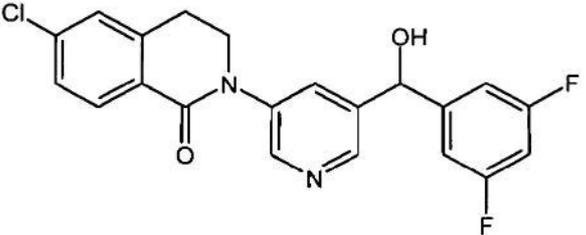
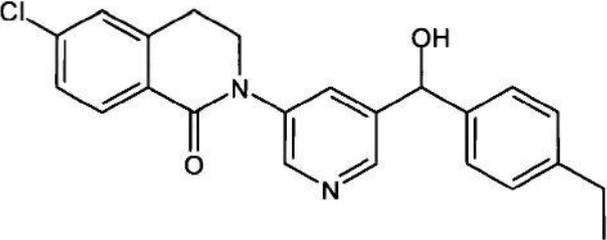
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
12	<p>6-Cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>317,2</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 2-(5-bromo-piridin-3-il)-propan-2-ol	2
13	<p>6-Cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>303,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2
14	<p>6-Cloro-2-[5-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>303,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (R)-1-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2
15	<p>6-Cloro-2-[5-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>303,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (S)-1-1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2

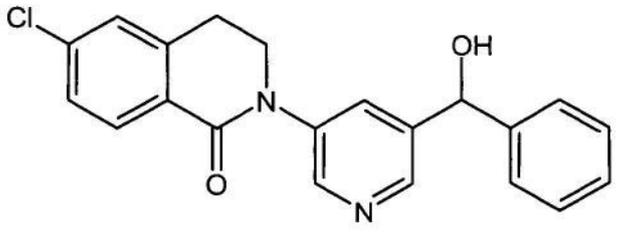
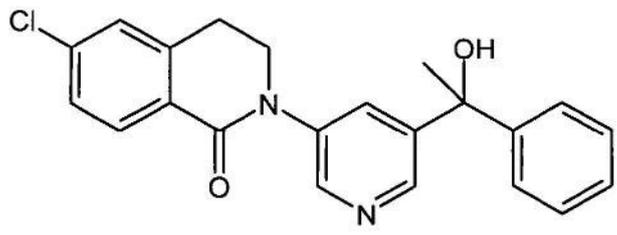
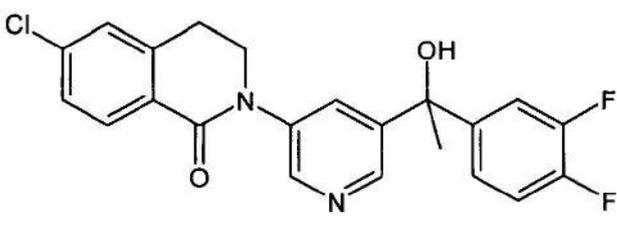
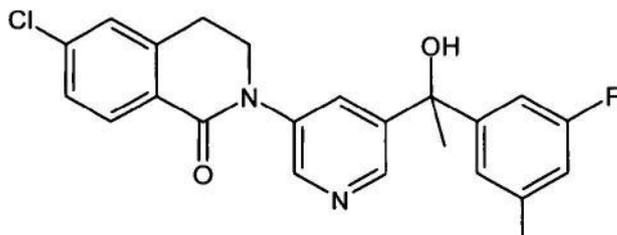
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
16	6-Cloro-2-[5-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(1-metoxi-etil)-piridina	2
17	2-(5-Aminopiridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 5-bromo-piridin-3-ilamina	2
18	6-Cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanol	2
19	6-Cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-piridina	2

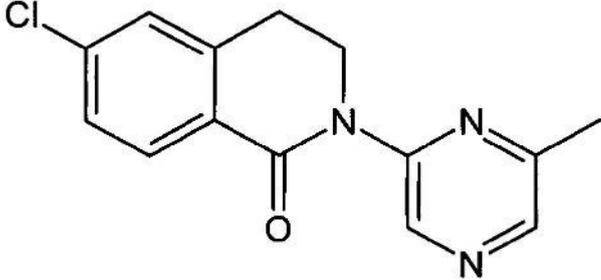
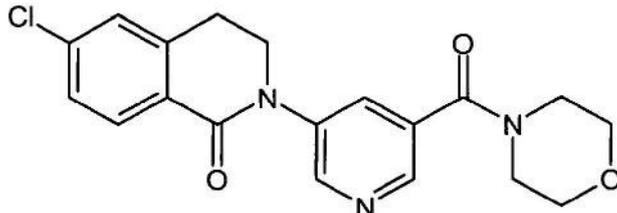
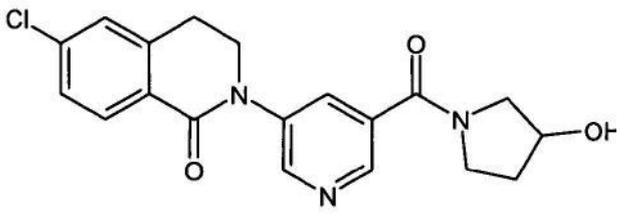
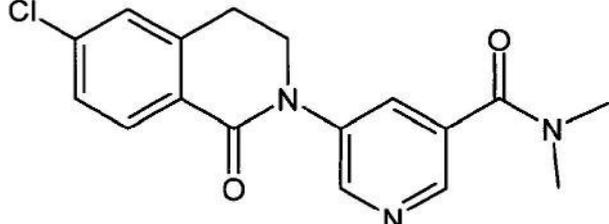
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
20	6-Cloro-2-[5-(ciclopropil-hidroxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil-metanol	2
21	6-Cloro-2-[5-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridina	2
22	6-Cloro-2-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-4-trifluorometil-piridina	3[B]
23	6-Cloro-2-[5-(2-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 2-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2

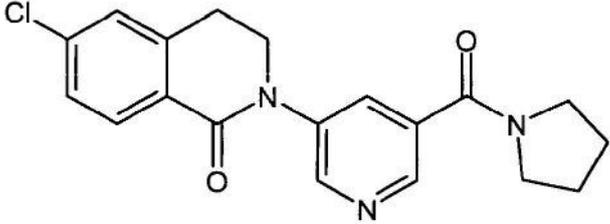
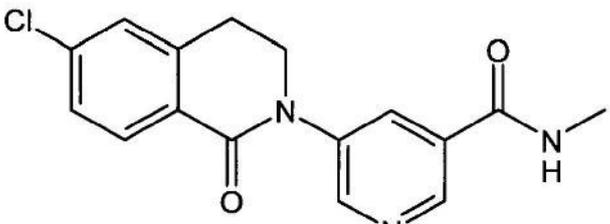
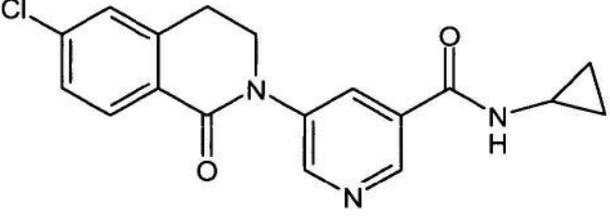
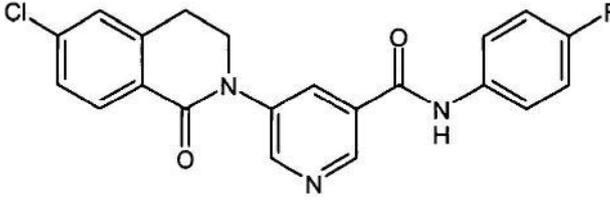
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>303,1</p>		
<u>24</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>331,2</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridina	2
<u>25</u>	<p>[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4,-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico</p>  <p>380,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona (intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio B-7)	1
<u>26</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>342,0</p>	6-Cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona (intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (intermedio B-9)	1

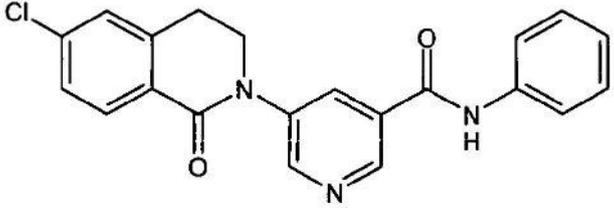
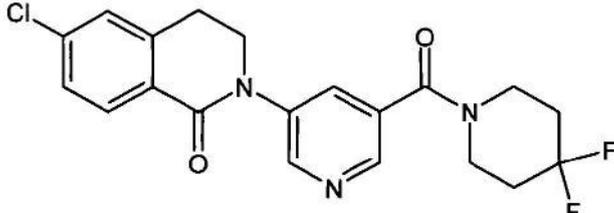
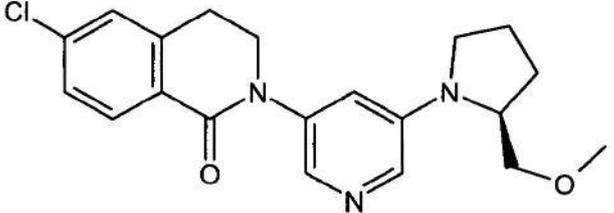
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
27	<p>6-Cloro-2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>c</i>]piridin-4-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>313,2</p>	6-Cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i> ]piridina	1
28	<p>6-Cloro-8'-hidroxi-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona</p>  <p>329,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol (intermedio B-11)	1
29	<p><i>N</i>-(6-Cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1<i>H</i>-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-propionamida</p>  <p>384,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona (intermedio A-2) y <i>N</i> -(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (intermedio B-12)	1
30	<p>6-Cloro-2-{5-[hidroxi-(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-2-il)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (5-bromopiridin-3-il)-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-metanol	3[B]

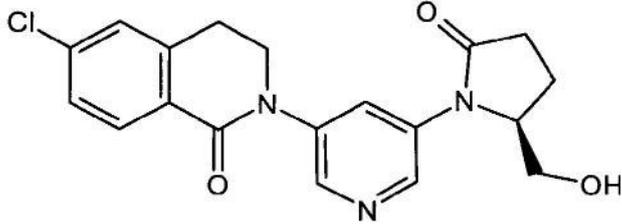
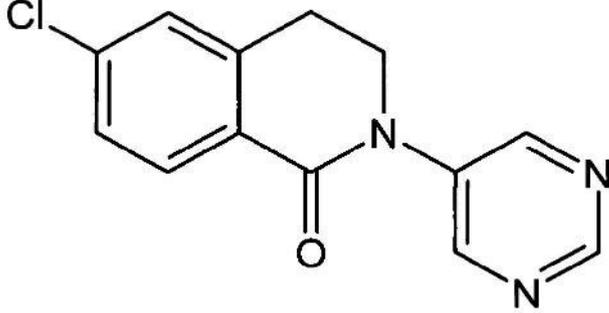
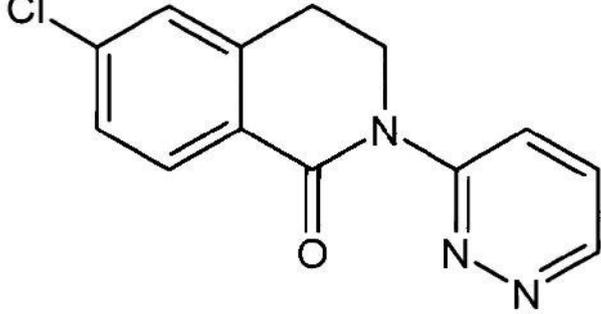
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	369,1		
<u>31</u>	<p>6-Cloro-2-{5-[(3,4-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (5-bromopiridin-3-il)-(3,4-difluoro-fenil)-metanol	3[B]
<u>32</u>	<p>6-Cloro-2-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (5-bromopiridin-3-il)-(3,5-difluoro-fenil)-metanol	3 [B]
<u>33</u>	<p>6-Cloro-2-{5-[(4-etil-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (5-bromopiridin-3-il)-(4-etil-fenil)-metanol	3[B]
<u>34</u>	6-Cloro-2-[5-(hidroxi-fenil-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (5-bromopiridin-3-il)-fenilmetanol	3[B]

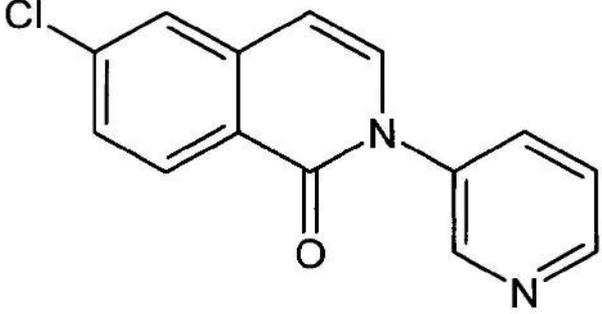
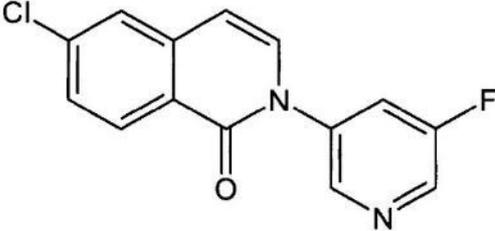
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>365,1</p>		
<u>35</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>379,2</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-1-fenil-etanol</p>	3[B]
<u>36</u>	<p>6-Cloro-2-{5-[1-(3,4-difluoro-fenil)-1-hidroxi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>415,1</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-1-(3,4-difluoro-fenil)-etanol</p>	3[B]
<u>37</u>	<p>6-Cloro-2-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-hidroxi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>415,1</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-1-(3,5-difluoro-fenil)-etanol</p>	3[B]

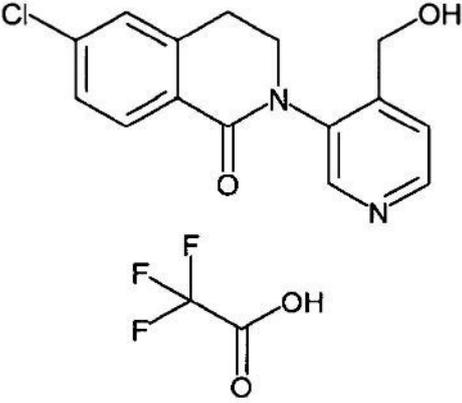
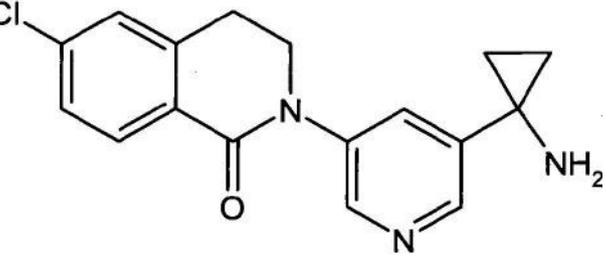
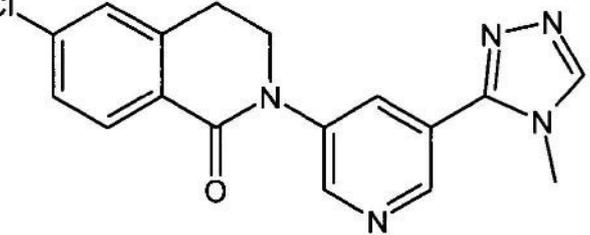
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
38	<p>6-Cloro-2-(6-metil-piracín-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>274,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 2-bromo-6-metil-piracina	3[B]
39	<p>6-Cloro-2-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>372,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona	2
40	<p>6-Cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>372,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona	2
41	<p>5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N,N-dimetil-nicotinamida</p>  <p>330,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 5-bromo-N,N-dimetil-nicotinamida	2

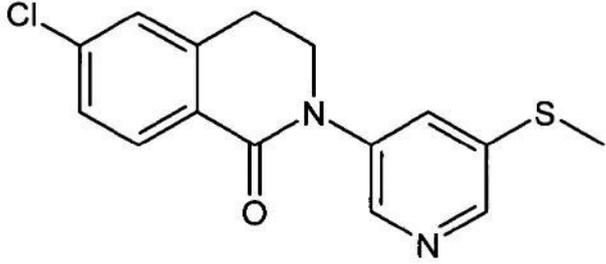
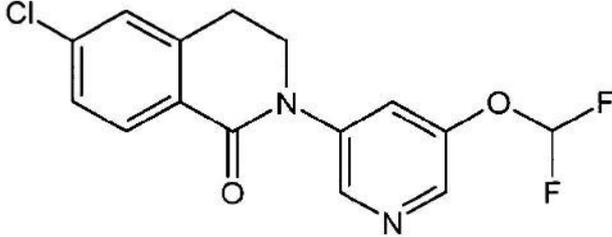
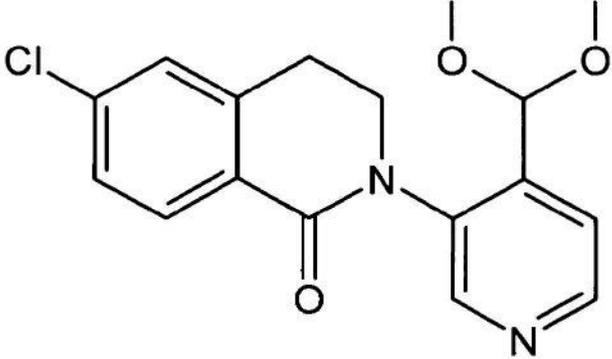
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
42	<p>6-Cloro-2-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>356,2</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona	2
43	<p>5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-nicotinamida</p>  <p>316,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 5-bromo-N-metil-nicotinamida	2
44	<p>5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-ciclopropil-nicotinamida</p>  <p>342,2</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 5-bromo-N-ciclopropil-nicotinamida	2
45	<p>5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida</p>  <p>396,0</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 5-bromo-N-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida	2

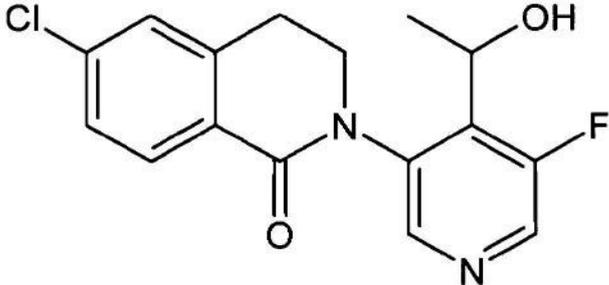
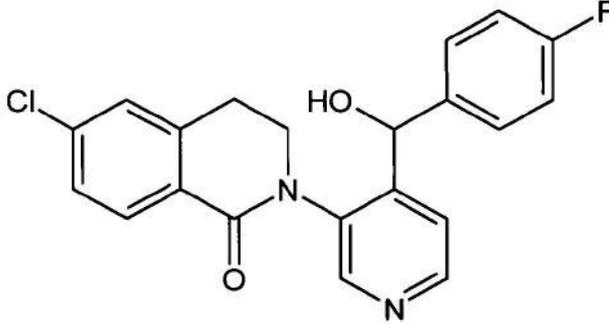
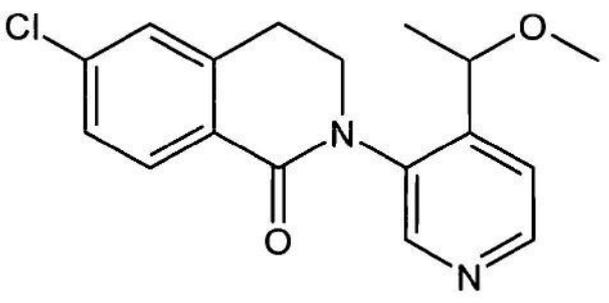
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
46	<p>5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-<i>N</i>-fenil-nicotinamida</p>  <p>378,2</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 5-bromo- <i>N</i> -fenil-nicotinamida	2
47	<p>6-Cloro-2-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>406,2</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (3-bromo-fenil)-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona	2
48	<p>6-Cloro-2-[5-((<i>S</i>)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>386,3</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(( <i>S</i> )-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina (intermedio B-6)	1
49	<p>6-Cloro-2-[5-((<i>S</i>)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(( <i>S</i> )-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridina (intermedio B-10)	1

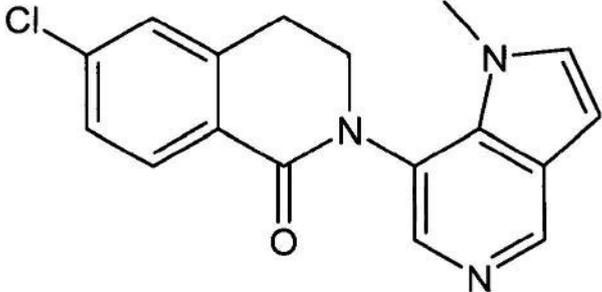
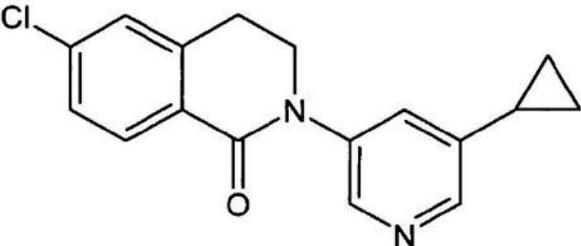
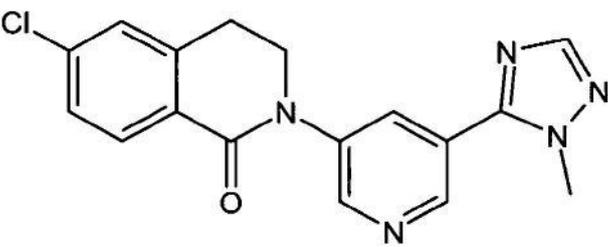
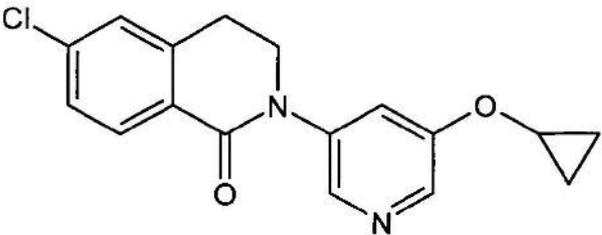
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	372,0		
50	<p>6-Cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (S)-1-(5-bromo-piridin-3-il)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona (intermedio B-8)	1
51	<p>6-Cloro-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 5-bromo-pirimidina	3[B]
52	<p>6-Cloro-2-piridacin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-piridacina	2
53	6-Cloro-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona	6-Cloro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-6) y 3-bromo-piridina	3[B]

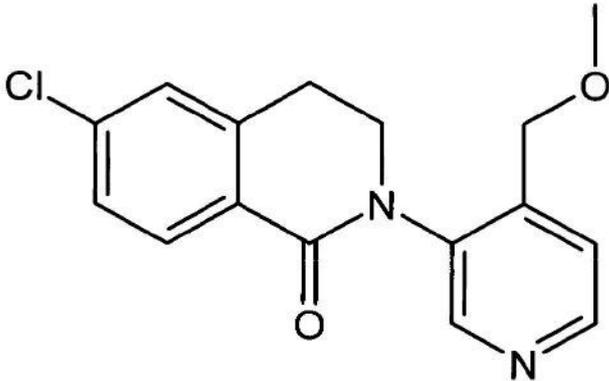
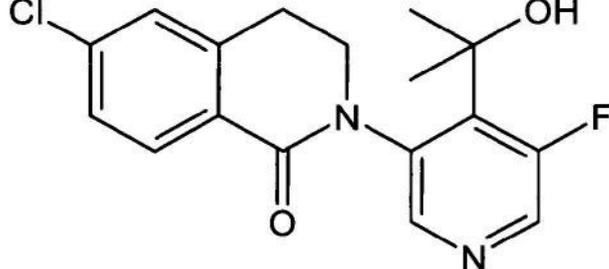
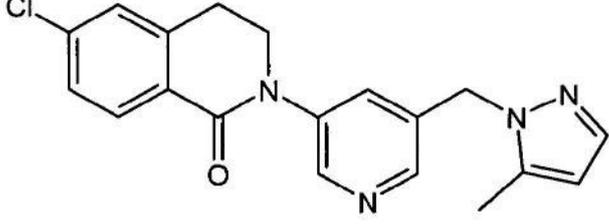
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>257,1</p>		
54	<p>6-Cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>275,1</p>	6-Cloro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-6) y 3-bromo-5-fluoro-piridina	3[B]
55	<p>6-Cloro-2-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>303,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 1-(3-bromo-piridin-4-il)-etanol	2
56	<p>6-Cloro-2-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona; compuesto con ácido trifluoroacético</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (3-bromo-4-piridin-4-il)-metanol	2

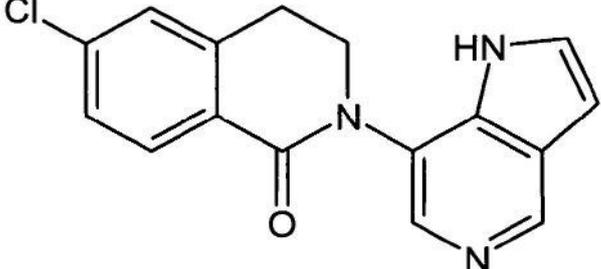
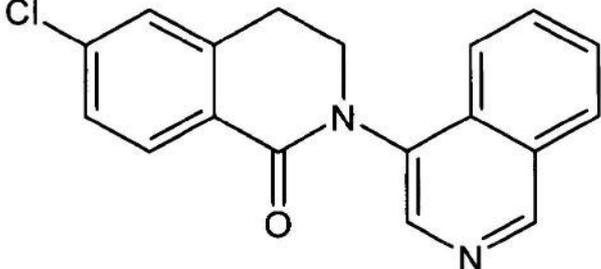
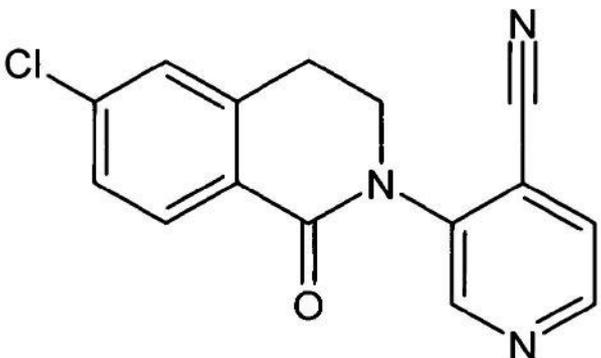
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>289,1</p>		
<u>57</u>	<p>2-[5-(1-Amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>314,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropilamina	2
<u>58</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>339,2</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piridina	2
<u>59</u>	<p>6-Cloro-2-(5-metilsulfanil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-metilsulfanil-piridina	2

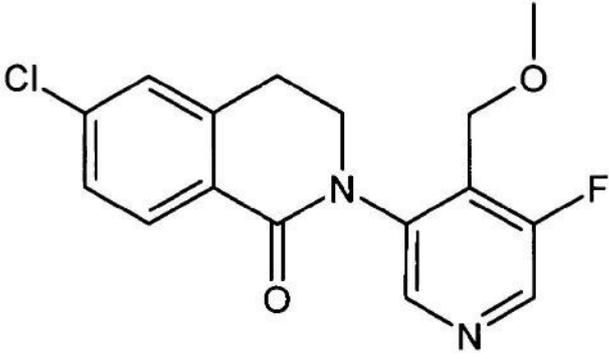
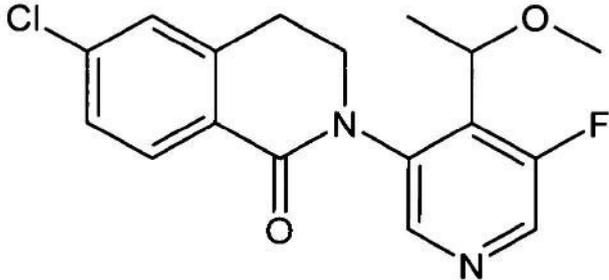
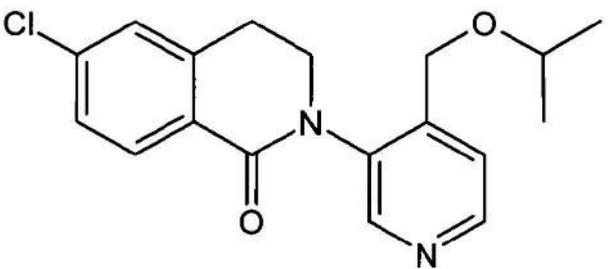
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>305,1</p>		
60	<p>6-Cloro-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>325,1</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-difluorometoxi-piridina</p>	2
61	<p>6-Cloro-2-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>333,1</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-4-dimetoximetil-piridina</p>	2
62	<p>6-Cloro-2-[5-fluoro-4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 1-(3-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-etanol</p>	2

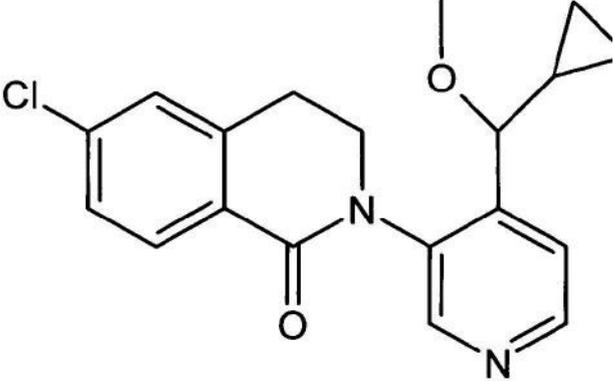
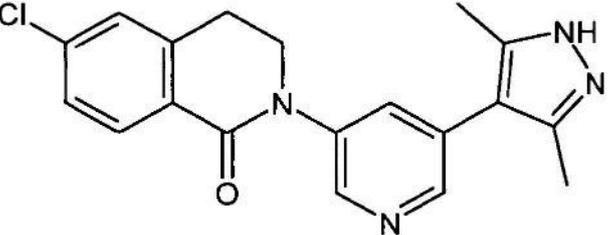
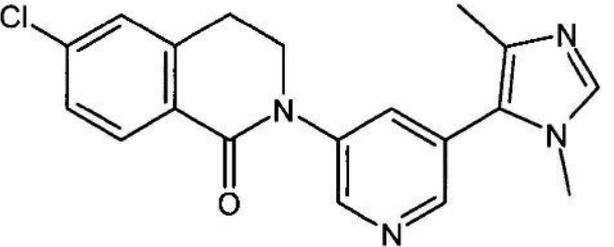
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>321,1</p>		
63	<p>6-Cloro-2-{4-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>383,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (3-bromo-piridin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanol	2
64	<p>6-Cloro-2-[4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>317,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-4-(1-metoxi-etil)-piridina	2
65	<p>6-Cloro-2-(1-metil-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>c</i>]piridin-7-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 7-bromo-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridina	2

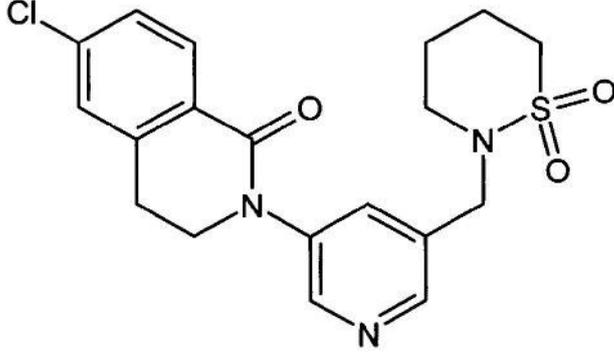
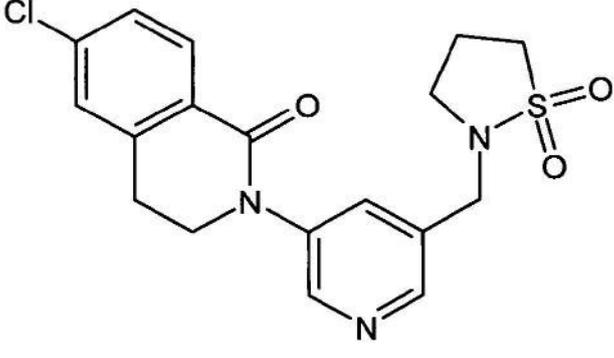
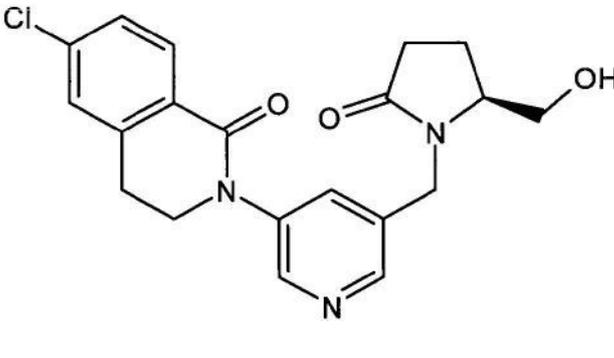
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>312,1</p>		
<u>66</u>	<p>6-Cloro-2-(5-ciclopropil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>299,1</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-ciclopropil-piridina</p>	2
<u>67</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>340,1</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina</p>	3[B]
<u>68</u>	<p>6-Cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>315,1</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-ciclopropoxi-piridina</p>	2

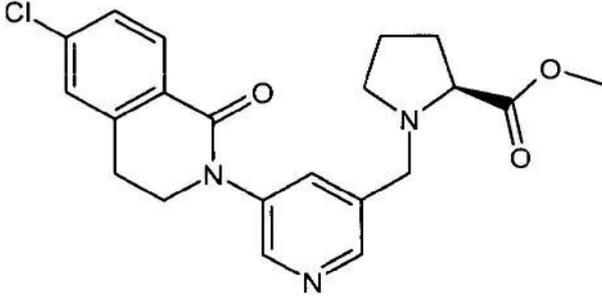
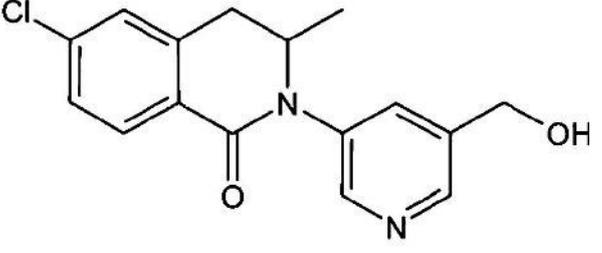
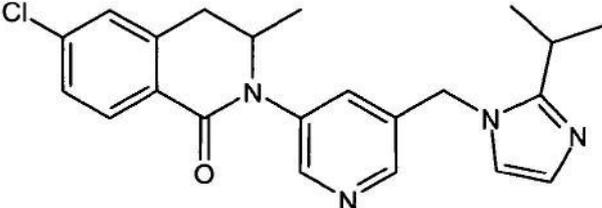
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
69	<p>6-Cloro-2-(4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>303,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-4-metoximetil-piridina	2
70	<p>6-Cloro-2-[5-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>335,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 2-(3-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-propan-2-ol	2
71	<p>6-Cloro-2-[5-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>353,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridina	3[B]
72	<p>6-Cloro-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 7-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina	2

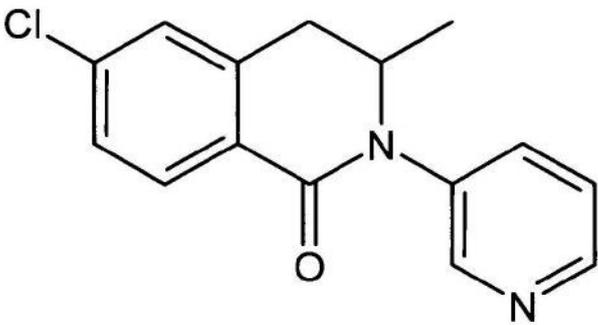
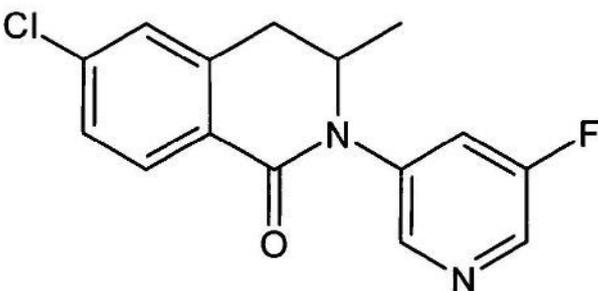
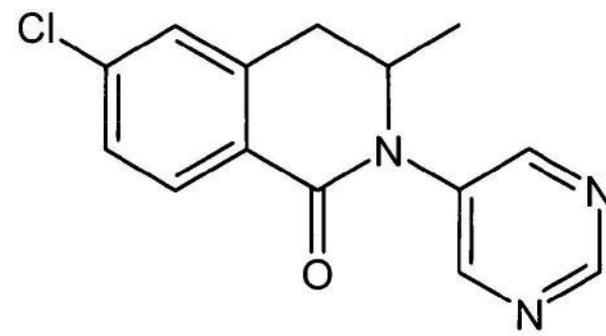
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>298,1</p>		
73	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona</p>  <p>309,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-isoquinolina	3[B]
74	<p>3-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-isonicotinonitrilo</p>  <p>284,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-isonicotinonitrilo	2
75	<p>6-Cloro-2-(5-fluoro-4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-fluoro-4-metoximetil-piridina	2

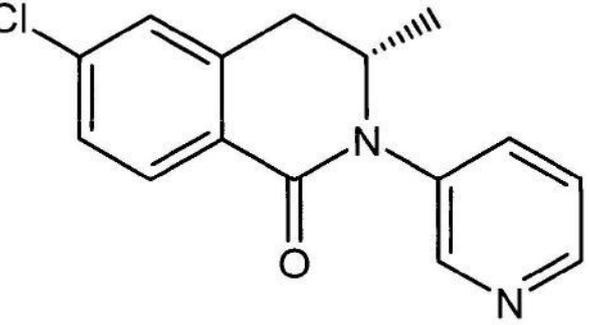
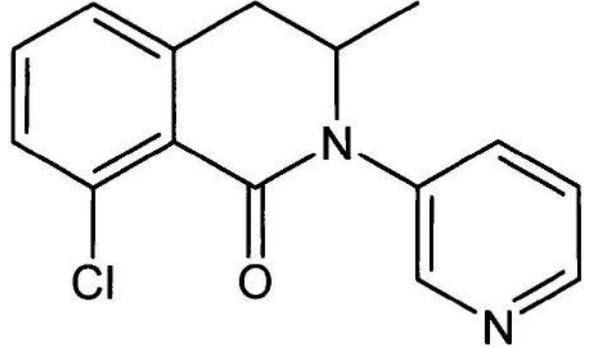
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>321,1</p>		
76	<p>6-Cloro-2-[5-fluoro-4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>335,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-fluoro-4-(1-metoxi-etil)-piridina	2
77	<p>6-Cloro-2-(4-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>333,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-4-isopropoximetil-piridina	2
78	<p>6-Cloro-2-[4-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-4-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridina	2

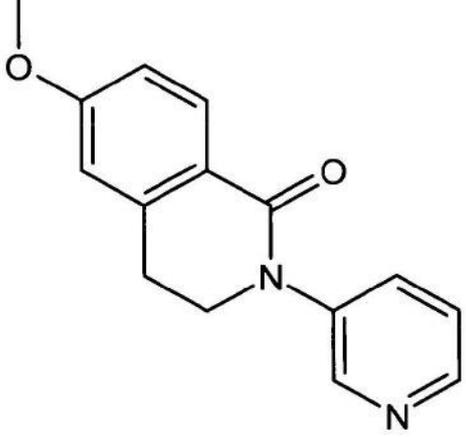
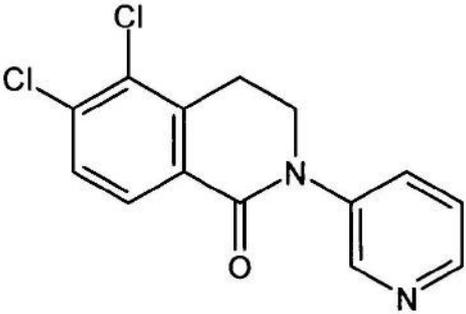
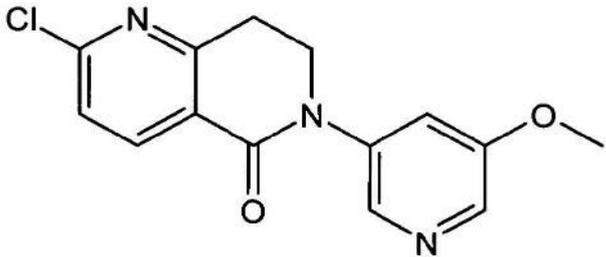
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
			
79	<p>343,1</p> <p>6-Cloro-2-[5-(3,5-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p> 	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(3,5-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-piridina</p>	3[B]
80	<p>353,1</p> <p>6-Cloro-2-[5-(3,5-dimetil-3<i>H</i>-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p> 	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(3,5-dimetil-3<i>H</i>-imidazol-4-il)-piridina</p>	3[B]
81	<p>353,1</p> <p>6-Cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-[1,2]tiacinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-[1,2]tiacinano (intermedio B-13)</p>	1

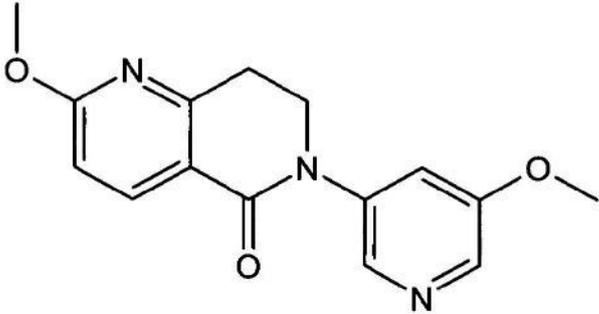
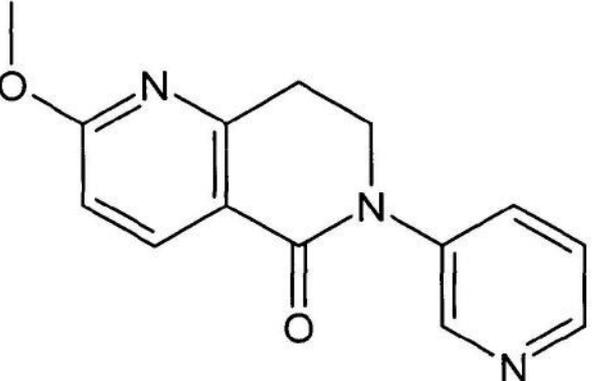
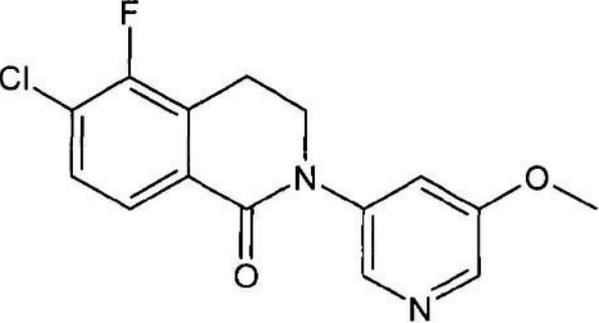
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>406,3</p>		
<u>82</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>392,1</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 3-bromo-5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridina (intermedio B-14)</p>	1
<u>83</u>	<p>6-Cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>386,0</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-5-(<i>tert</i>-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona (intermedio B-15) a 2-{5-[(S)-2-(<i>tert</i>-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (sólido amorfo marrón claro, EM: 500,3, 502,3 (M+H<sup>+</sup>)) y la posterior eliminación del grupo protector (HCl 4 M en dioxano, MeOH 2 h, TA).</p>	1
<u>84</u>	<p>Éster metílico del ácido (S)-1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-2-carboxílico</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y éster metílico del ácido (S)-1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico (intermedio B-16)</p>	1

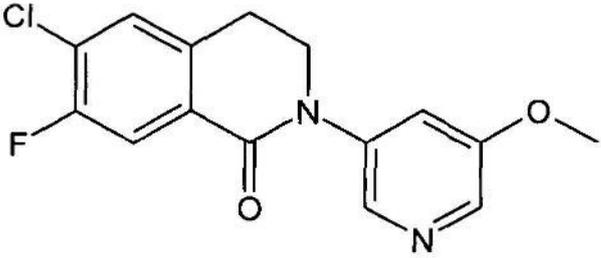
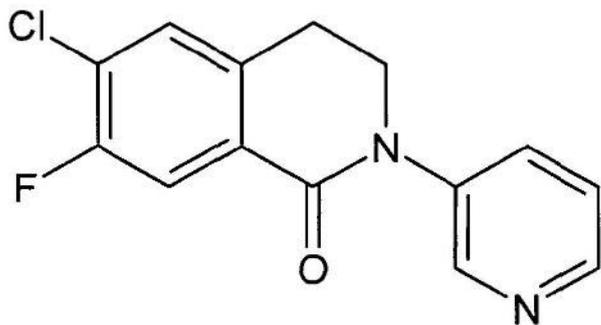
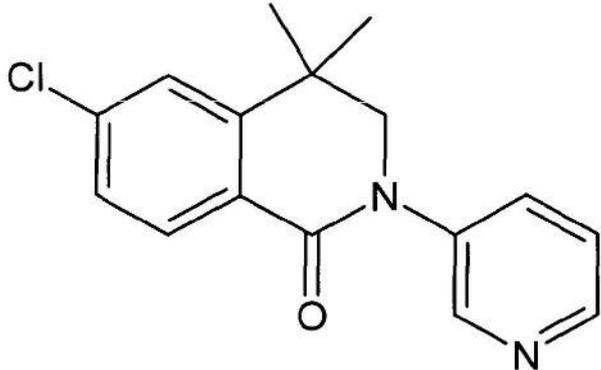
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>400,0</p>		
85	<p>6-Cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>303,1</p>	<p>6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-3-1) y 3-bromo-5-metoxi-piridina</p>	3[B]
86	<p>6-Cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>303. 1</p>	<p>6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-3-1) y (5-bromo-piridin-3-il)-metanol</p>	3[B]
87	<p>6-Cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>395,3</p>	<p>6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-3-1) y 3-bromo-5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridina (intermedio B-1)</p>	3[B]

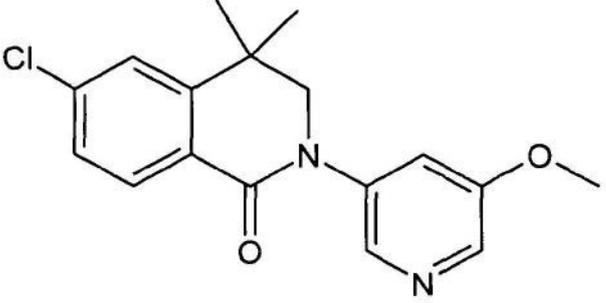
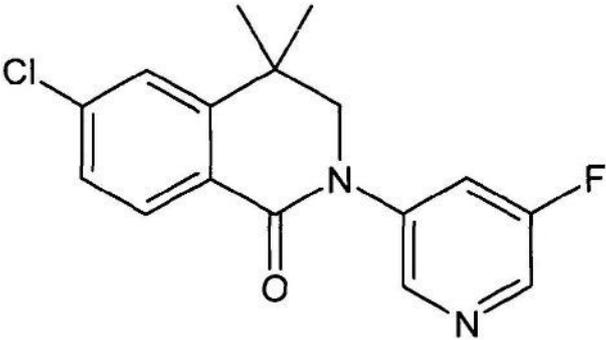
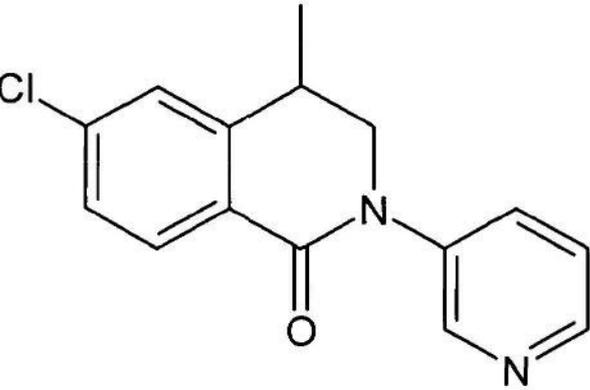
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
88	<p>6-Cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>273,1</p>	6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-3-1) y 3-bromo-piridina	3[B]
89	<p>6-Cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>291,1</p>	6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-3-1) y 3-bromo-5-fluoro-piridina	3[B]
90	<p>6-Cloro-3-metil-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>274,1</p>	6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-3-1) y 5-bromo-pirimidina	3[B]
91	<p>(<i>R</i>)-6-Cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>	( <i>R</i> )-6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-3-1a) y 3-bromo-piridina	3[B]

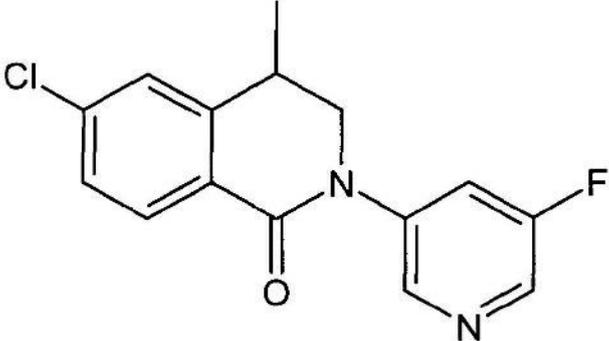
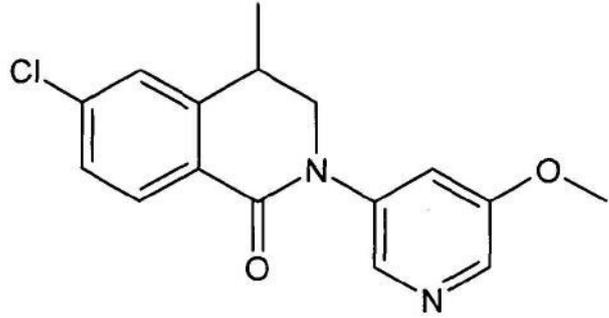
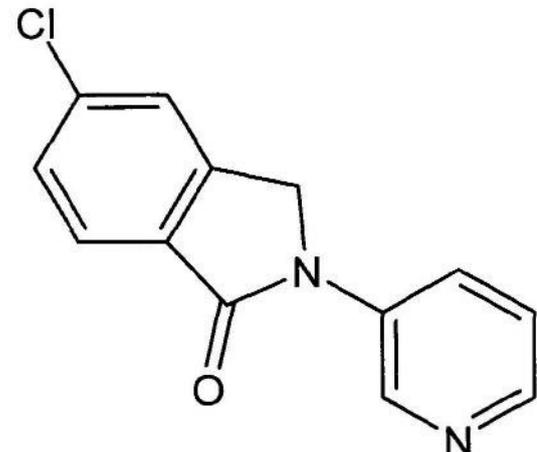
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>273,1</p>		
92	<p>(S)-6-Cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>273,1</p>	<p>(S)-6-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-3-1b) y 3-bromo-piridina</p>	3[B]
93	<p>8-Cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>273,1</p>	<p>8-Cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-3-2) y 3-bromo-piridina</p>	3[B]
94	<p>6-Metoxi-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	<p>6-Metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona y 3-bromo-piridina</p>	1

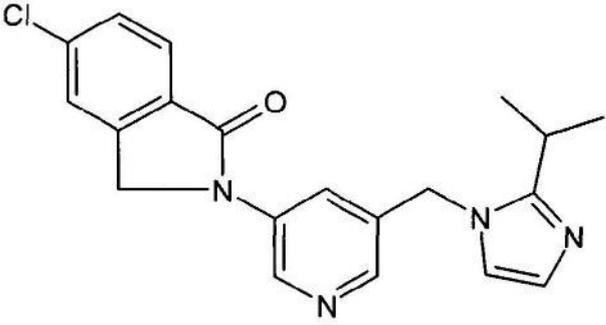
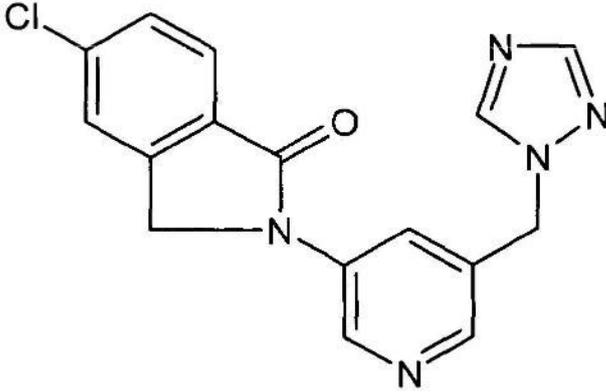
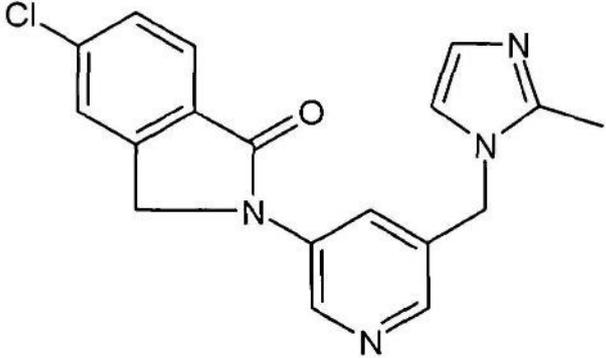
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>255,2</p>		
95	<p>5,6-Dicloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>293,0</p>	5,6-Dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona y 3-yodopiridina	1
96	<p>2-Cloro-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona</p>  <p>290,2</p>	2-Cloro-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona (intermedio A-8) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	2
97	<p>2-Metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona</p>	2-Metoxi-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona (intermedio A-9) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	2

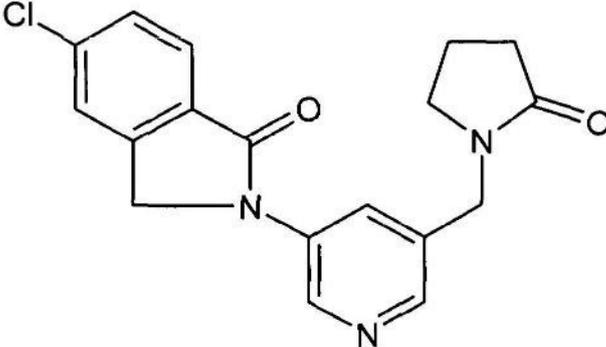
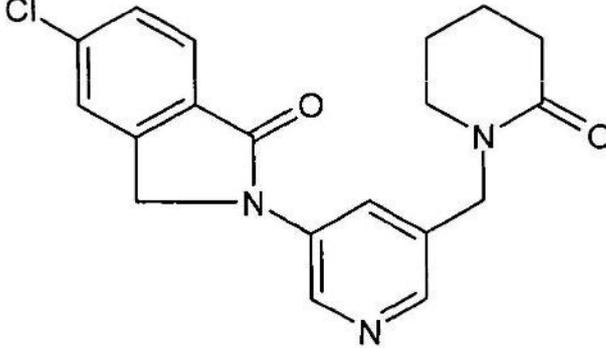
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>286,2</p>		
98	<p>2-Metoxi-6-piridin-3-il-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona</p>  <p>256,1</p>	<p>2-Metoxi-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona (intermedio A-9) y 3-bromo-piridina</p>	3[B]
99	<p>6-Cloro-5-fluoro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>307,1</p>	<p>6-Cloro-5-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-1) y 3-bromo-5-metoxi-piridina</p>	2
100	<p>6-Cloro-7-fluoro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	<p>6-Cloro-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-7) y 3-bromo-5-metoxi-piridina</p>	2

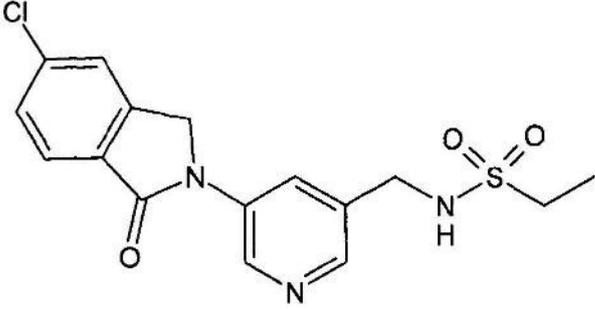
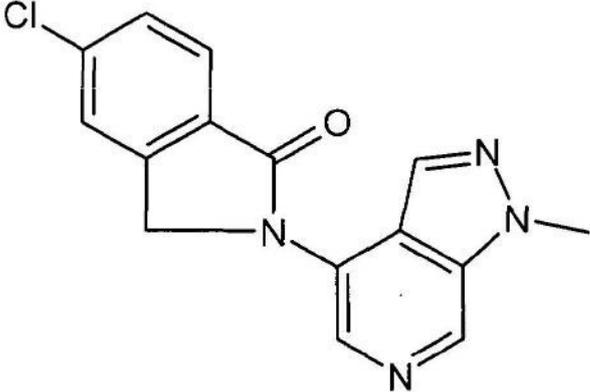
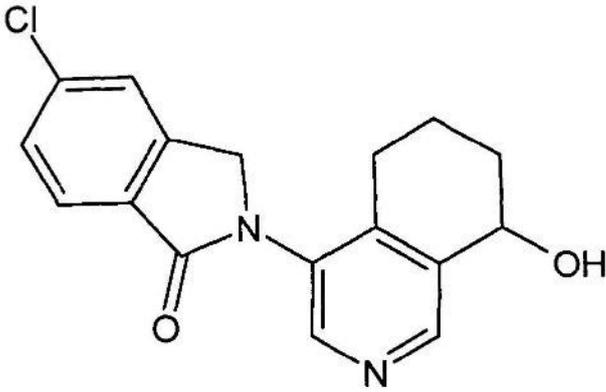
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>307,1</p>		
<u>101</u>	<p>6-Cloro-7-fluoro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>277,1</p>	6-Cloro-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-7) y 3-bromo-piridina	2
<u>102</u>	<p>6-Cloro-4,4-dimetil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>287,2</p>	6-Cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-5) y 3-bromo-piridina	3[B]

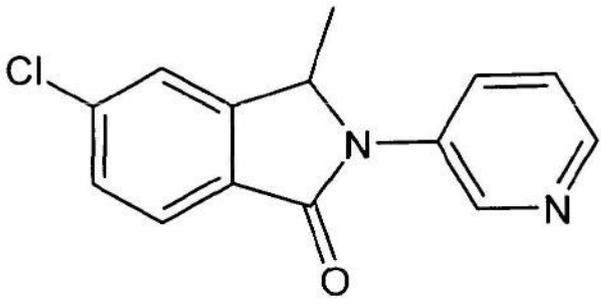
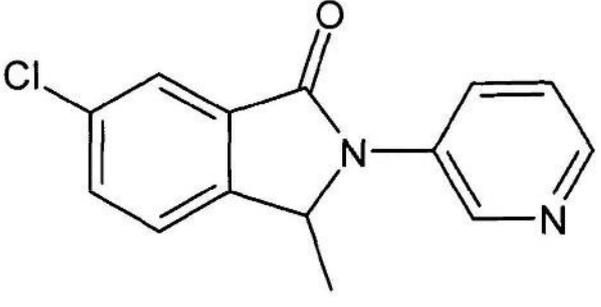
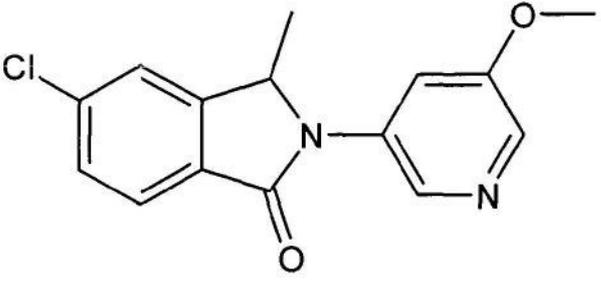
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
<u>103</u>	<p>6-Cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>317,2</p>	6-Cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-5) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	3[B]
<u>104</u>	<p>6-Cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>305,2</p>	6-Cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-5) y 3-bromo-5-fluoro-piridina	3[B]
<u>105</u>	<p>6-Cloro-4-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>273,1</p>	6-Cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-4) y 3-bromo-piridina	3[B]

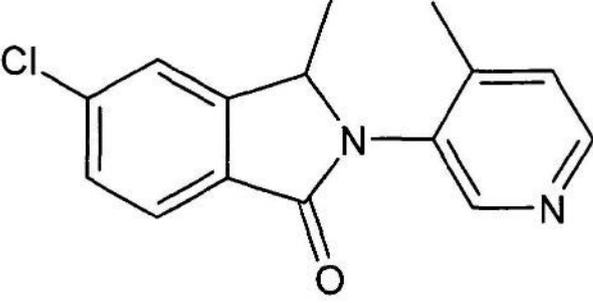
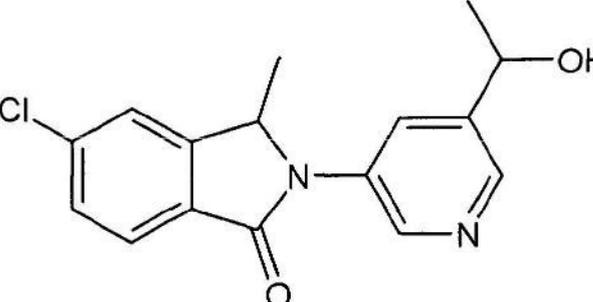
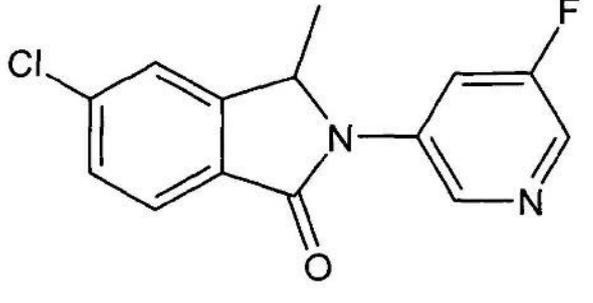
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
106	<p>6-Cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>291,1</p>	6-Cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-4) y 3-bromo-5-fluoro-piridina	3[B]
107	<p>6-Cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>303,2</p>	6-Cloro-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-4) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	3[B]
108	<p>5-Cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>245,1</p>	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-yodopiridina	1

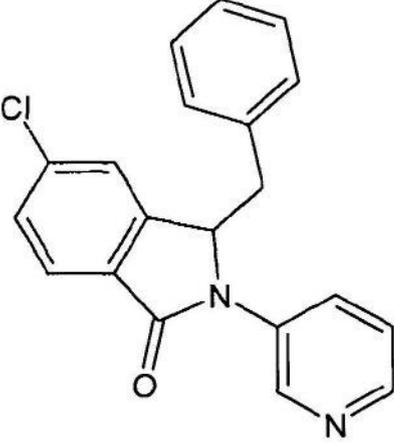
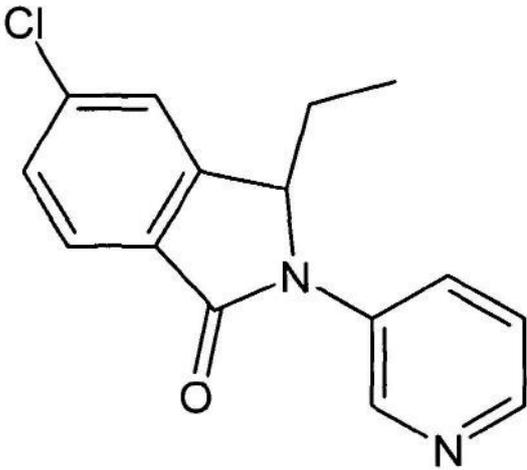
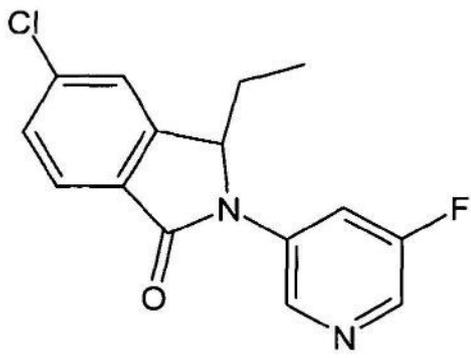
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
109	5-Cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  367,0	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bromo-5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridina (intermedio B-1)	1
110	5-Cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  326,2	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bromo-5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridina (intermedio B-3)	1
111	5-Cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  339,1	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina (intermedio B-2)	1

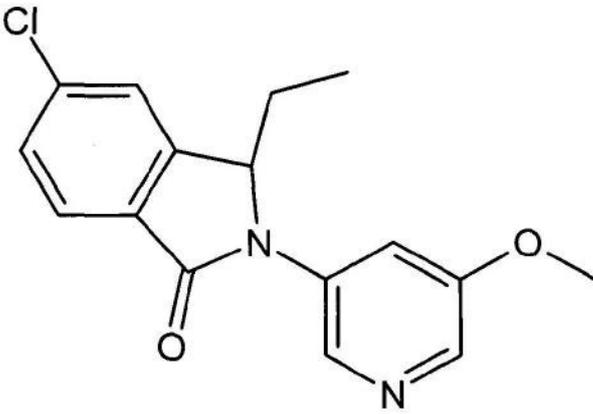
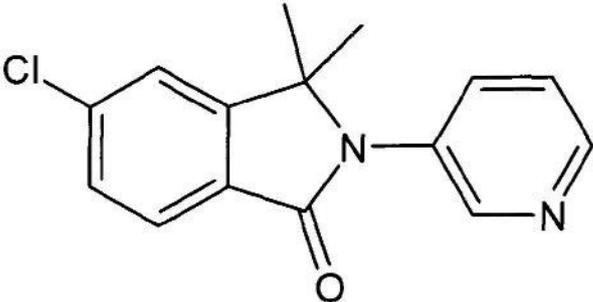
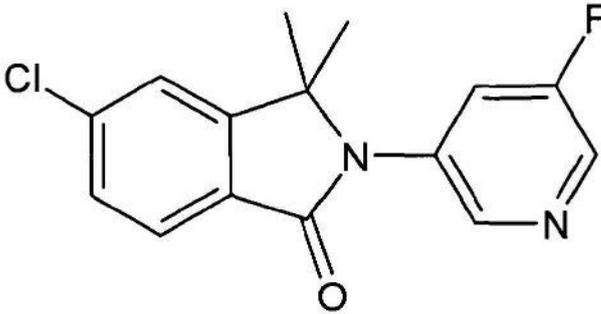
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
112	5-Cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona (intermedio B-4)	1
113	5-Cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-bromo-5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina (intermedio B-6)	1
114	5-Cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-piperidin-2-ona (intermedio B-5)	1
115	[5-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio B-7)	1

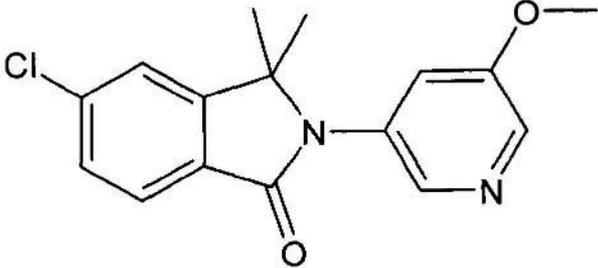
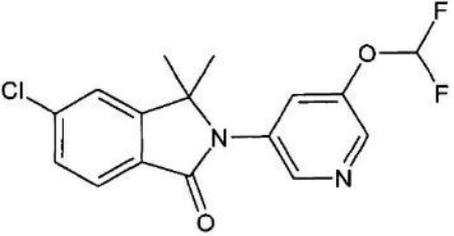
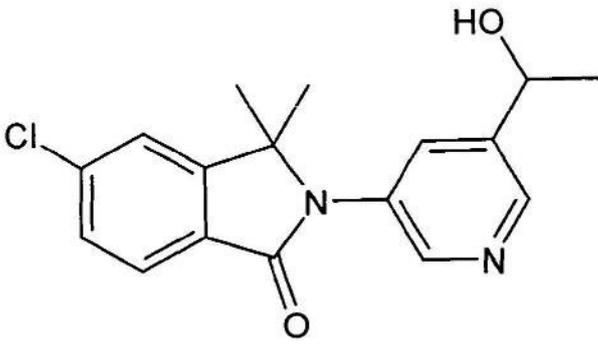
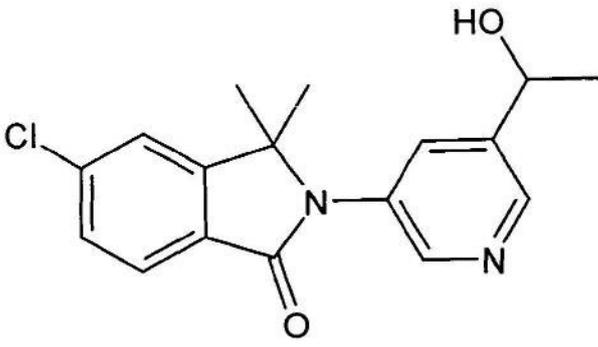
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>366,0</p>		
<u>116</u>	<p>5-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>299,2</p>	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	1
<u>117</u>	<p>5-Cloro-2-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>315,0</p>	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol (intermedio B-11)	1

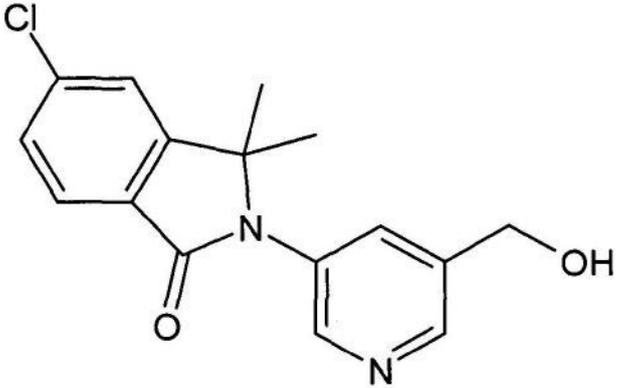
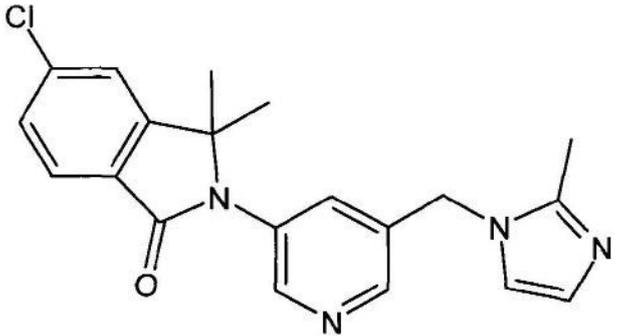
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
<u>118</u>	5-Cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  259,1	5-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-10) y 3-bromopiridina	3[B]
<u>119</u>	6-Cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  259,1	6-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-11) y 3-bromopiridina	3[B]
<u>120</u>	5-Cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  289,1	5-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-10) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	2
<u>121</u>	5-Cloro-3-metil-2-(4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	5-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-10) y 3-bromo-5-metil-piridina	2

Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>273,1</p>		
<u>122</u>	<p>5-Cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>303,1</p>	5-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-10) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2
<u>123</u>	<p>5-Cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>277,1</p>	5-Cloro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-10) y 3-bromo-5-fluoro-piridina	2
<u>124</u>	<p>3-Bencil-5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>	3-Bencil-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-14) y 3-bromo-piridina	2

Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>335,1</p>		
125	<p>5-Cloro-3-etil-2-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>273,2</p>	5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13) y 3-bromo-piridina	2
126	<p>5-Cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>291,2</p>	5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13) y 3-bromo-5-fluoro-piridina	2

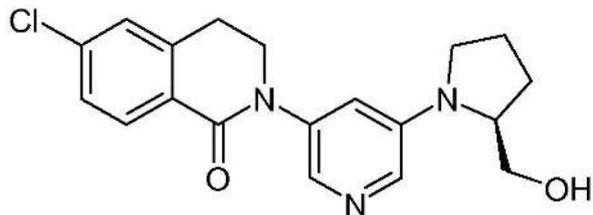
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
<u>127</u>	5-Cloro-3-etil-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 	5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	2
<u>128</u>	5-Cloro-3,3-dimetil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y 3-bromopiridina	3[B]
<u>129</u>	5-Cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y 3-bromo-5-fluoro-piridina	3[B]

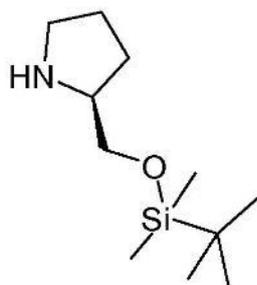
Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
130	5-Cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  303,1	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y 3-bromo-5-metoxi-piridina	3[B]
131	5-Cloro-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  339,2	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y 3-bromo-5-difluorometoxi-piridina	2
132	5-Cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  317,2	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2
133	5-Cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  317,2	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y (5-bromo-piridin-3-il)-metanol	2

Ej.	Nombre/Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparad o de forma análoga al ejemplo
	 <p>303,2</p>		
134	<p>5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>367,1</p>	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y 3-bromo-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridina (intermedio B-2)	3[B]

**Ejemplo 135****6-Cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

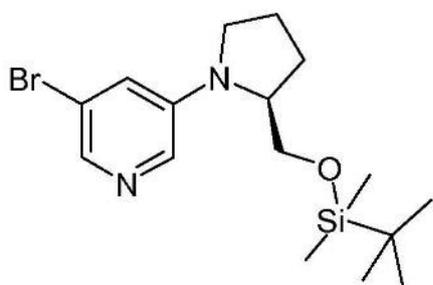
5

[A] (S)-2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidina



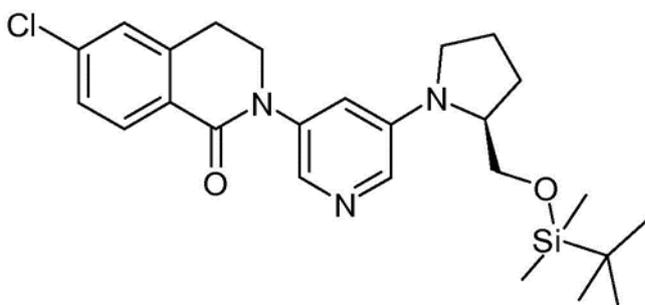
5 A una solución de (S)-pirrolidin-2-il-metanol (0,69 g, 6,82 mmol) en DCM (3 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió TEA (1,38 g, 13,6 mmol) seguido de TBDMS-Cl (1,03 g, 6,82 mmol) en DCM (3 ml). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en NH<sub>4</sub>Cl (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título (1,11 g, 76 %) como un aceite amarillo. EM: 216,2 (M+H<sup>+</sup>).

10 [B] 3-Bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina



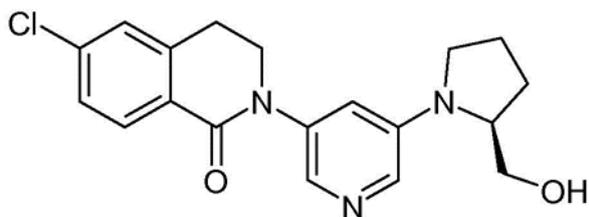
15 A una solución de (S)-2-((*tert*-butildimetilsilanilo)metil)pirrolidina en bruto (0,455 g, 2,11 mmol) en tolueno (20 ml) se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,039 g, 0,042 mmol) y *rac*-BINAP (0,066 g, 0,106 mmol). Se purgó la solución con argón y se calentó hasta 85 °C durante 10 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron *tert*-butóxido de sodio (0,406 g, 4,22 mmol) y 3,5-dibromopiridina (0,5 g, 2,11 mmol) y, a continuación, se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante la noche. Se vertió la mezcla en NH<sub>4</sub>Cl sat. (20 ml) y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (0,412 g, 53 %) como un aceite amarillo. EM: 371,0, 372,9 (M+H<sup>+</sup>).

20 [C] 2-[5-[(S)-2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-8, 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (intermedio A-2) se ha acoplado a 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 472,2 (M+H<sup>+</sup>).

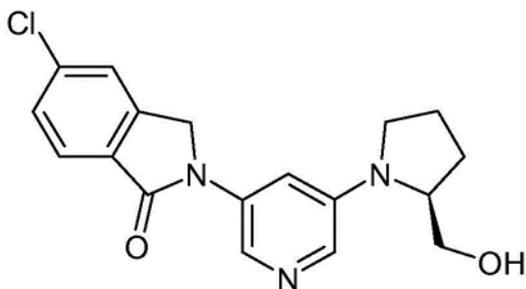
30 [D] 6-Cloro-2-[5-[(S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



A una solución de 2-[5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,110 g, 0,233 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,233 ml, 0,932 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, se disolvió el residuo en DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH (NH<sub>4</sub>OH al 1 %) en DCM para dar el compuesto del título (0,06 g, 72 %) como un sólido amarillo claro. EM: 358,0 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 136

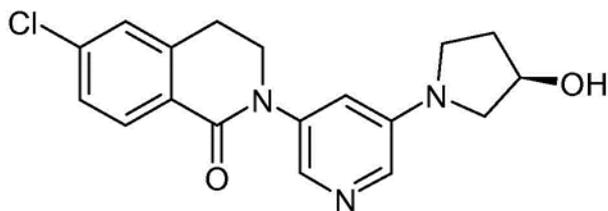
#### 5-Cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



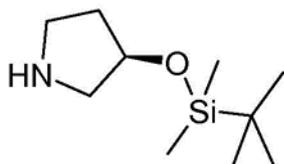
De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 135, 3-bromo-5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridina (ejemplo 135 [B]) se hizo reaccionar con 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona para dar 2-[5-[(S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il]-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, que a continuación se desprotegió con HCl 4 M en dioxano para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 344,0 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 137

#### 6-Cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

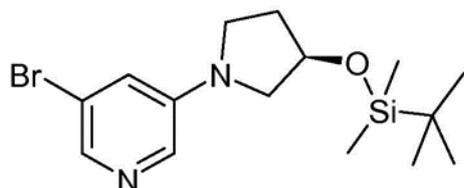


#### [A] (R)-3-Bromo-5-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-il)piridina



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 135 [A], (*R*)-pirrolidin-3-ol se hizo reaccionar con TBDMS-Cl en presencia de TEA para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 202,2 (M+H<sup>+</sup>).

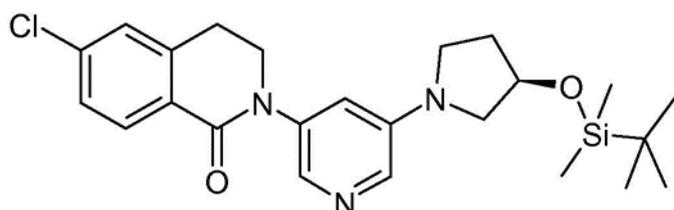
[B] 3-Bromo-5-[(*R*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi-pirrolidin-1-il)]piridina



5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 135 [B], (*R*)-3-bromo-5-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-il)piridina se hizo reaccionar con 3,5-dibromopiridina en presencia de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, *rac*-BINAP y *tert*-butóxido de sodio para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 357,1, 359,0 (M+H<sup>+</sup>).

[C] 2-{5-[(*R*)-3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona

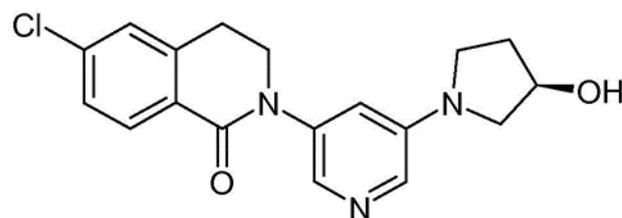
10



15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-8, 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (intermedio A-2) se ha acoplado a 3-bromo-5-[(*R*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridina para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. EM: 458,2 (M+H<sup>+</sup>).

[D] 6-Cloro-2-{5-[(*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona

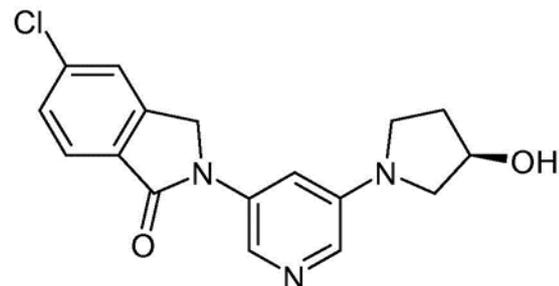
20



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 135 [D], 2-{5-[(*R*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona se desprotegió con HCl 4 M en dioxano para dar el compuesto del título como una espuma blanca. EM: 344,0 (M+H<sup>+</sup>).

## 25 **Ejemplo 138**

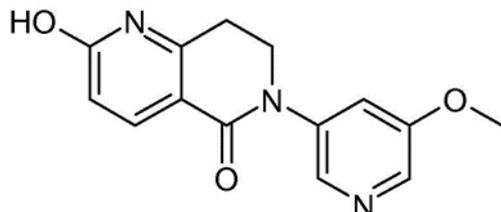
**5-Cloro-2-{5-[(*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



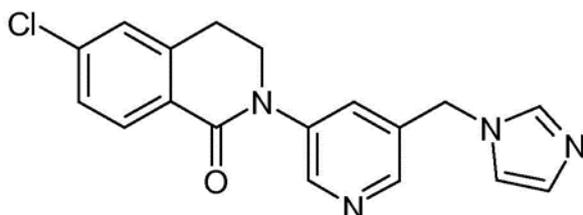
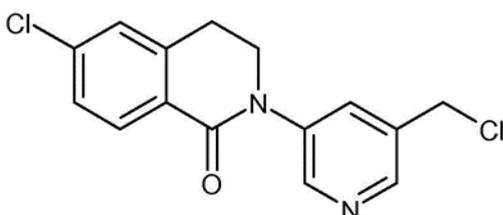
30

De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 137, 3-bromo-5-[(*R*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridina (ejemplo 137 [B]) se hizo reaccionar con 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona para dar 2-{5-[(*R*)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, que a continuación se desprotegió con HCl 4 M en dioxano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM: 330,1 (M+H<sup>+</sup>).

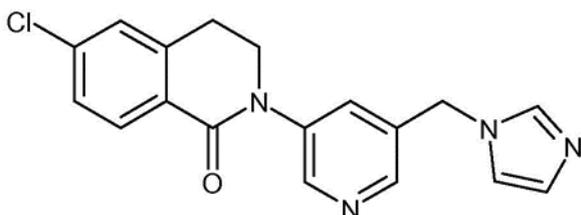
35

**Ejemplo 139****2-Hidroxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona**

Se suspendió 2-metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona (445 mg, 1,56 mmol) (ejemplo 97) en 2 ml de HCl ac. conc. en 1,4-dioxano (2:1) y se calentó a 80 °C durante 3 horas antes de eliminar el disolvente al vacío. Después de la extracción entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, se lavó la fase orgánica con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (4,9 mg) como un sólido blanco. EM: 270,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 140****6-Cloro-2-(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona****[A] 6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

Se añadió cloruro de tionilo (1,4 ml, 19,0 mmol) lentamente a 0 °C a una solución de 6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 3 [B]) (1,1 g, 3,8 mmol) en DCM (50 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 2-5 °C durante 2 horas antes de verterla en solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 150 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (1,42 g, 92 %) como un sólido amarillento claro. EM: 307,0 y 309,0 (M+H<sup>+</sup>).

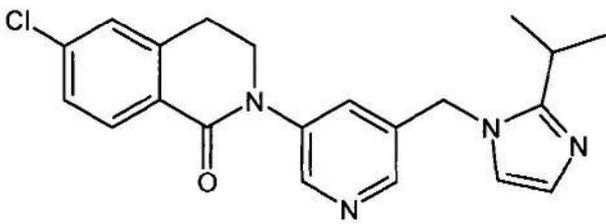
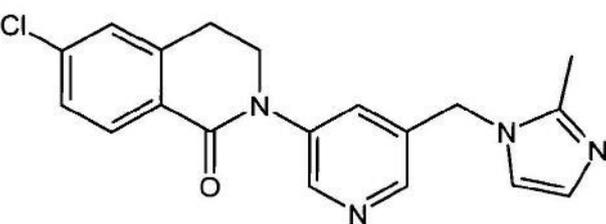
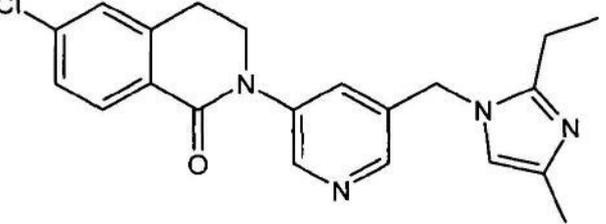
**[B] 6-Cloro-2-(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

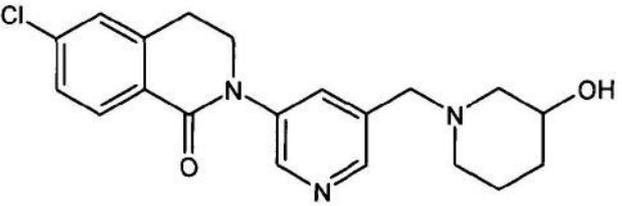
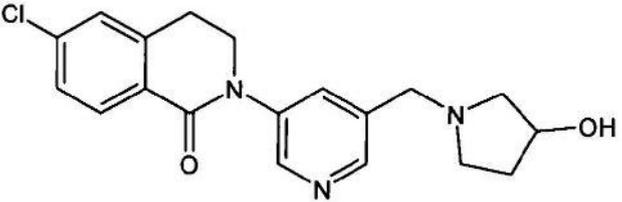
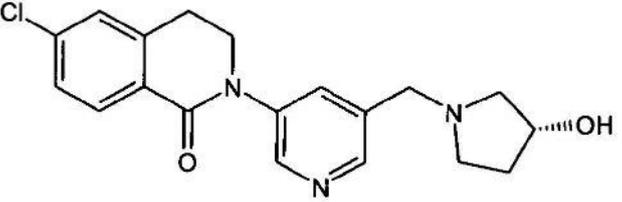
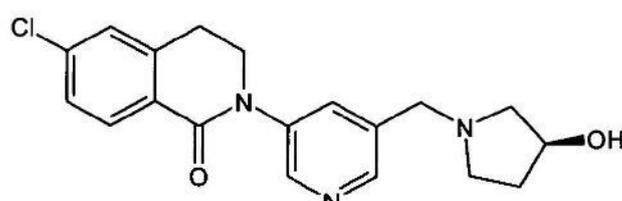
A una solución de 1H-imidazol (50 mg, 0,73 mmol) disuelto en DMF (5,0 ml) se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 25 mg, 0,63 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 2-5 °C durante 0,5 h antes de añadir 6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) (85 mg, 0,28 mmol). A

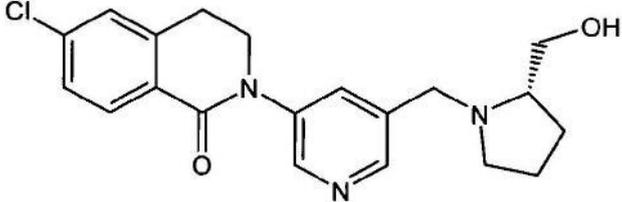
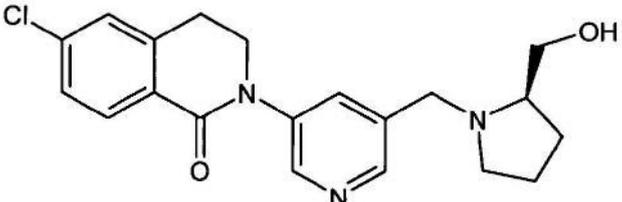
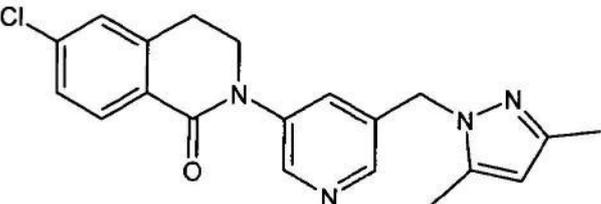
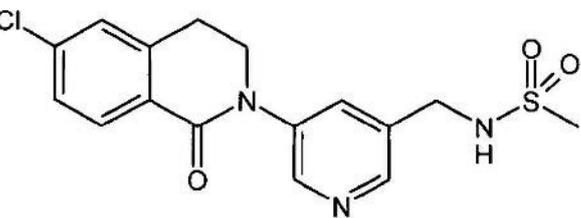
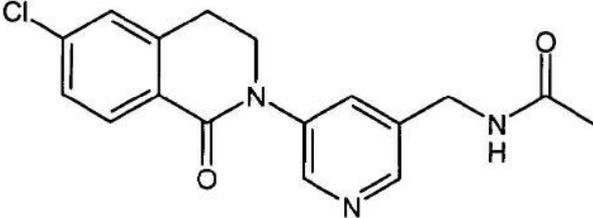
continuación, la mezcla se agitó a 2-5 °C durante 2 horas adicionales antes de dejar que se templara a temperatura ambiente y verterla en agua (5,0 ml). Después de la extracción con EtOAc (2 x 50 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (30 mg, 31 %) como una espuma blanca. EM: 339,2 (M+H<sup>+</sup>).

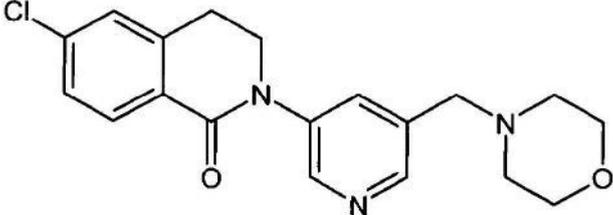
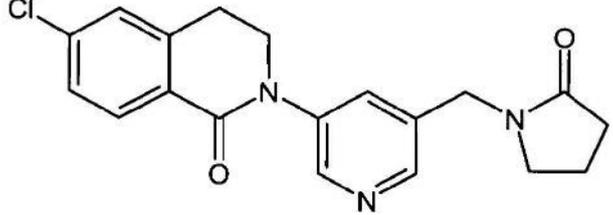
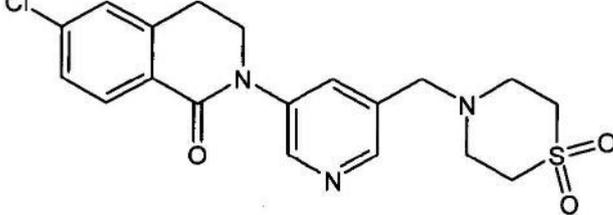
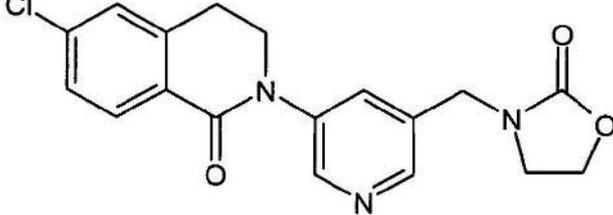
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 2 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 140, usando los materiales de partida apropiados.

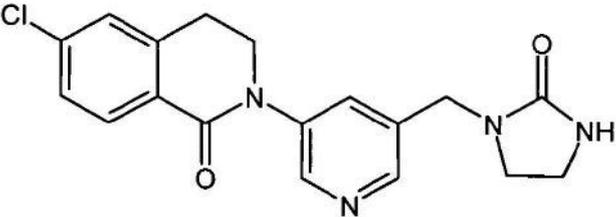
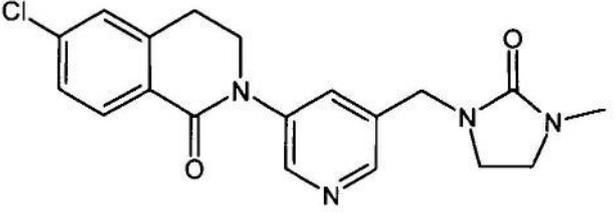
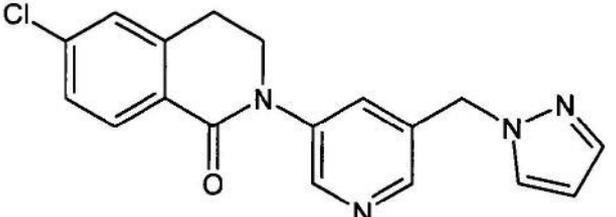
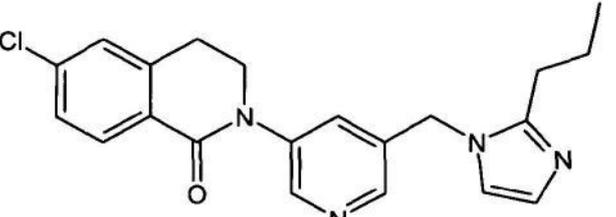
**Tabla 2**

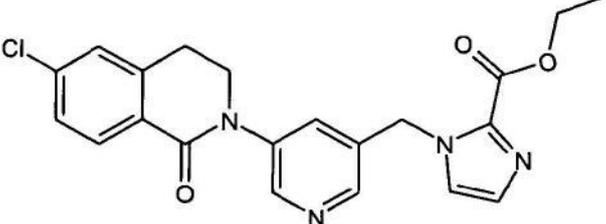
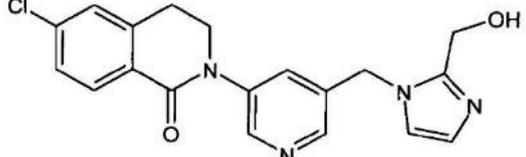
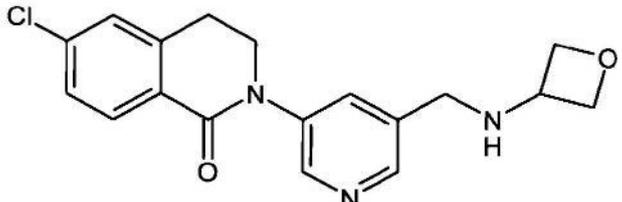
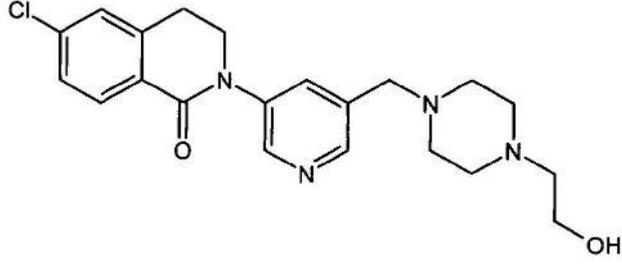
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM (M+H) <sup>+</sup>
<u>141</u>	6-Cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 381,1		6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-isopropil-1H-imidazol	
<u>142</u>	6-Cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 353,1		6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-metil-1H-imidazol	
<u>143</u>	6-Cloro-2-[5-(2-etil-4-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 381,2		6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-etil-4-metil-1H-imidazol	
<u>144</u>	6-Cloro-2-[5-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y piperidin-3-ol	

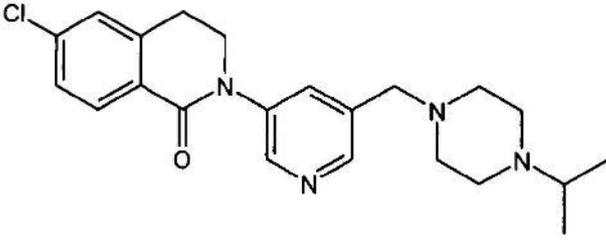
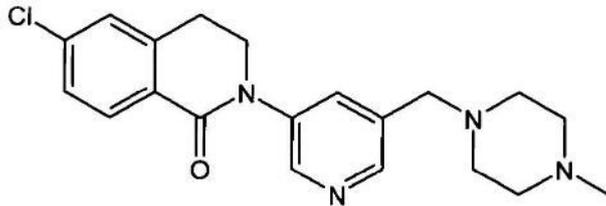
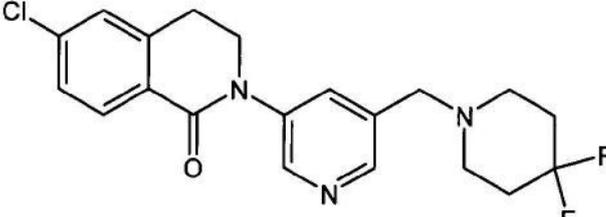
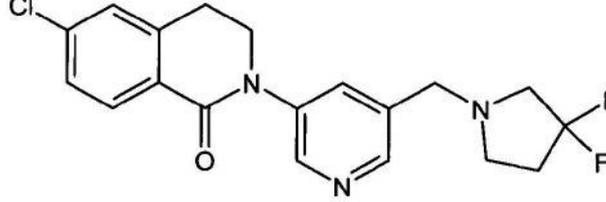
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>372,2</p>	
<u>145</u>	<p>[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4,-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico</p>  <p>394,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y amida del ácido propano-2-sulfónico
<u>146</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>358,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y pirrolidin-3-ol
<u>147</u>	<p>6-Cloro-2-[5-((<i>R</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>358,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ( <i>R</i> )-pirrolidin-3-ol
<u>148</u>	<p>6-Cloro-2-[5-((<i>S</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>358,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ( <i>S</i> )-pirrolidin-3-ol

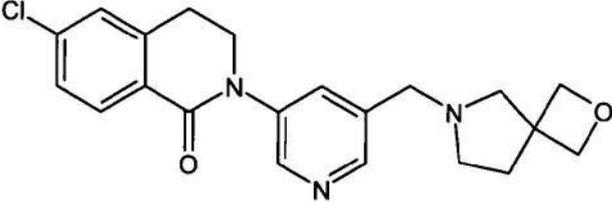
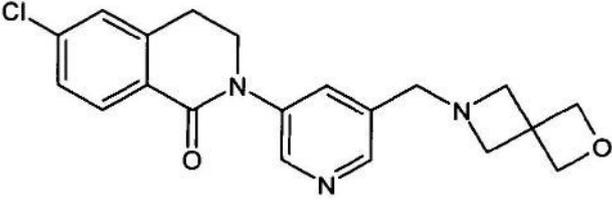
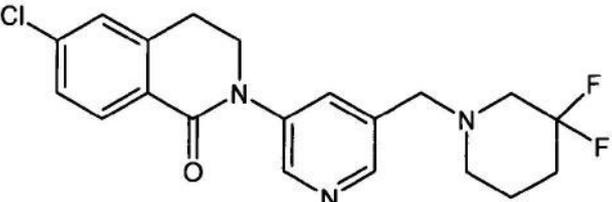
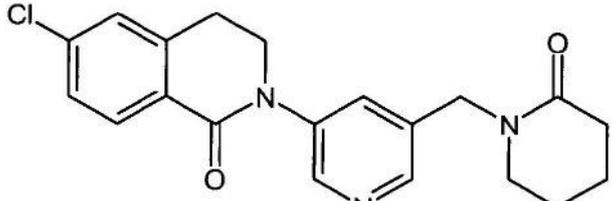
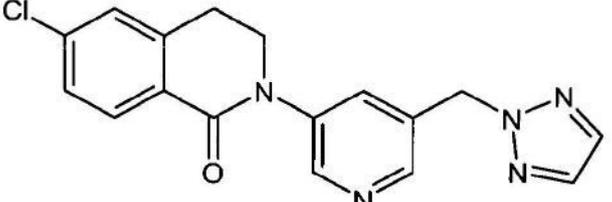
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
149	<p>6-Cloro-2-[5-((<i>S</i>)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>372,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ( <i>S</i> )-1-pirrolidin-2-il-metanol
150	<p>6-Cloro-2-[5-((<i>R</i>)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>372,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ( <i>R</i> )-1-pirrolidin-2-il-metanol
151	<p>6-Cloro-2-[5-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>367,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol
152	<p><i>N</i>-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida</p>  <p>366,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y metanosulfonamida
153	<p><i>N</i>-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida</p> 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y acetamida

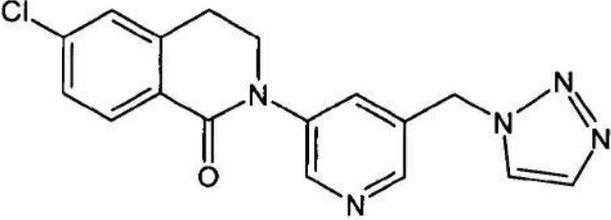
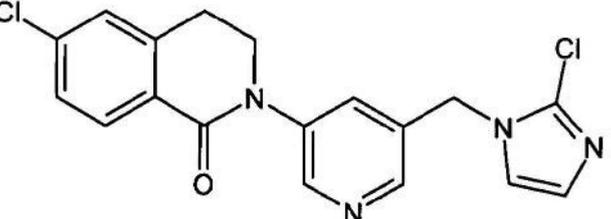
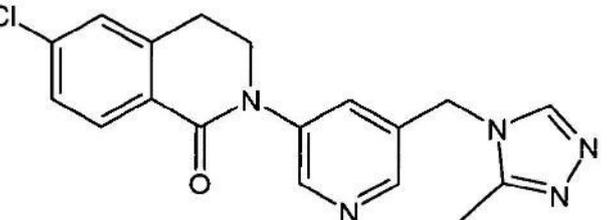
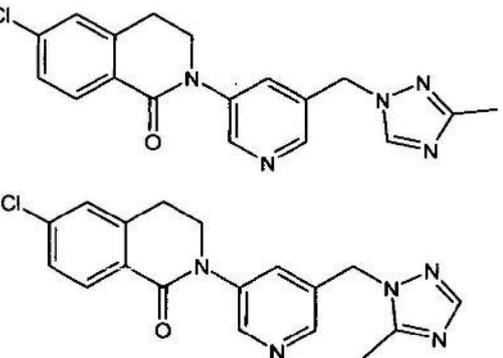
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
<u>154</u>	<p>330,2</p> <p>6-Cloro-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y morfolina
<u>155</u>	<p>358,3</p> <p>6-Cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y pirrolidin-2-ona
<u>156</u>	<p>356,2</p> <p>6-Cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 1,1-dióxido de tiomorfolina
<u>157</u>	<p>406,1</p> <p>6-Cloro-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y oxazolidin-2-ona
<u>158</u>	<p>358,1</p> <p>6-Cloro-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) e imidazolidin-2-ona

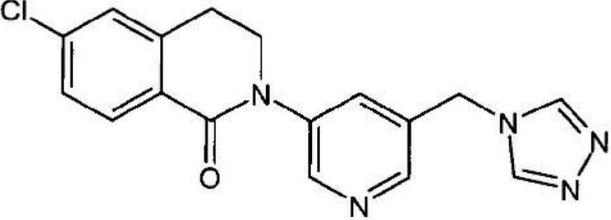
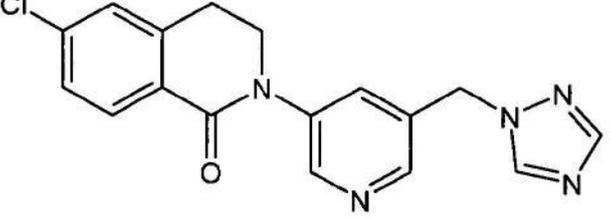
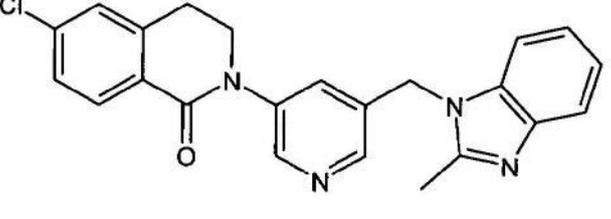
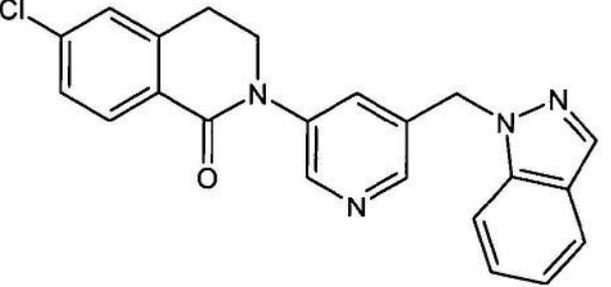
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>357,1</p>	
<u>159</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>371,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 1-metil-imidazolidin-2-ona
<u>160</u>	<p>6-Cloro-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>339,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 1 <i>H</i> -pirazol
<u>161</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-propil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>381,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-propil-1 <i>H</i> -imidazol
<u>162</u>	<p>Éster etílico del ácido 1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1<i>H</i>-imidazol-2-carboxílico</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y éster etílico del ácido 1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxílico

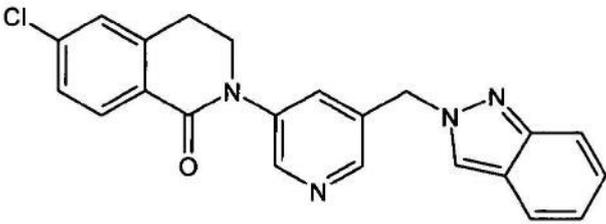
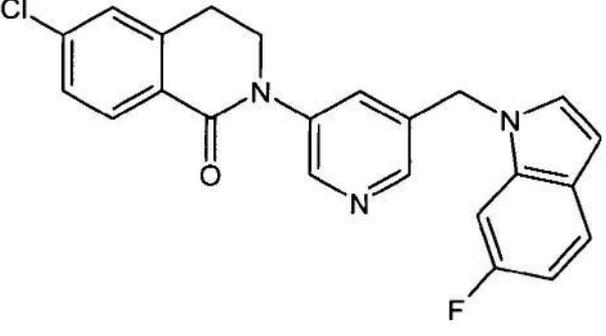
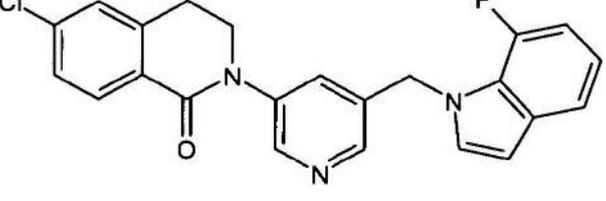
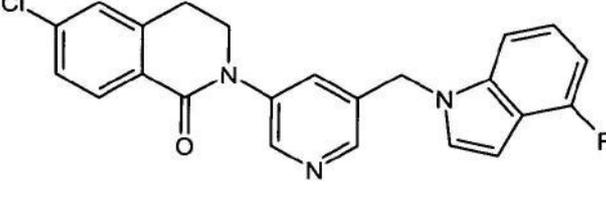
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>411,2</p>	
<u>163</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>369,1</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y (1<i>H</i>-imidazol-2-il)-metanol</p>
<u>164</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(oxetan-3-ilaminometil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>344,1</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y oxetan-3-ilamina</p>
<u>165</u>	<p>6-Cloro-2-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperacin-1-ilmetil]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>401,2</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-piperacin-1-il-etanol</p>
<u>166</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(4-isopropil-piperacin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 1-isopropil-piperacina</p>

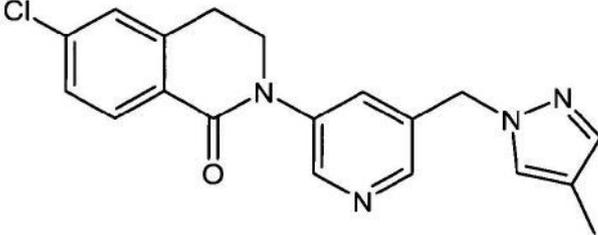
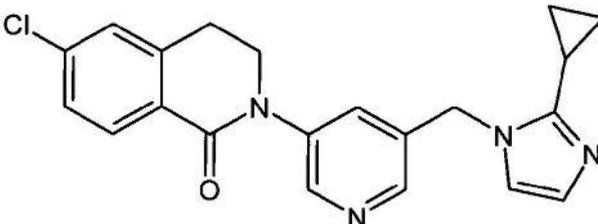
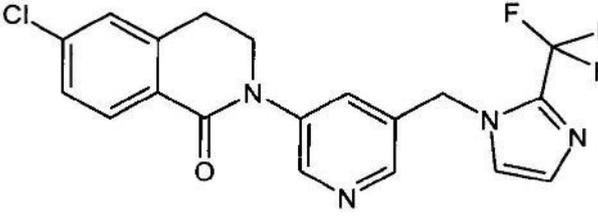
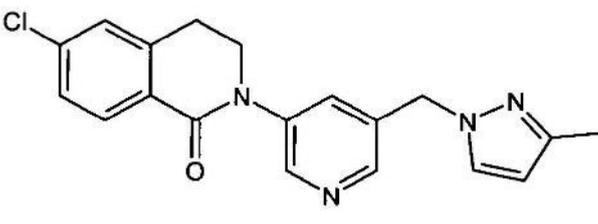
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>399,2</p>	
<u>167</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>371,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 1-metil-piperacina
<u>168</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(4,4-difluoro-piperidina-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>392,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 4,4-difluoro-piperidina
<u>169</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>378,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 3,3-difluoro-pirrolidina
<u>170</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano

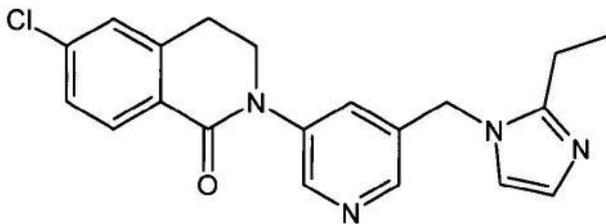
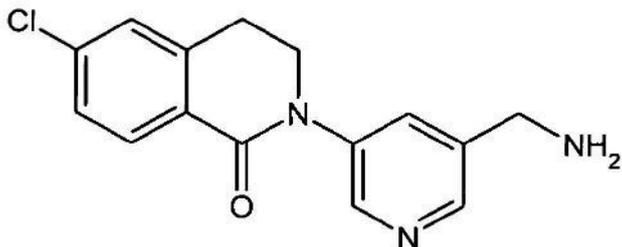
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>384,2</p>	
<u>171</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>370,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano
<u>172</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>392,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 3,3-difluoro-piperidina
<u>173</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>370,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y piperidin-2-ona
<u>174</u>	<p>6-Cloro-2-(5-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>340,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
175	<p>6-Cloro-2-(5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>340,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 1H-[1,2,3]triazol
176	<p>6-Cloro-2-[5-(2-cloroimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>373,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-cloro-1H-imidazol
177	<p>6-Cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>354,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 3-metil-4H-[1,2,4]triazol
178	<p>6-Cloro-2-[5-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona; compuesto con 6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>354,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 5-metil-1H-[1,2,4]triazol

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
<u>179</u>	<p>6-Cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>340,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 4H-[1,2,4]triazol
<u>180</u>	<p>6-Cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>340,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 1H-[1,2,4]triazol
<u>181</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-metil-benzoimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>403,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-metil-1H-benzoimidazol
<u>182</u>	<p>6-Cloro-2-(5-indazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>389,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 1H-indazol
<u>183</u>	<p>6-Cloro-2-(5-indazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2H-indazol

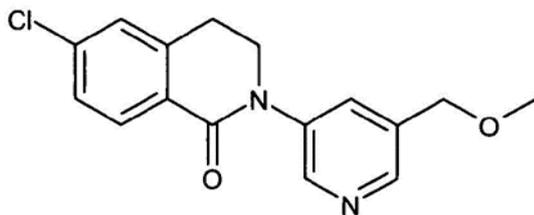
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>389,1</p>	
<u>184</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(6-fluoro-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>406,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 6-fluoro-1H-indol
<u>185</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(7-fluoro-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>406,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 7-fluoro-1H-indol
<u>186</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(4-fluoro-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>406,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 4-fluoro-1H-indol
<u>187</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 4-metil-1H-pirazol

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>353,1</p>	
<u>188</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-ciclopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>379,3</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-ciclopropil-1 <i>H</i> -imidazol
<u>189</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-trifluorometil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>407,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-trifluorometil-1 <i>H</i> -imidazol
<u>190</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(3-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>353,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 3-metil-1 <i>H</i> -pirazol
<u>191</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-etil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-etil-1 <i>H</i> -imidazol

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 367,1	
<u>192</u>	2-(5-Aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona  288,2	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y amoníaco 1,6 M en dioxano

**Ejemplo 193****6-Cloro-2-(5-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

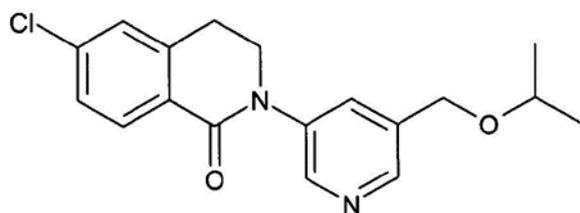
5



A una solución de 6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 3) (28,8 mg, 0,1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió NaH (8 mg, 0,2 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente. Después de que cesara la evolución de hidrógeno, se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (0,2 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se trató con solución acuosa sat. de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4,5 mg, 14,8 %) como un sólido blanco. EM: 303,1 (M+H<sup>+</sup>)

**Ejemplo 194****6-Cloro-2-(5-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

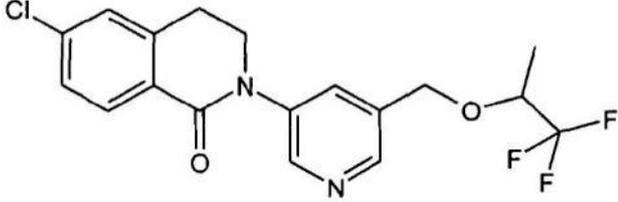
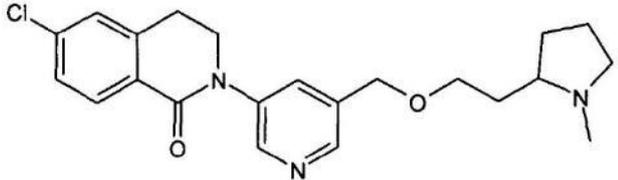
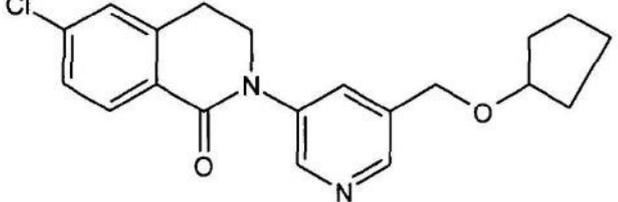
20

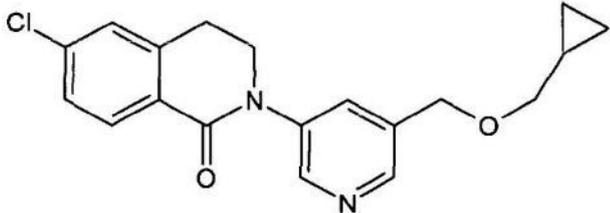
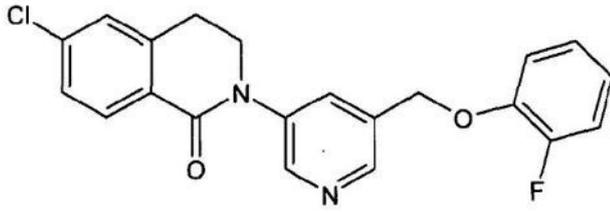
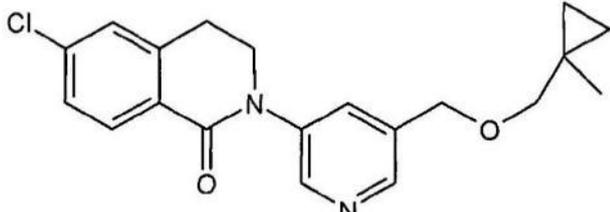
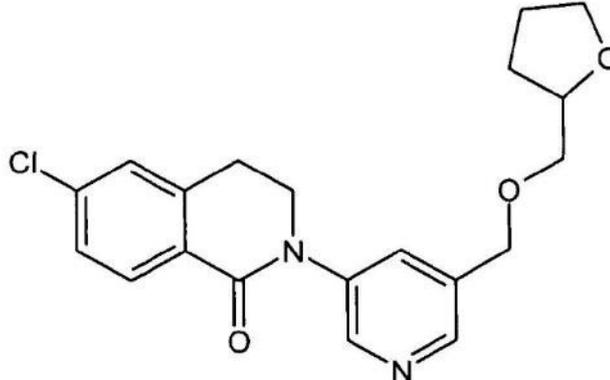


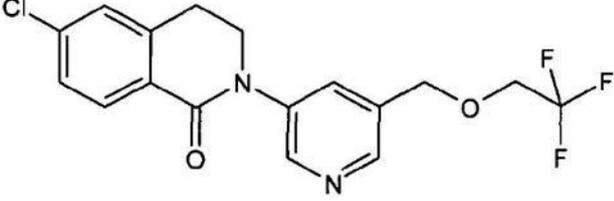
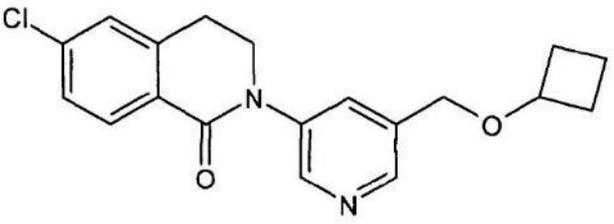
5 A una solución de propan-2-ol (3,6 mg, 0,06 mmol) en DMF seco (1 ml) se le añadió NaH (1,5 mg, 0,06 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de añadir 6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (15 mg, 0,05 mmol, ejemplo 140 [A]). A continuación, se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, antes de verterla en agua con hielo y extraerla con EtOAc (2 x 5 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8 mg, 48 %) como un sólido blanco. EM: 331,1 (M+H<sup>+</sup>).

10 Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 3 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 194, usando los materiales de partida apropiados.

**Tabla 3**

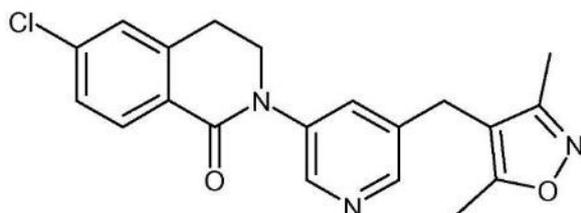
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
<u>195</u>	6-Cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 1,1,1-trifluoro-propan-2-ol
<u>196</u>	6-Cloro-2-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoximetil]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol
<u>197</u>	6-Cloro-2-(5-ciclopentiloximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ciclopentanol
<u>198</u>	6-Cloro-2-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ciclopropil-metanol

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>343,2</p>	
<u>199</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(2-fluoro-fenoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>383,1</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2-fluoro-fenol</p>
<u>200</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(1-metil-ciclopropilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>357,2</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y (1-metil-ciclopropil)-metanol</p>
<u>201</u>	<p>6-Cloro-2-[5-(tetrahidro-furan-2-ilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>373,1</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y (tetrahidro-furan-2-il)-metanol</p>

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
<u>202</u>	6-Cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona  371,1	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 2,2,2-trifluoro-etanol
<u>203</u>	6-Cloro-2-(5-ciclobutoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona  343,2	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ciclobutanol

**Ejemplo 204****6-Cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona**

5



Se disolvieron 6-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) (75 mg, 0,25 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0,025 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80 mg, 0,75 mmol) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (45 mg, 0,32 mmol) en dioxano (4,0 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 120 °C durante 3 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 125 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, 10,9 %) como un sólido amarillento claro. EM: 368,2 (M+H<sup>+</sup>).

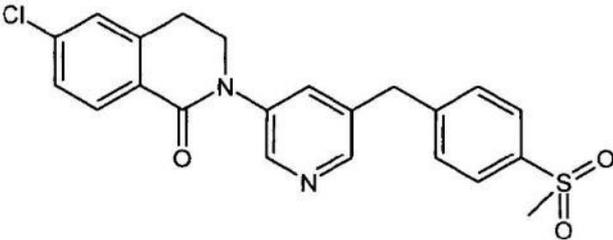
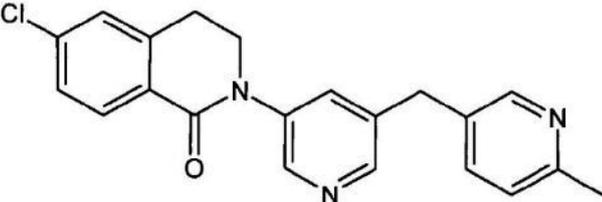
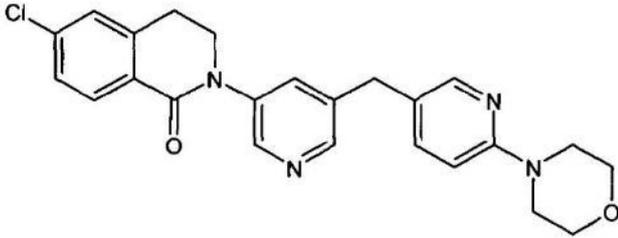
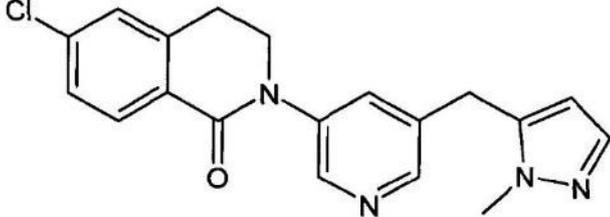
15

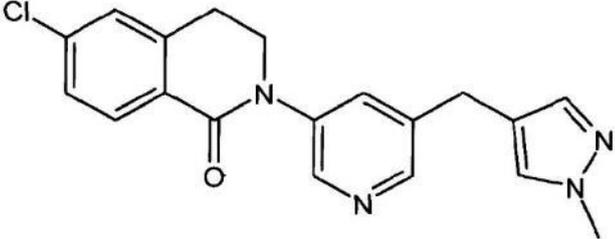
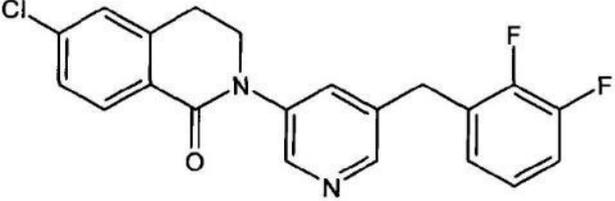
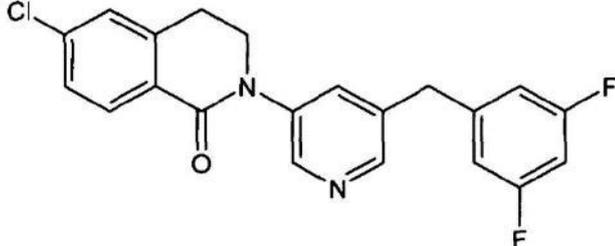
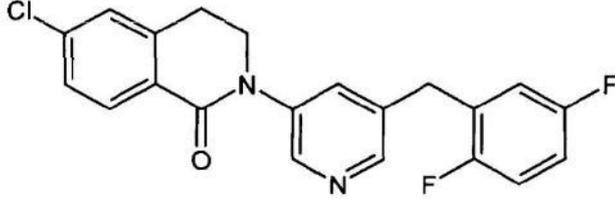
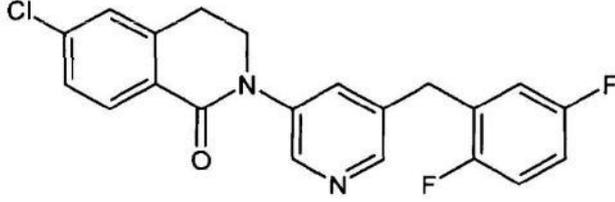
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 4 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 204, usando los materiales de partida apropiados.

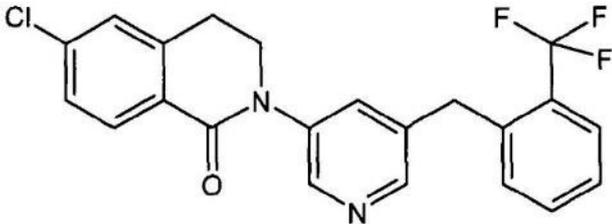
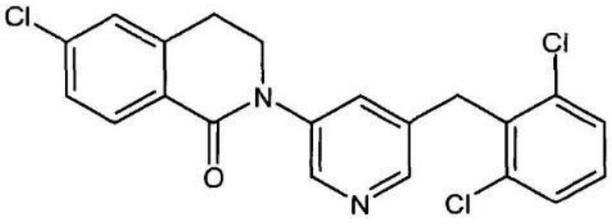
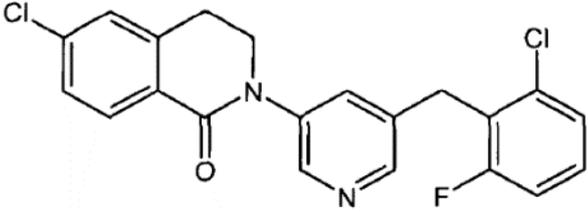
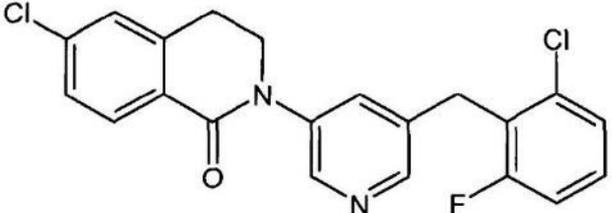
**Tabla 4**

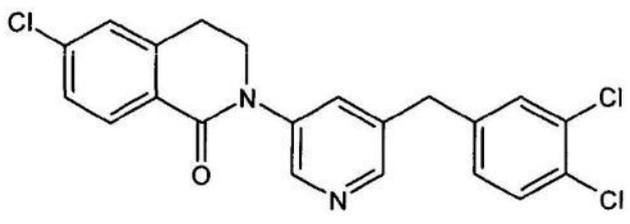
20

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM (M+H) <sup>+</sup>

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
205	<p>6-Cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>427,2</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico
206	<p>6-Cloro-2-[5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>364,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ácido 2-metil-5-piridinilborónico
207	<p>6-Cloro-2-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>435,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y éster pinacólico del ácido 2-(morfolin-4-il)piridin-5-borónico
208	<p>6-Cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>353,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y éster pinacólico del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico

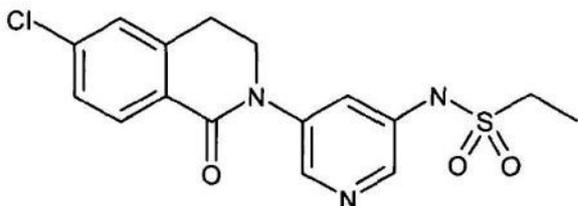
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
209	<p>6-Cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y éster pinacólico del ácido 1-metilpirazol-4-borónico
210	<p>6-Cloro-2-[5-(2,3-difluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ácido 2,3-difluorofenilborónico
211	<p>6-Cloro-2-[5-(3,5-difluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ácido 3,5-difluorofenilborónico
212	<p>6-Cloro-2-[5-(2,5-difluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ácido 2,5-difluorofenilborónico
213	<p>6-Cloro-2-[5-(2-trifluorometil-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p> 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ácido 2-trifluorometilfenilborónico

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>417,1</p>	
214	<p>6-Cloro-2-[5-(2,6-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>417,1</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ácido 2,6-diclorofenilborónico</p>
215	<p>6-Cloro-2-[5-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>401,1</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ácido 2,6-diclorofenilborónico</p>
216	<p>6-Cloro-2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>417,1</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ácido 3,4-diclorofenilborónico</p>

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
<u>217</u>	6-Cloro-2-[5-(2,5-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y ácido 2,5-diclorofenilborónico
	417,1	

**Ejemplo 218****[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico**

5

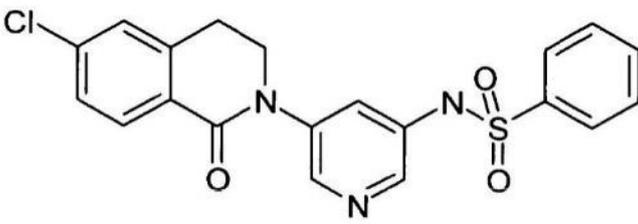


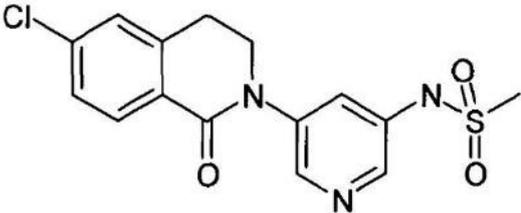
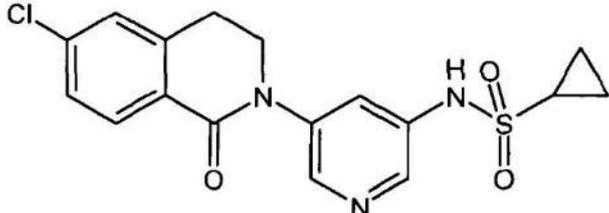
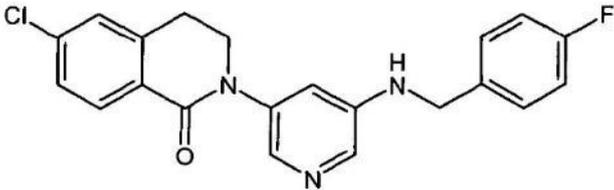
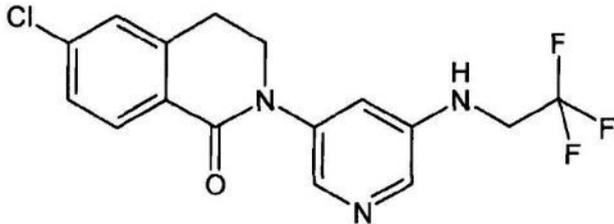
10

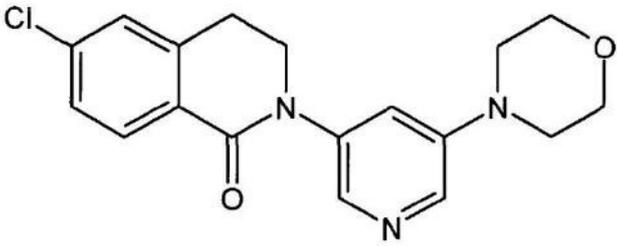
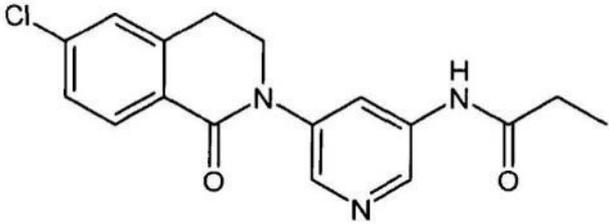
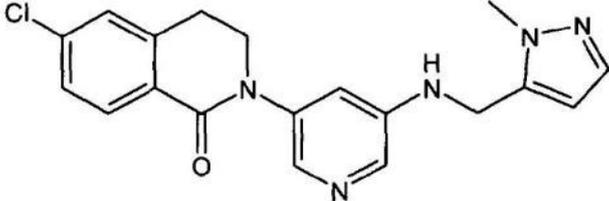
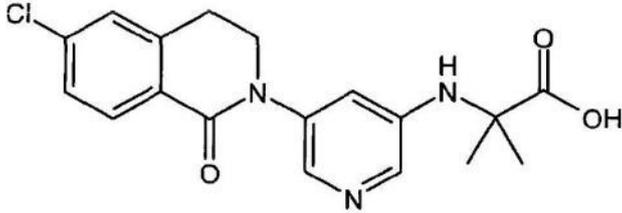
Se añadió CuI (1,9 mg, 0,01 mmol), L-prolina (2,3 mg, 0,02 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 mg, 0,2 mmol) a una solución en dioxano (3 ml) de 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) (33,7 mg, 0,1 mmol) y amida del ácido etanosulfónico (10,9 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción resultante se sometió a reacción con microondas a 150 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (7,3 mg, 20 %) como un sólido blanco. EM: 366,1 (M+H<sup>+</sup>).

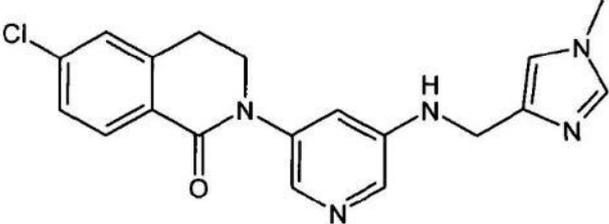
15 Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 5 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 218, usando los materiales de partida apropiados.

**Tabla 5**

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
<u>219</u>	N-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida 	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y bencenosulfonamida
	414,1	
<u>220</u>	N-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-metanosulfonamida	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y metanosulfonamida

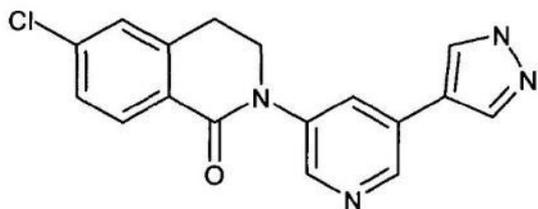
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>352,1</p>	
<b>221</b>	<p>[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4,-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico</p>  <p>378,1</p>	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y amida del ácido ciclopropanosulfónico
<b>222</b>	<p>6-Cloro-2-[5-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>382,1</p>	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 4-fluoro-bencilamina
<b>223</b>	<p>6-Cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>356,1</p>	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 2,2,2-trifluoro-etilamina
<b>224</b>	<p>6-Cloro-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y morfolina

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>344,2</p>	
<b>225</b>	<p><i>N</i>-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-propionamida</p>  <p>330,1</p>	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y propionamida
<b>226</b>	<p>6-Cloro-2-{5-[(2-metil-2<i>H</i>-pirazol-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>368,1</p>	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 1-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metanamina
<b>227</b>	<p>Ácido 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilamino]-2-metil-propiónico</p>  <p>360,1</p>	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 2-amino-2-metil-propiónico
<b>228</b>	<p>6-Cloro-2-{5-[(1-metil-1<i>H</i>-imidazol-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 4-(aminometil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 368,1	

**Ejemplo 229**

5

**6-Cloro-2-[5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

10

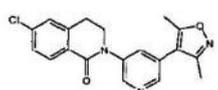
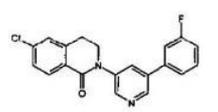
Se disolvieron 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) (34 mg, 0,1 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,8 mg, 0,005 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27,6 mg, 0,2 mmol) y éster pinacólico del ácido 1H-pirazol-4-borónico (29,1 mg, 0,15 mmol) en dioxano (1 ml). Se sometió la mezcla de reacción resultante a reacción con microondas a 150 °C durante 45 min antes de verterla en H<sub>2</sub>O (25 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (9 mg, 28%) como un sólido blanco. EM: 325,1 (M+H<sup>+</sup>).

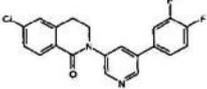
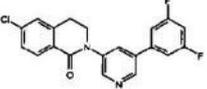
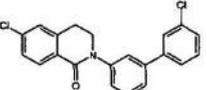
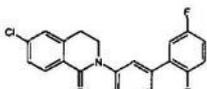
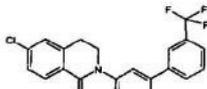
15

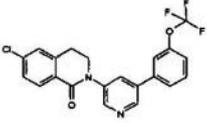
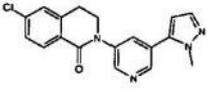
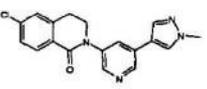
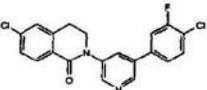
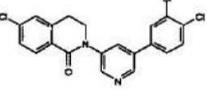
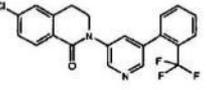
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 6 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 229, usando los materiales de partida apropiados.

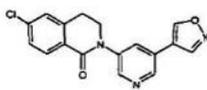
**Tabla 6**

20

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM (M+H) <sup>+</sup>
<b>230</b>	6-Cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico	
	354,1			
<b>231</b>	6-Cloro-2-[5-(3-fluorofenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3-fluorofenilborónico	

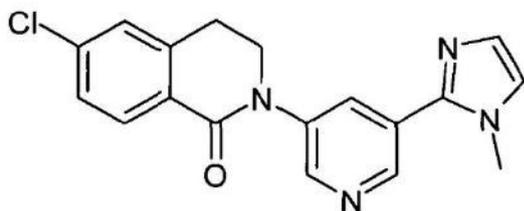
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM (M+H) <sup>+</sup>
	353,1			
<b>232</b>	6-Cloro-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona  		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3,4-difluorofenilborónico	
	371,1			
<b>233</b>	6-Cloro-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona  		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3,5-difluorofenilborónico	
	371,1			
<b>234</b>	6-Cloro-2-[5-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona  		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3-clorofenilborónico	
	369,1			
<b>235</b>	6-Cloro-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona  		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 2,5-difluorofenilborónico	
	371,1			
<b>236</b>	6-Cloro-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona  		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3-trifluorometilfenilborónico	
	403,2			
<b>237</b>	6-Cloro-2-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3-trifluorometoxifenilborónico	

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM (M+H) <sup>+</sup>
	2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona 			
	419,2			
<b>238</b>	6-Cloro-2-[5-(2-metil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona 		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y éster pinacólico del ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-borónico	
	339,2			
<b>239</b>	6-Cloro-2-[5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona 		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido (1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)borónico	
	339,1			
<b>240</b>	6-Cloro-2-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona 		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico	
	387,1			
<b>241</b>	6-Cloro-2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona 		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 3,4-diclorofenilborónico	
	403,1			
<b>242</b>	6-Cloro-2-[5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona 		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y ácido 2-trifluorometilfenilborónico	

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM (M+H) <sup>+</sup>
	403,1			
<b>243</b>	6-Cloro-2-(5-isoxazol-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona    326,1		2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y éster pinacólico del ácido 4-isoxazolborónico	

**Ejemplo 244****6-Cloro-2-[5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona**

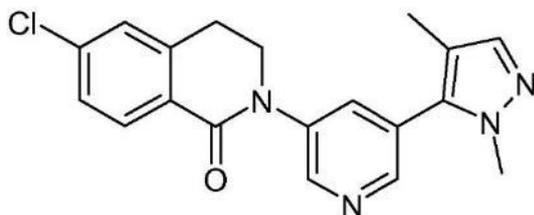
5



10 A una suspensión en agitación de polvo de zinc (130 mg, 1,98 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (0,02 ml). La mezcla se calentó con un secador de pelo hasta que se completó la evolución de gas etileno. A continuación, se añadieron TMS-Cl (0,02 ml) y 2-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (0,07 ml, 0,66 mmol) a la suspensión anterior y se dejó agitar a TA durante 30 minutos antes de la adición de 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (74 mg, 0,22 mmol, ejemplo 7) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14 mg, 0,011 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a continuación a 90 °C durante 6 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 80 ml).  
15 Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12,0 mg, 16,2 %) como una espuma blanca. EM: 339,1 (M+H<sup>+</sup>).

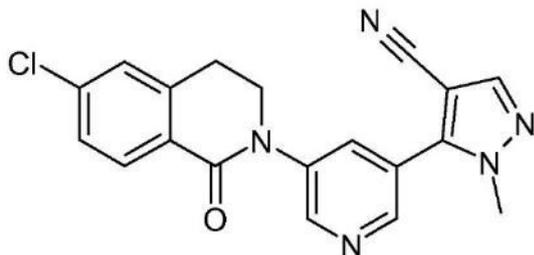
**Ejemplo 245****6-Cloro-2-[5-(2,4-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona**

20

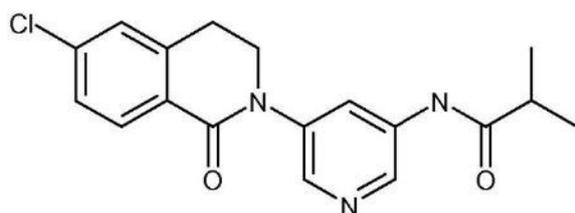


25 A una solución en agitación de 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) (80 mg, 0,25 mmol) y 1,4-dimetil-1*H*-pirazol (23 mg, 0,25 mmol) en NMP (2,0 ml) se le añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,0 mg, 0,008 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (DavePhos) (6,3 mg, 0,016 mmol), Bu<sub>4</sub>NOAc (153 mg, 0,5 mmol) y ácido isobutírico (0,085 ml, 0,08 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C durante 6 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (25 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 90 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto  
30 que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8,7 mg, 9,9 %) como un sólido amarillo. EM: 353,1 (M+H<sup>+</sup>).

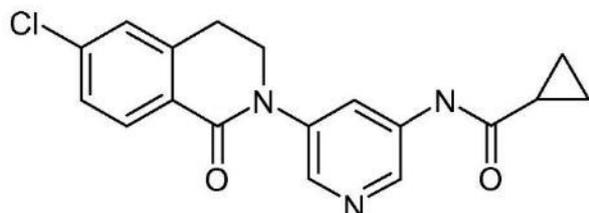
**Ejemplo 246**

**5-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo**

- 5 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 245 usando 1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo como material de partida.

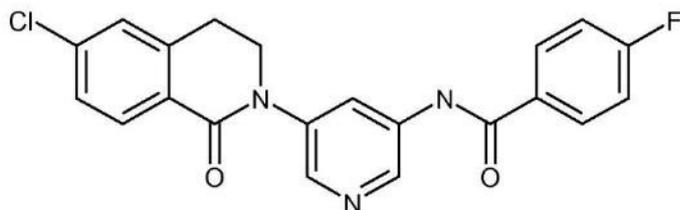
**Ejemplo 247****10 N-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-isobutiramida**

- 15 A una solución de 2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (27,3 mg, 0,1 mmol, ejemplo 15) en DMF seco (2 ml) se le añadió NaH (3,0 mg, 0,12 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 min antes de añadir cloruro de isobutirilo (12,7 mg, 0,12 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional y a continuación se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (2x 5 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8,1 mg, 24%) como un sólido blanco. EM: 344,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 248****25 [5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico**

- 30 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 247, el compuesto del título se sintetizó usando cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico como material de partida correspondiente. EM: 342,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 249****N-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-4-fluoro-benzamida**

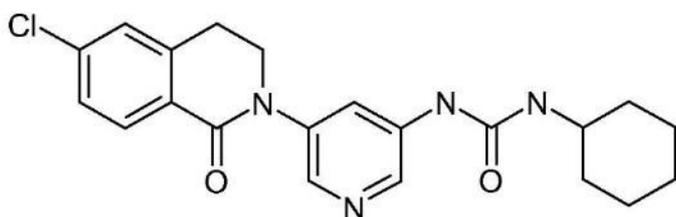


De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 247, el compuesto del título se sintetizó usando cloruro de 4-fluoro-benzoilo como material de partida correspondiente. EM: 396,1 (M+H<sup>+</sup>).

5

#### **Ejemplo 250**

#### **1-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-ciclohexil-urea**



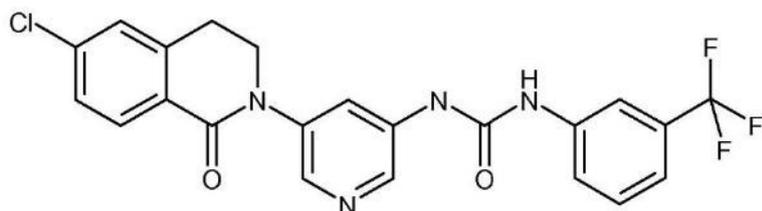
10

Se añadió 2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (27,3 mg, 0,1 mmol, ejemplo 17) a una solución de isocianato-ciclohexano (12,5 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida, se obtuvo un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8,0 mg, 20 %). EM: 399,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

#### **Ejemplo 251**

#### **1-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea**



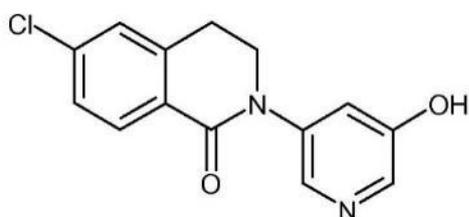
20

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 250, el compuesto del título se sintetizó usando 1-isocianato-3-trifluorometil-benceno como material de partida correspondiente. EM: 461,3 (M+H<sup>+</sup>).

25

#### **Ejemplo 252**

#### **6-Cloro-2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**



30

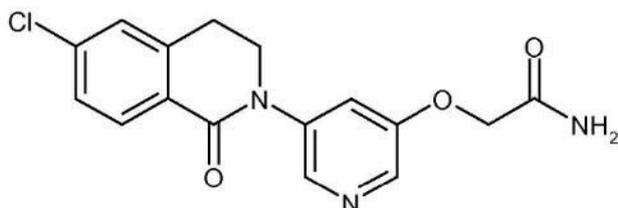
Se disolvió 6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,44 g, 5 mmol, ejemplo 10) en HBr ac. (48 %, 20 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura de reflujo y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó cuidadosamente con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc

(2 x 25 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (1,02 g, 74 %) como un aceite marrón. EM: 275,1 (M+H<sup>+</sup>).

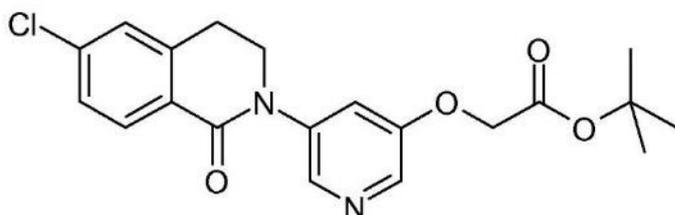
**Ejemplo 253**

5

**2-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetamida**



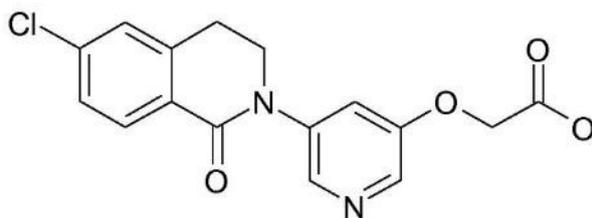
10 [A] Éster *tert*-butílico del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acético



15 Se añadió NaH (38 mg, 1,5 mmol) a una solución de 6-cloro-2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (288 mg, 1,0 mmol, ejemplo 252) en DMF seco (5 ml) a 0 °C. Después de agitar a TA durante 10 minutos, se añadió éster *tert*-butílico del ácido bromo-acético (234 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora antes de verterla en agua con hielo y extraerla con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto (320 mg, 82 %) como un sólido. EM: 389,8 (M+H<sup>+</sup>).

20

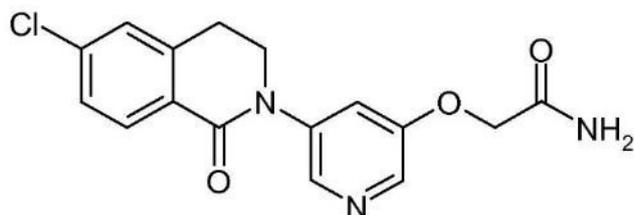
[B] Ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acético



25 Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acético (388 mg, 1 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas antes de verterla en agua y extraerla con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto (320 mg, 96%) como un sólido. EM: 333,1 (M+H<sup>+</sup>).

30

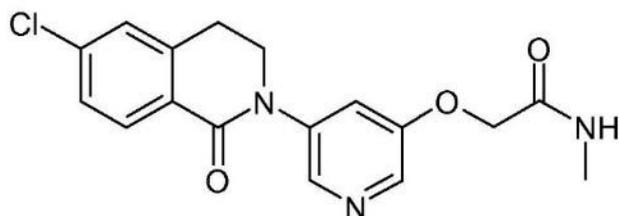
[C] 2-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetamida



5 Se añadieron HATU (38 mg, 0,1 mmol), Et<sub>3</sub>N (10,1 mg, 0,1 mmol) y amoníaco (1,6 M en 1,4-dioxano, 125 µl, 0,2 mmol) a una solución de ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acético (33,2 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche antes de verterla en agua y extraerla con EtOAc (2 x5 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (5,4 mg, 16 %) como un sólido blanco. EM: 332,1 (M+H<sup>+</sup>).

10 **Ejemplo 254**

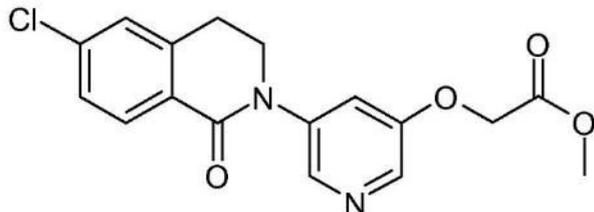
**2-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-*N*-metil-acetamida**



15 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 253 [C], el compuesto del título se sintetizó usando metilamina como material de partida correspondiente. EM: 346,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 255**

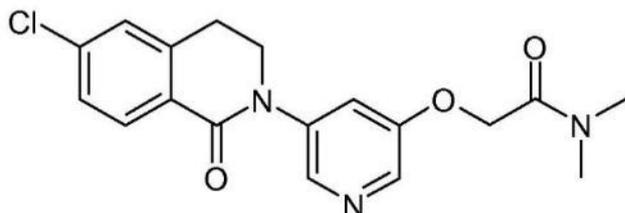
20 **Éster metílico del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acético**



25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 253 [A], el compuesto del título se sintetizó usando éster metílico del ácido bromo-acético como material de partida correspondiente. EM: 347,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 256**

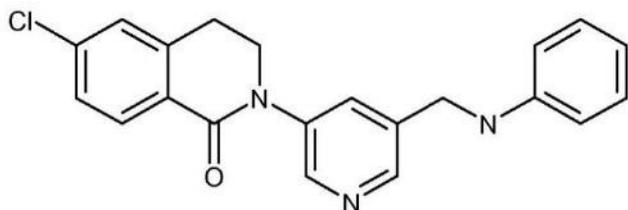
30 **2-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-*N,N*-dimetil-acetamida**



35 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 253 [C], el compuesto del título se sintetizó usando dimetilamina como material de partida correspondiente. EM: 360,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 257**

**6-Cloro-2-(5-fenilaminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona**

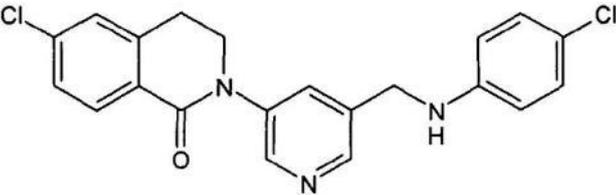
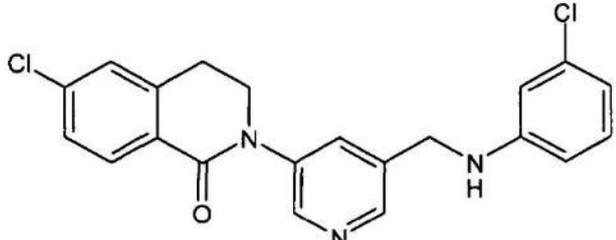
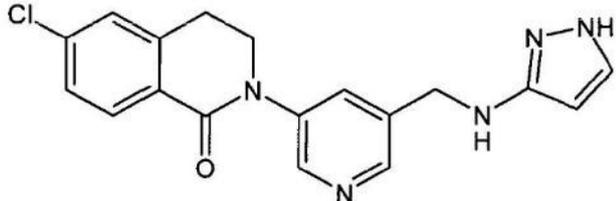


5 Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (84 mg, 0,4 mmol) a una solución de 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-carbaldehído (28,6 mg, 0,1 mmol, ejemplo 9) y anilina (9,3 mg, 0,1 mmol) en MeOH (3 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante la noche antes de verterla en agua con hielo y extraerla con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (7,2 mg, 20 %) como un sólido blanco. EM: 364,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10 Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 7 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 257, usando los materiales de partida apropiados.

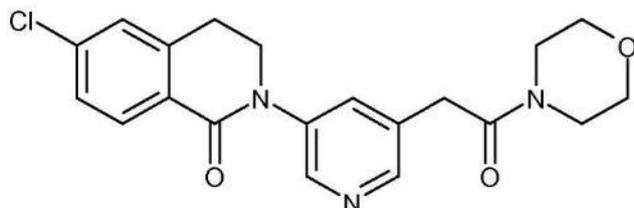
**Tabla 7**

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) <sup>+</sup>	Materiales de partida
<u>258</u>	6-Cloro-2-{5-[(4-fluoro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona   382,2	5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-piridin-3-carbaldehído (ejemplo 9) y 4-fluoro-fenilamina
<u>259</u>	6-Cloro-2-{5-[(3-fluoro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona   382,2	5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-piridin-3-carbaldehído (ejemplo 9) y 3-fluoro-fenilamina
<u>260</u>	6-Cloro-2-{5-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona	5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-piridin-3-carbaldehído (ejemplo 9) y 4-cloro-fenilamina

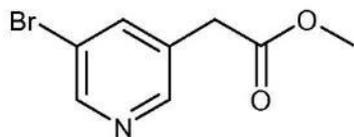
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>398,2</p>	
<u>261</u>	<p>6-Cloro-2-{5-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>398,2</p>	5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-carbaldehído (ejemplo 9) y 3-cloro-fenilamina
<u>262</u>	<p>6-Cloro-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>354,2</p>	5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-carbaldehído (ejemplo 9) y 1H-pirazol-3-ilamina

**Ejemplo 263**

5 **6-Cloro-2-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

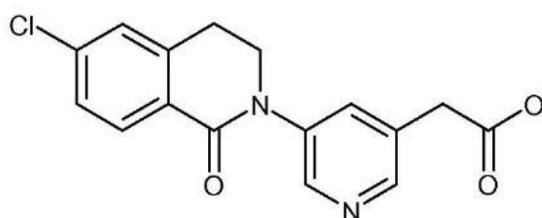


[A] Éster metílico del ácido (5-bromo-piridin-3-il)-acético



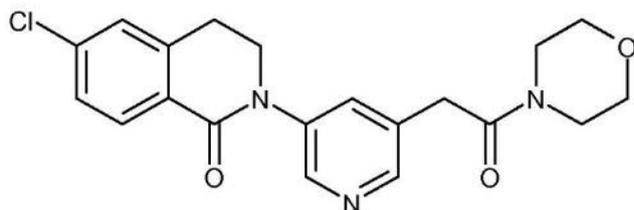
A una solución de ácido (5-bromo-piridin-3-il)-acético (4,2 g, 20 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió cloruro de tionilo (4,4 ml, 60 mmol) lentamente a 0 °C. Después de la adición, se templó y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar nuevamente a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se redisolvió en EtOAc (250 ml) y se lavó con solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (4,6 g, cuant.) como un sólido amarillo claro. EM: 230,1 y 232,0 (M+H<sup>+</sup>).

10 [B] Ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético



Se disolvieron éster metílico del ácido (5-bromo-piridin-3-il)-acético (230 mg, 1,0 mmol), 6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) (182 mg, 1,0 mmol), CuI (40 mg, 0,21 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (650 mg, 2,0 mmol) y (+)-(1*S*,1*S*)-1,2-diaminociclohexano (0,1 ml, 0,8 mmol) en dioxano (4,0 ml) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C durante 2 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (20 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (230 mg, 72,5 %) como un aceite marrón claro. EM: 317,1 (M+H<sup>+</sup>).

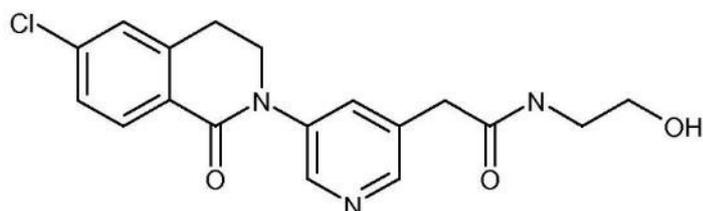
20 [C] 6-Cloro-2-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona



Se disolvieron ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético (50 mg, 0,16 mmol), HATU (122 mg, 0,32 mmol), Et<sub>3</sub>N (64 mg, 0,64 mmol) y morfolina (56 mg, 0,64 mmol) en DCM (4,0 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar el DCM, el residuo se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8,5 mg, 13,9 %) como un aceite amarillo claro. EM: 386,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 264**

2-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-acetamida



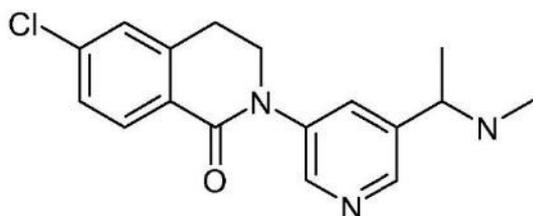
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 263 [C] usando ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético y 2-amino-etanol como material de partida.

5

EM: 360,1 (M+H<sup>+</sup>).

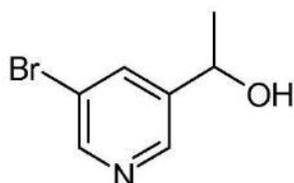
### **Ejemplo 265**

#### 10 **6-Cloro-2-[5-(1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona**



#### 15 [A] 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-etanol

15

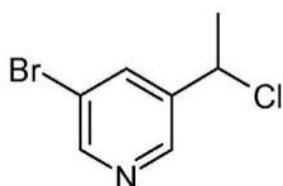


Se añadió bromuro de metilmagnesio (1 M en THF, 12 ml, 12 mmol) gota a gota a una solución de 5-bromo-piridin-3-carbaldehído (1,85, 10 mmol) en THF seco (20 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se templó lentamente hasta 0 °C durante un período de 2 horas y, a continuación, se desactivó con solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Después de la extracción con DCM, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un producto bruto (1,9 g, 98 %).

20

#### 25 [B] 3-Bromo-5-(1-cloro-etil)-piridina

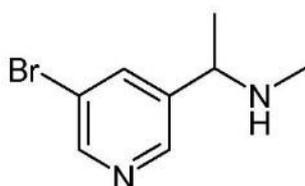
25



A una solución de 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol (201 mg, 1 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (200 μl). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 3 horas antes de eliminar el disolvente a vacío para dar un producto bruto como un sólido blanco. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

#### [C] [1-(5-Bromo-piridin-3-il)-etil]-metil-amina

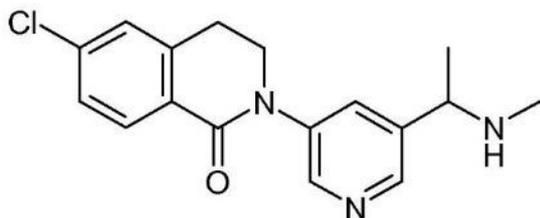


35

A una solución de 3-bromo-5-(1-cloro-etil)-piridina (221 mg, 1 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió clorhidrato de metilamina (134 mg, 2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (572 mg, 4 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante

3 horas antes de que se desactivara con H<sub>2</sub>O. Después de la extracción con DCM, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

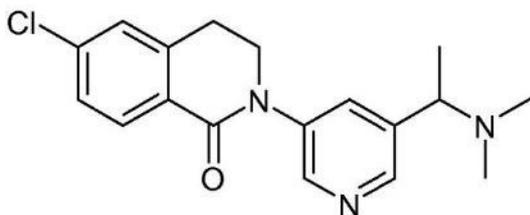
5 [D] 6-Cloro-2-[5-(1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



10 Se disolvió 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) (36 mg, 0,2 mmol), [1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-metil-amina (85,6 mg, 0,4 mmol), CuI (3,8 mg, 0,02 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (4,5 mg, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reacción con microondas a 150 °C durante 2,5 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (15 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 26 %) como un sólido blanco. EM: 316,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 266**

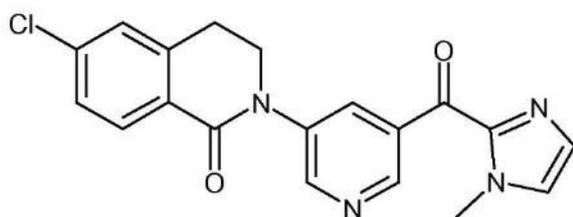
20 **6-Cloro-2-[5-(1-dimetilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**



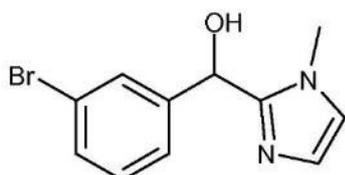
25 De forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 265, el compuesto del título se sintetizó usando dimetilamina (etapa C) y [1-(5-bromo-piridin-3-il)-etil]-dimetil-amina (etapa D) como materiales de partida correspondientes. EM: 330,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 267**

30 **6-Cloro-2-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**



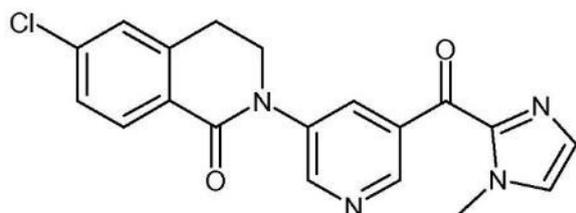
[A] (5-Bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanol



35

5 A -78 °C, bajo protección de N<sub>2</sub>, se añadió n-BuLi (0,16 ml, 1,6 M, 1,0 mmol) a una solución de 1-metil-1*H*-imidazol (82 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas; a continuación, se añadió 5-bromo-piridin-3-carbaldehído (186 mg, 1,0 mmol) a la solución anterior y la agitación se mantuvo a -78 °C durante 2 horas adicionales. Se vertió la mezcla de reacción en agua (5,0 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (210 mg, 78,4 %) como un sólido blanco. EM: 268,1 y 270,1 (M+H<sup>+</sup>).

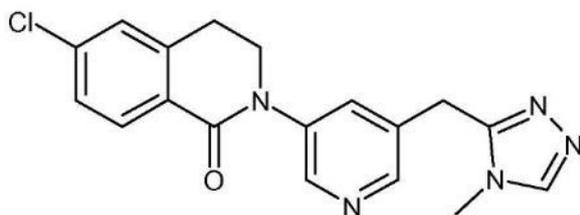
[B] 6-Cloro-2-[5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona



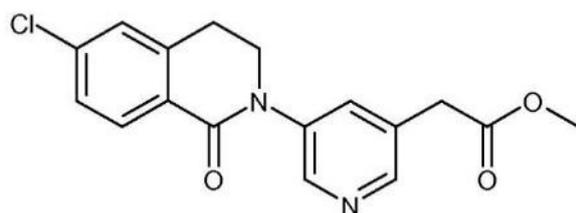
10 Se disolvieron (5-bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-metanol (150 mg, 0,56 mmol), 6-cloro-3,4-dihidro--2*H*-isoquinolin-1-ona (90 mg, 0,49 mmol) (intermedio A-2), CuI (30 mg, 0,16 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (330 mg, 1,0 mmol) y (+)-(1*S*,1*S*)-1,2-diaminociclohexano (0,08 ml, 0,64 mmol) en dioxano (4,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 75 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4,5 mg, 2,5%) como un aceite amarillo claro. EM: 367,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### 20 **Ejemplo 268**

**6-Cloro-2-[5-(4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona**

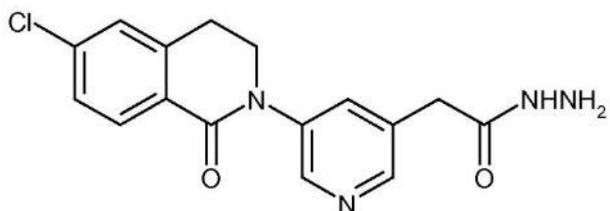


25 [A] Éster metílico del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético



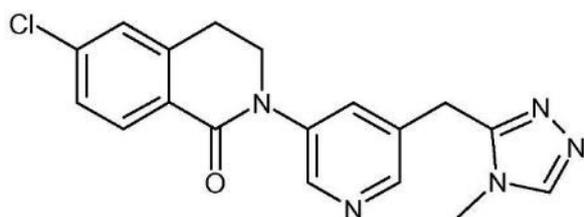
30 A una solución de ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético (ejemplo 263 [B]) (217 mg, 0,68 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,44 ml, 6,0 mmol) lentamente a 0 °C. Después de la adición, se templó la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar nuevamente a temperatura ambiente, se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y, a continuación, salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (224 mg, cuant.) como un aceite marrón claro. EM: 331,1 (M+H<sup>+</sup>).

[B] Hidracida del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético



5 Se disolvieron éster metílico del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético (100 mg, 0,30 mmol) y monohidrato de hidracina (0,75 ml) en etanol (8,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h antes de enfriarla y concentrarla a vacío para dar un producto bruto (100 mg, cuant.) como un aceite amarillo claro. EM: 331,1 (M+H<sup>+</sup>).

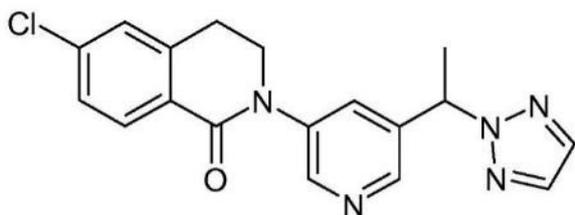
[C] 6-Cloro-2-[5-(4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona



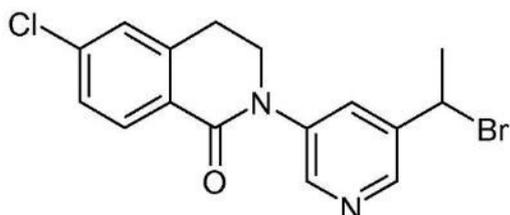
10 En un tubo sellado de 5 ml, se disolvieron hidracida del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-acético (100 mg, 0,30 mmol) y ortoformiato de trimetilo (0,07 ml) en dioxano (0,8 ml) y se calentaron a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron metilamina (1,0 ml, 2,0 M en THF), ácido acético (0,03 ml) y dioxano (2,0 ml). Se volvió a tapar herméticamente el vial y se calentó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8,3 mg, 7,8 %) como un aceite amarillento claro. EM: 354,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 269**

20 **6-Cloro-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona**

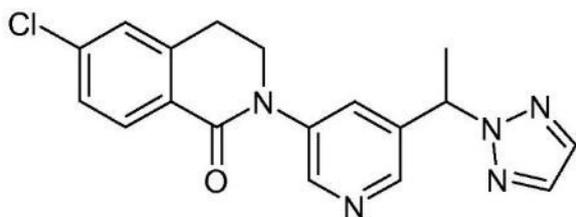


25 [A] 2-[5-(1-Bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona



30 Se añadió PBr<sub>3</sub> (541 mg, 2 mmol) gota a gota a una solución de 6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (ejemplo 13) (302 mg, 1 mmol) en 5 ml de DCM a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 2 horas antes de neutralizarla con solución ac. sat de NaHCO<sub>3</sub> y extraerla con DCM (10 ml, 2x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (380 mg, 100 %). EM: 365,2 (M+H<sup>+</sup>).

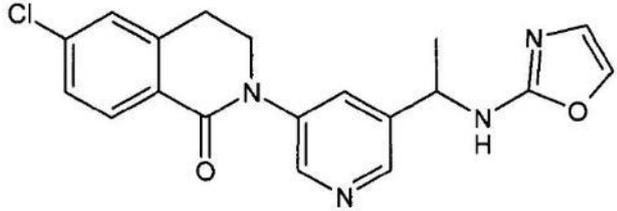
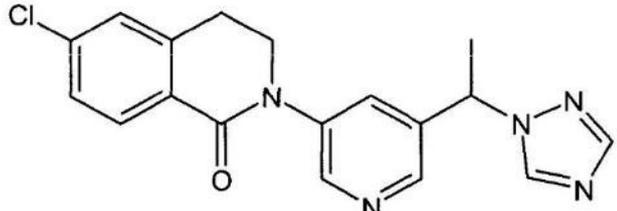
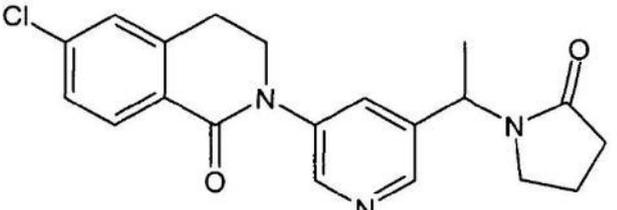
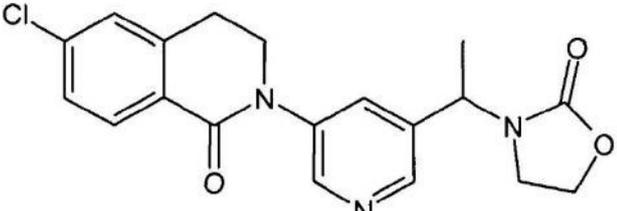
35 [B] 6-Cloro-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona

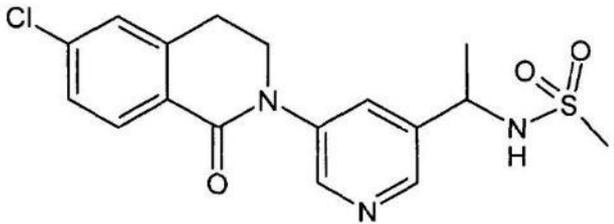
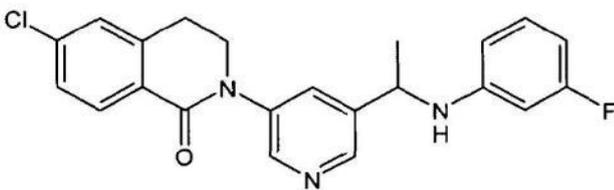
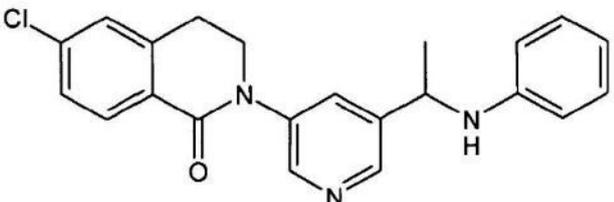


- 5 Se añadió NaH (30 mg, 0,12 mmol) a una solución de 2*H*-[1,2,3] triazol (8,3 mg, 0,12 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 min antes de añadir 2-[5-(1-bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (36,5 mg, 0,1 mmol). Después agitar adicionalmente a TA durante 1 h, se vertió en agua con hielo (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (7,5 mg, 21%) como un sólido blanco. EM: 354,2 (M+H<sup>+</sup>).
- 10 Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 8 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 269, usando los materiales de partida apropiados.

**Tabla 8**

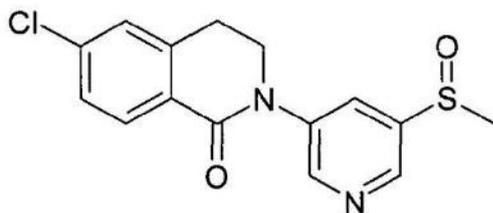
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	EM (M+H) <sup>+</sup>
15				
270	6-Cloro-2-[5-(1-imidazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-Bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 269 [A]) y 1 <i>H</i> -imidazol	353,1
271	6-Cloro-2-[5-(1-pirazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-Bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 269 [A]) y 1 <i>H</i> -pirazol	353,1
272	6-Cloro-2-[5-[1-(oxazol-2-ilamino)-etil]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona		2-[5-(1-Bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 269 [A]) y oxazol-2-ilamina	

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>369,1</p>	
273	<p>6-Cloro-2-[5-(1-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>354,2</p>	<p>2-[5-(1-Bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269 [A]) y 1<i>H</i>-[1,2,4]triazol</p>
274	<p>6-Cloro-2-[5-[1-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>370,2</p>	<p>2-[5-(1-Bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269 [A]) y pirrolidin-2-ona</p>
275	<p>6-Cloro-2-[5-[1-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>372,1</p>	<p>2-[5-(1-Bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269 [A]) y oxazolidin-2-ona</p>
276	<p><i>N</i>-{1-[5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-etil}-metanosulfonamida</p>	<p>2-[5-(1-Bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269 [A]) y metanosulfonamida</p>

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 380,2	
<u>277</u>	6-Cloro-2-[5-[1-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona  396,2	2-[5-(1-Bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269 [A]) y 3-fluoro-fenilamina
<u>278</u>	6-Cloro-2-[5-(1-fenilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona  378,2	2-[5-(1-Bromo-etil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 269 [A]) y fenilamina

**Ejemplo 279****6-Cloro-2-(5-metanosulfanil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

5

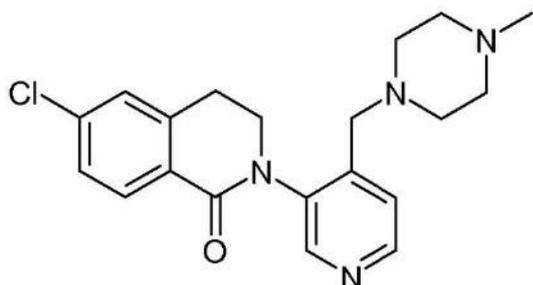
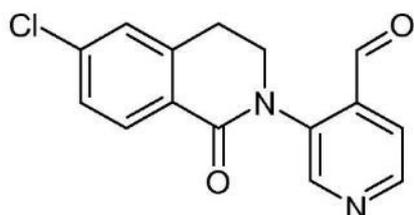


10

Se añadió MCPBA (17,3 mg, 0,1 mmol) a una solución de 6-cloro-2-(5-metilsulfanil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 59) (30,5 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas antes de neutralizarla con NaOH ac. al 5 % y extraerla con DCM (5 ml, 2x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6 mg, 19%) como un sólido blanco. EM: 321,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

**Ejemplo 280**

**6-Cloro-2-[4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**5 **[A] 5-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-carbaldehído**

Se añadieron CuI (190 mg, 1 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (228 mg, 2 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,5 g, 20 mmol) a una solución de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,82 g, 10 mmol, intermedio A-2) y 5-bromo-piridin-4-carbaldehído (3,72 g, 20 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C usando microondas durante 2,5 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (2,0 g, 70%) como un aceite marrón. EM: 287,0 (M+H<sup>+</sup>).

15

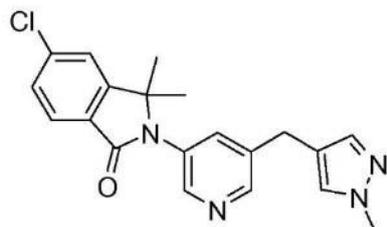
**[B] 6-Cloro-2-[4-(4-metil-piperacina-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**

Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (84 mg, 0,4 mmol) a una solución de 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-4-carbaldehído (28,6 mg, 0,1 mmol) y 1-metil-piperacina (10 mg 0,1 mmol) en DCM y MeOH (10 ml, 1:1). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche antes de verterla en agua con hielo (10 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (7,2 mg, 16 %) como un sólido blanco. EM: 371,1 (M+H<sup>+</sup>).

25

**Ejemplo 281****5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

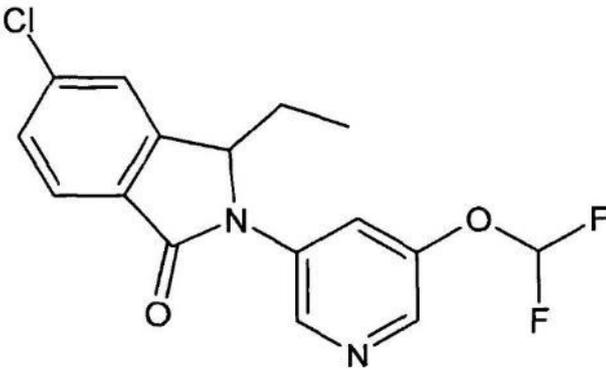
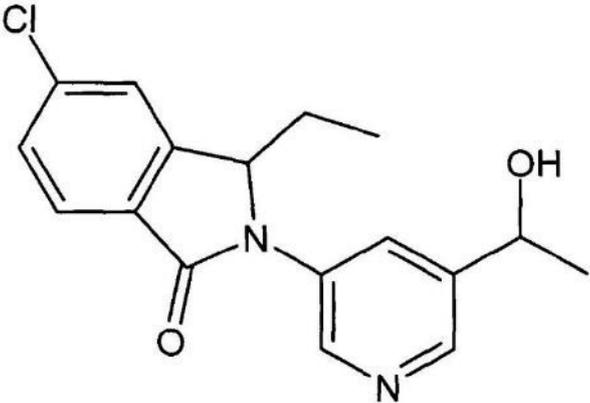
30

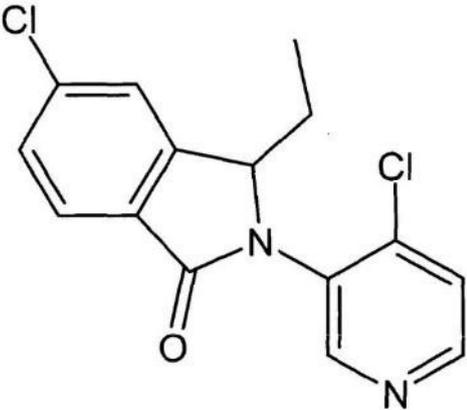
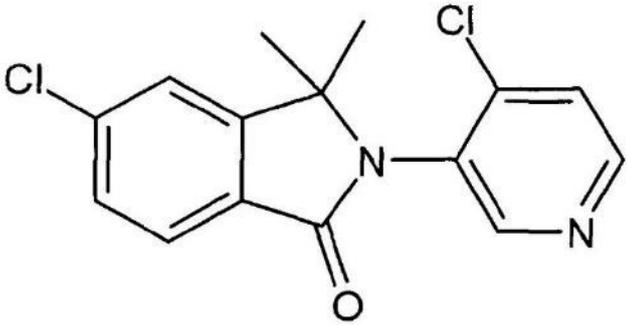
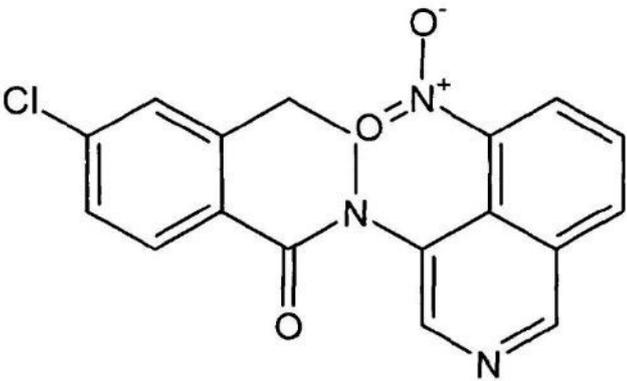
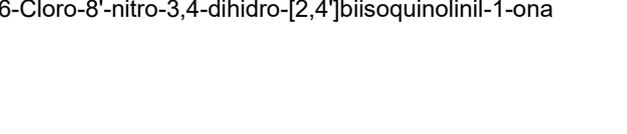


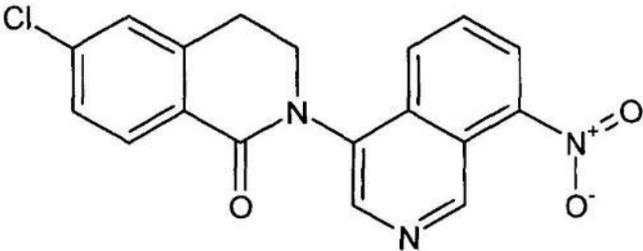
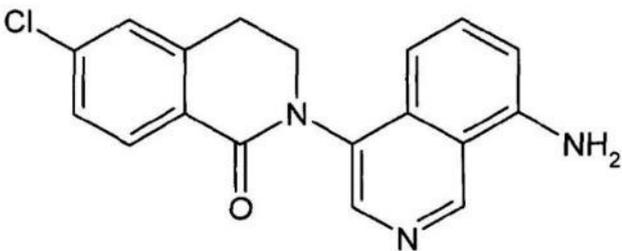
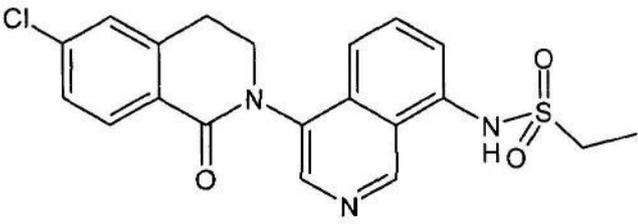
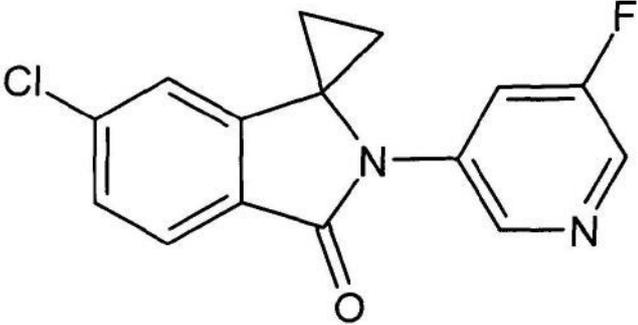
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 204, se usaron 5-cloro-2-(5-clorometilpiridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y éster pinacólico del ácido 1-metilpirazol-4-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento claro (15 % de rendimiento). EM: 367,2 (M+H<sup>+</sup>).

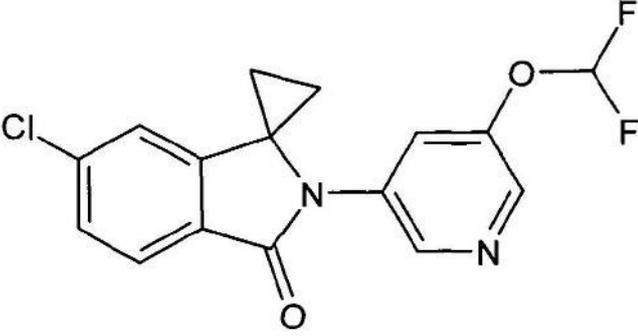
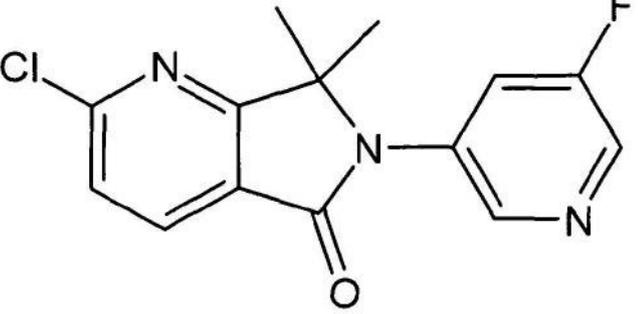
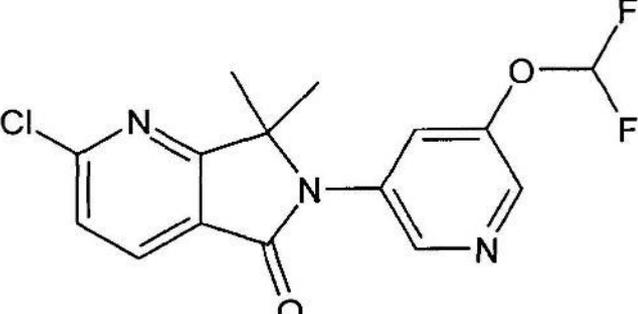
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 9 se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de los ejemplos 1, 2 o 3[B] usando materiales de partida apropiados, seguido de separación por HPLC quiral preparativa en caso apropiado.

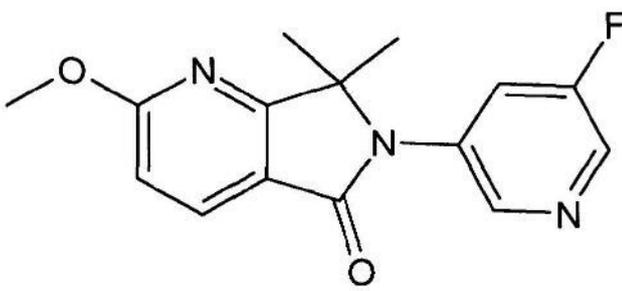
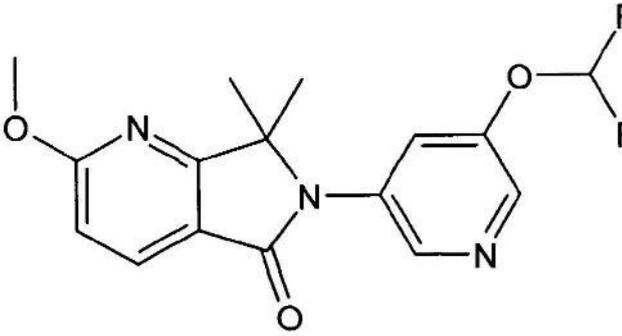
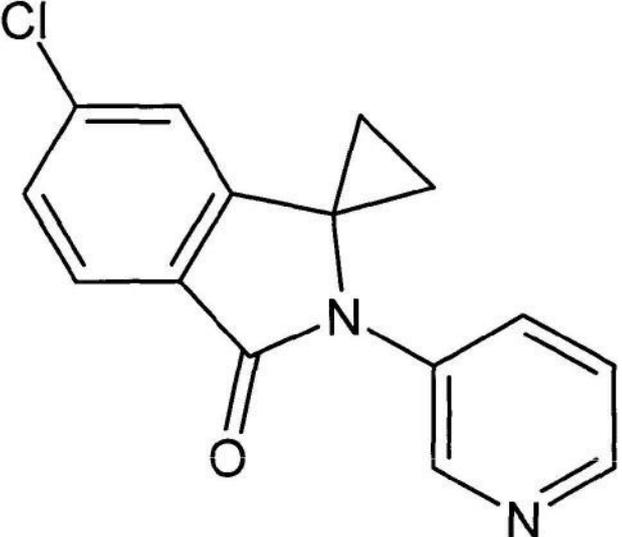
**Tabla 9**

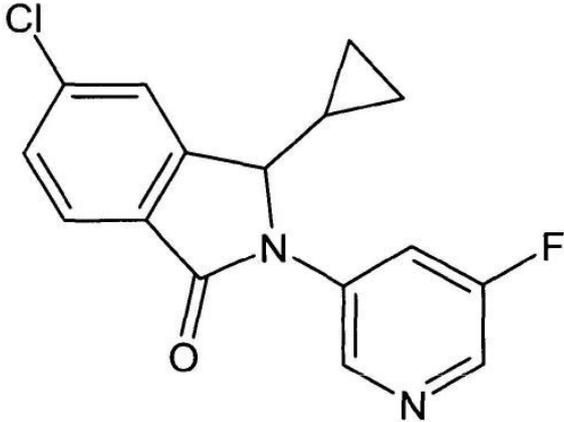
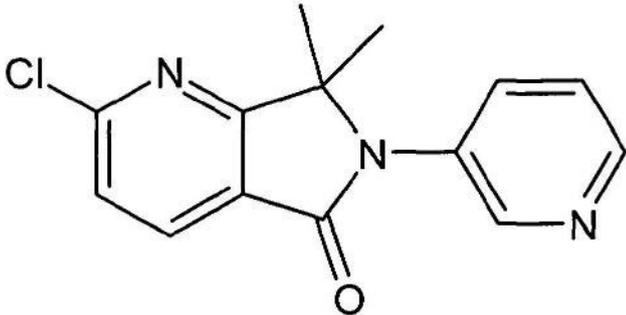
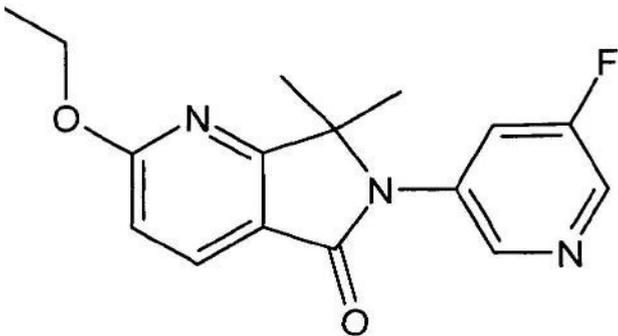
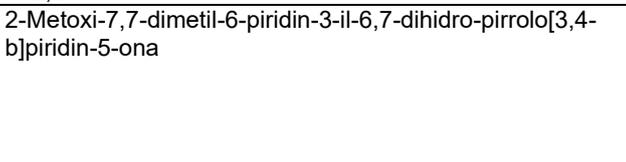
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo	EM (M+H) <sup>+</sup>
<u>282</u>	5-Cloro-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 339,2		5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-1) y 3-bromo-5-difluorometoxi-piridina	2	
<u>283</u>	5-Cloro-3-etil-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 317,3		5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-1) y 1-(5-bromo-piridin-3-il)-etanol	2	

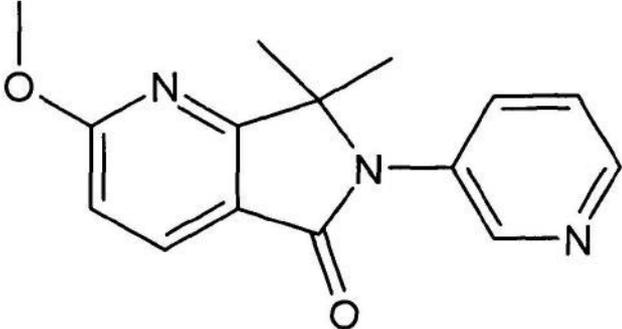
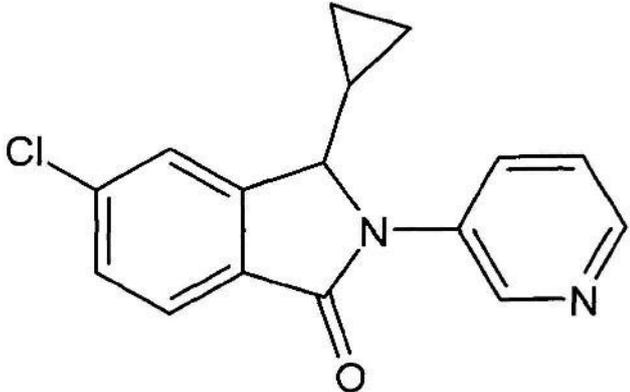
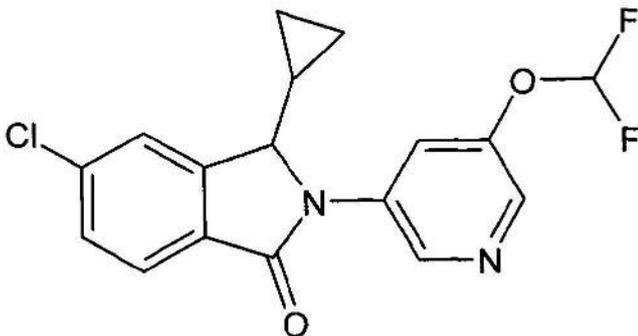
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo
284	5-Cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 	5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-1) y 3-bromo-4-cloro-piridina	2
285	5-Cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y 3-bromo-4-cloro-piridina	2
286	6-Cloro-5'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-5-nitro-isoquinolina	2
287	6-Cloro-8'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona 	6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-8-nitro-isoquinolina	2

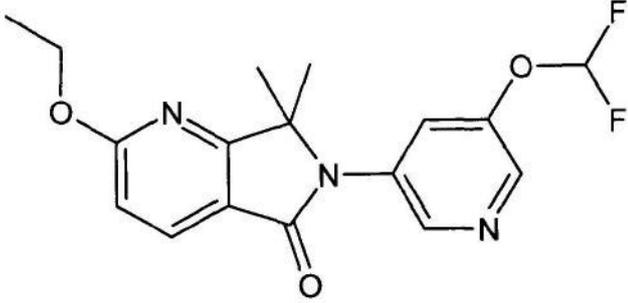
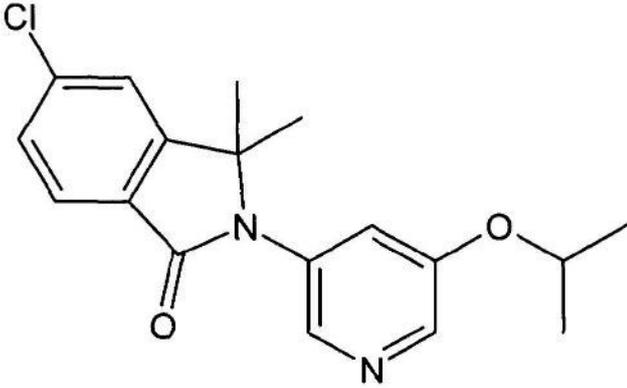
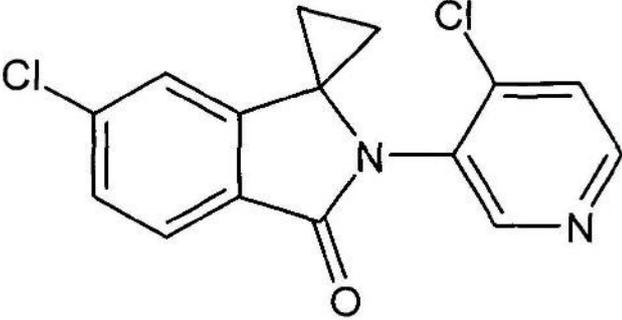
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo
	 <p>354,2</p>		
<u>288</u>	<p>8'-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona</p>  <p>324,1</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-isoquinolin-8-ilamina</p>	2
<u>289</u>	<p>(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-amida del ácido etanosulfónico</p>  <p>416,0</p>	<p>6-Cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y (4-bromo-isoquinolin-8-il)-amida del ácido etanosulfónico</p>	2
<u>290</u>	<p>6'-Cloro-2'-(5-fluoropiridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona</p>  <p>289,1</p>	<p>6'-Cloroespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (intermedio A-22) y 3-bromo-5-fluoro-piridina</p>	2

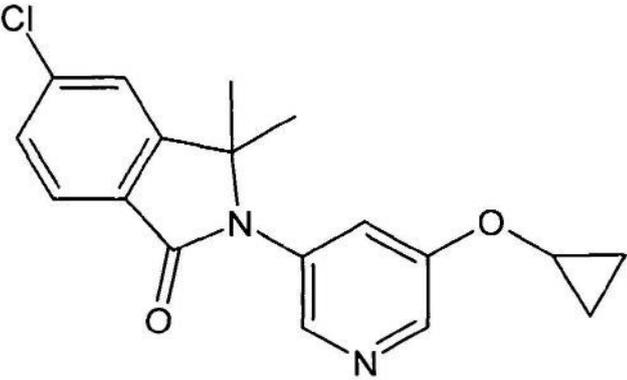
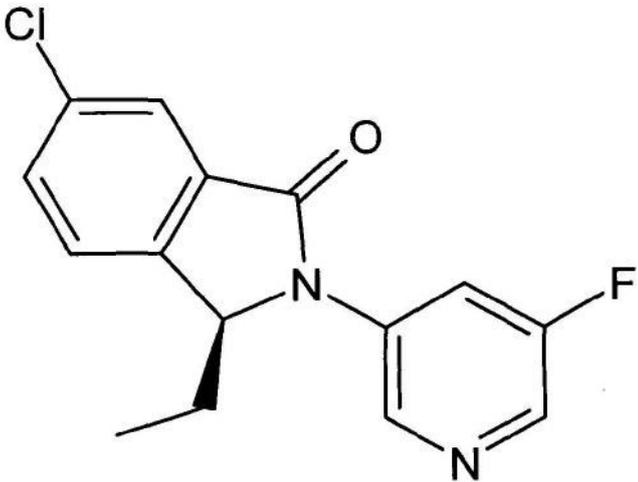
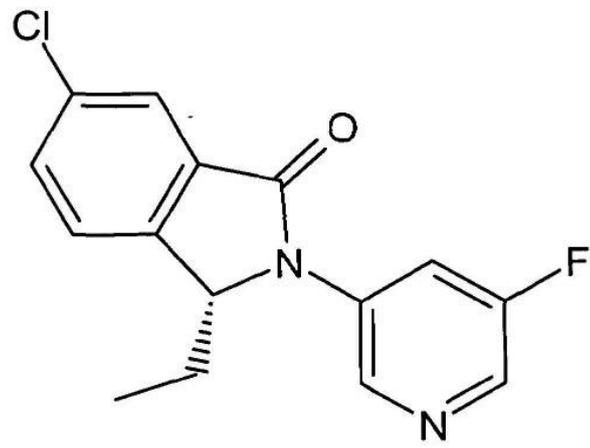
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo
291	<p>6'-Cloro-2'-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona</p>  <p>337,2</p>	<p>6'-Cloro-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (intermedio A-22) y 3-bromo-5-difluorometoxi-piridina</p>	3[B]
292	<p>2-Cloro-6-(5-fluoro-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona</p>  <p>292,1</p>	<p>2-Cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-16) y 3-bromo-5-fluoro-piridina</p>	2
293	<p>2-Cloro-6-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona</p>  <p>340,1</p>	<p>2-Cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-16) y 3-bromo-5-difluorometoxi-piridina</p>	2
294	<p>6-(5-Fluoro-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona</p>	<p>2-Metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-17) y 3-bromo-5-fluoro-piridina</p>	2

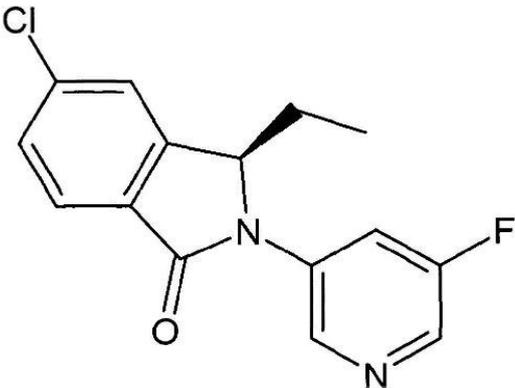
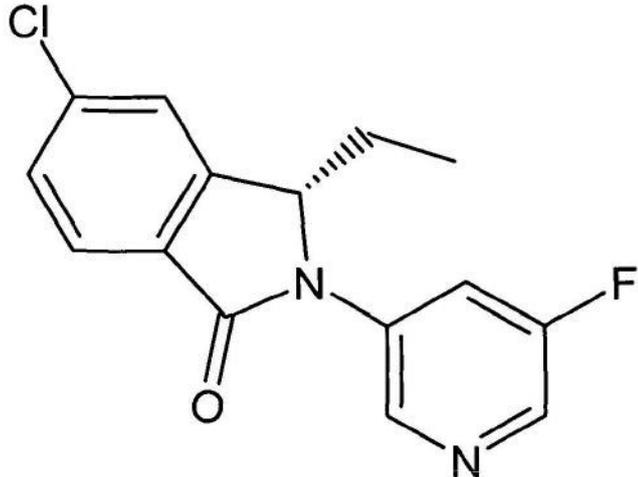
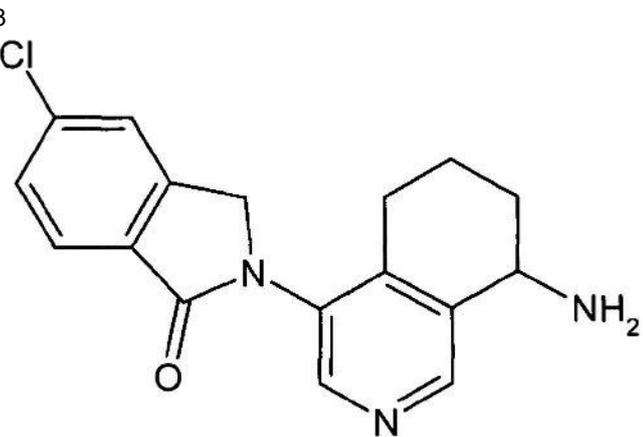
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo
	 <p>288,2</p>		
295	<p>6-(5-Difluorometoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona</p>  <p>336,2</p>	2-Metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-17) y 3-bromo-5-difluorometoxi-piridina	2
296	<p>6'-Cloro-2'-(piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona</p>  <p>271,1</p>	6'-Cloroespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (intermedio A-22) y 3-bromo-piridina	2

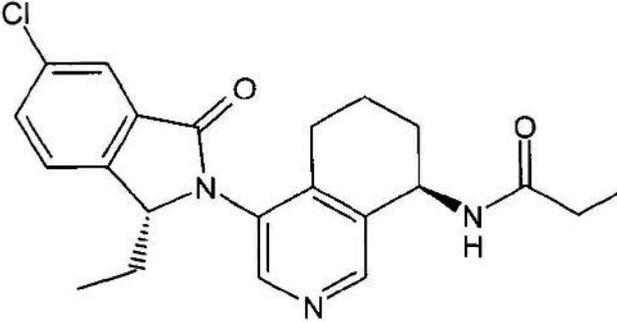
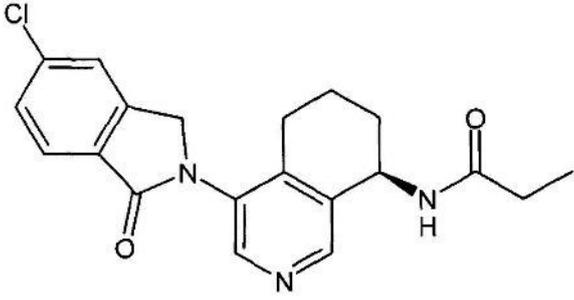
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo
<u>297</u>	5-Cloro-3-ciclopropil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona 	5-Cloro-3-ciclopropil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-15) y 3-bromo-piridina	2
<u>298</u>	2-Cloro-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona 	2-Cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-16) y 3-bromo-piridina	2
<u>299</u>	2-Etoxi-6-(5-fluoro-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona 	2-Etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-18) y 3-bromo-5-fluoro-piridina	2
<u>300</u>	2-Metoxi-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona 	2-Metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-17) y 3-bromo-piridina	2

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo
	 <p>N.D.</p>		
<u>301</u>	<p>5-Cloro-3-ciclopropil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>285,1</p>	<p>5-Cloro-3-ciclopropil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-15) y 3-bromo-piridina</p>	2
<u>302</u>	<p>5-Cloro-3-ciclopropil-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>351,1</p>	<p>5-Cloro-3-ciclopropil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-15) y 3-bromo-5-difluorometoxi-piridina</p>	2
<u>303</u>	<p>6-(5-Difluorometoxi-piridin-3-il)-2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona</p>	<p>2-Etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-18) y 3-bromo-5-difluorometoxi-piridina</p>	2

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo
	 <p>350,1</p>		
<u>304</u>	<p>5-Cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>331,1</p>	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y 3-bromo-5-isopropoxi-piridina	3[B]
<u>305</u>	<p>6'-Cloro-2'-(4-cloropiridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona</p>  <p>305,0</p>	6'-Cloroespiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (intermedio A-22) y 3-bromo-4-cloro-piridina	2
<u>306</u>	<p>5-Cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y 3-bromo-5-ciclopropoxi-piridina	3[B]

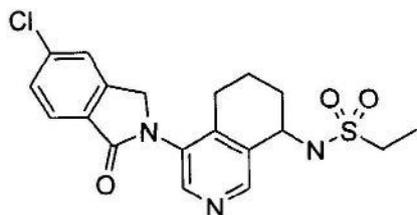
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo
	 <p>329,1</p>		
<p><u>307</u></p>	<p>(R o S)-6-Cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>291,2</p>	<p>(R o S)-6-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-2b) y 3-bromo-piridina</p>	<p>2</p>
<p><u>308</u></p>	<p>(R o S)-6-Cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>291,2</p>	<p>(R o S)-6-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-2a) y 3-bromo-piridina</p>	<p>2</p>

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo
309	<p>(R o S)-5-Cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>291,2</p>	(R o S)-5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-1a) y 3-bromo-piridina	2
310	<p>(R o S)-5-Cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>291,2</p>	(R o S)-5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-1b) y 3-bromo-piridina	2
311	<p>2-(8-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>314,2</p>	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina (intermedio B-12 [A])	3[B]

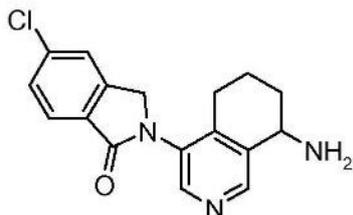
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida	Preparado de forma análoga al ejemplo
312	<p><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-((<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p>  <p>398,1</p>	(R o S)-5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-2a) y (+)-( <i>R</i> )- <i>N</i> -(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (prep. por separación del intermedio B-12 con HPLC quiral prep.)	3[B]
313	<p><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-((<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p>  <p>398,1</p>	(R o S)-5-Cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-2b) y (+)-( <i>R</i> )- <i>N</i> -(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (prep. por separación del intermedio B-12 con HPLC quiral prep.)	3[B]
314	<p><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p>  <p>370,1</p>	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y <i>N</i> -(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-12)	3[B]

**Ejemplo 315**

[4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico



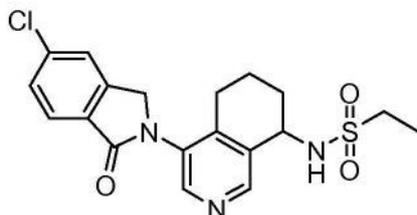
[A] 2-(8-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



5

En un tubo cerrado de 25 ml se disolvieron 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (801 mg, 4,8 mmol), 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-ilamina (intermedio B-12 [A], 999 mg, 4,4 mmol), CuI (200 mg, 1,1 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g, 9,2 mmol) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,4 ml, 3,2 mmol) en dioxano (16 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C durante 3 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 125 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 30 al 100 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 80 %) como un sólido amarillo claro. EM: 314,2 (M+H<sup>+</sup>).

15 [B] [4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico



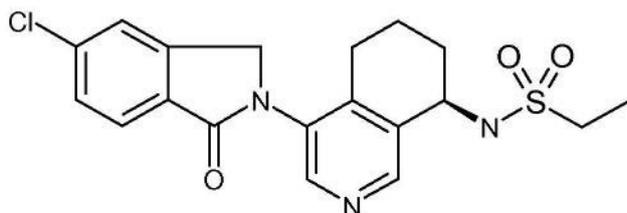
A una solución en agitación de 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (156 mg, 0,5 mmol) y Et<sub>3</sub>N (210 ul) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de etanosulfonilo (48 ul, 0,5 mmol) a 0 °C y se mantuvo la agitación a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. Se separó el residuo por HPLC preparativa para dar una mezcla racémica del compuesto del título (170 mg, 84 %) como un sólido amarillo claro. EM: 406,1 (M+H<sup>+</sup>).

25

### **Ejemplo 316**

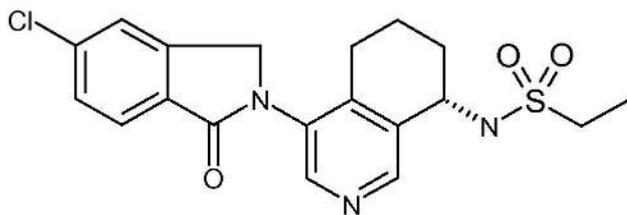
(+)-[(R o S)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico

30



### **Ejemplo 317**

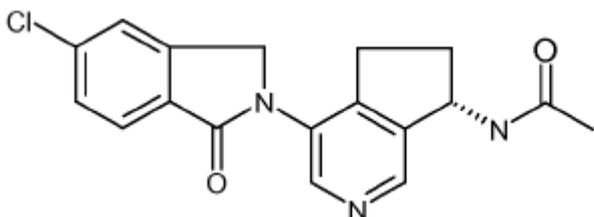
35 (-)-[(R o S)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico



5 La mezcla racémica de [4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (170 mg, ejemplo 315) se sometió a separación por HPLC quiral para proporcionar (+)-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (47 mg, ejemplo 316), EM: 406,2 (M+H<sup>+</sup>) y (-)-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (39 mg, ejemplo 317). EM: 406,2 (M+H<sup>+</sup>).

10 **Ejemplo 318**

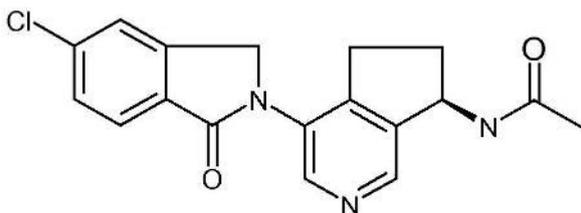
**(-)-N-[(R o S)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida**



15

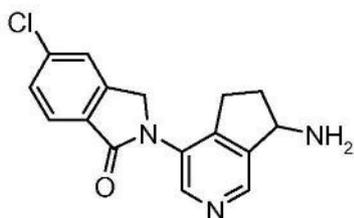
**Ejemplo 319**

**(+)-N-[(R o S)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida**



20

[A] 2-(7-Amino-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

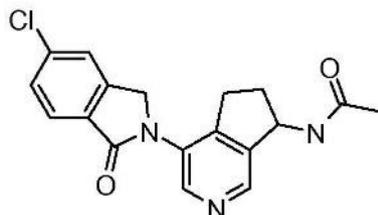


25

En un tubo cerrado de 25 ml se disolvieron 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (801 mg, 4,8 mmol), 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina (intermedio B-18 [C], 937 mg, 4,4 mmol), CuI (200 mg, 1,1 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g, 9,2 mmol) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (0,4 ml, 3,2 mmol) en dioxano (16 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C durante 3 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 125 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 30 al 100 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,02 g, 80 %) como un sólido amarillo claro. EM: 300,2 (M+H<sup>+</sup>).

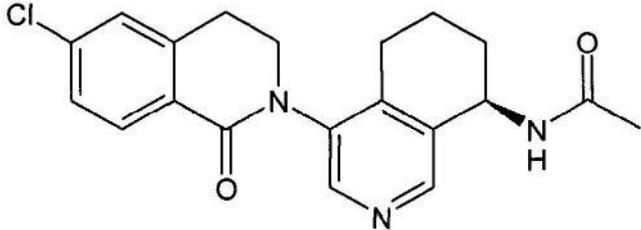
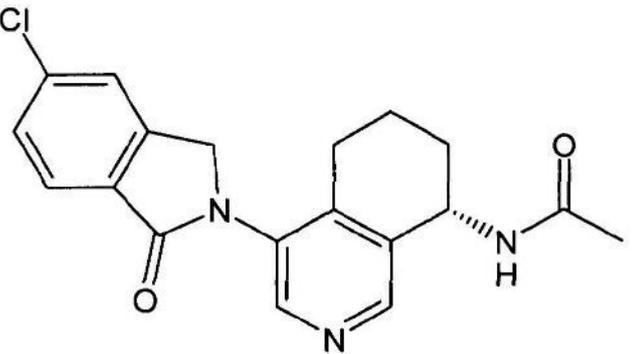
30

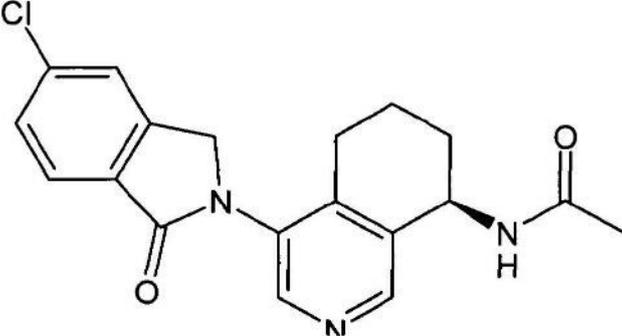
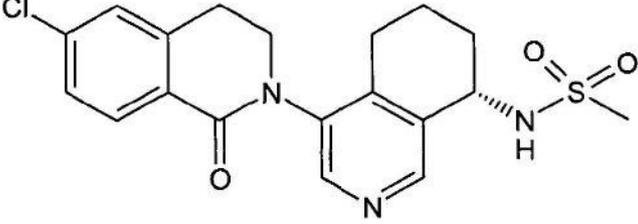
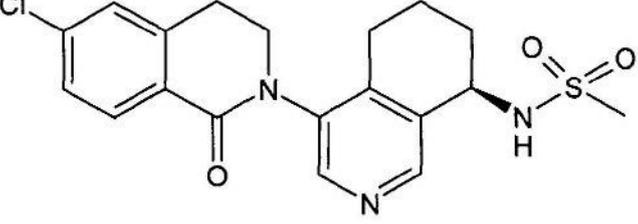
[B] N-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida

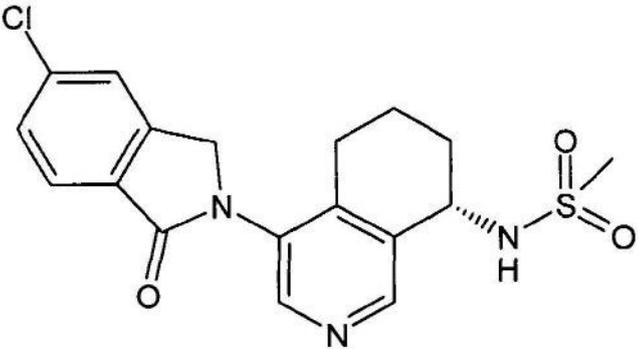
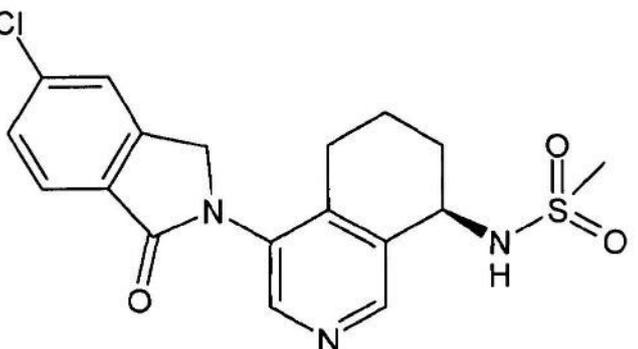


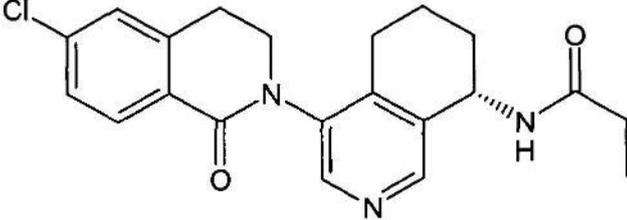
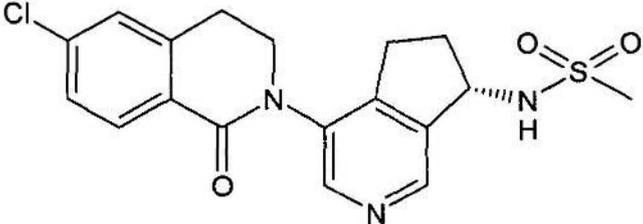
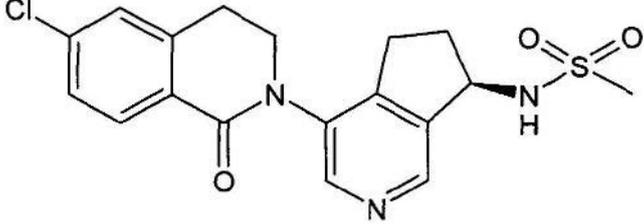
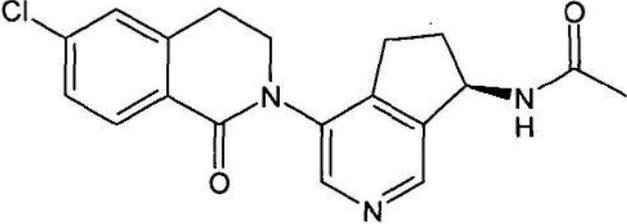
- 5 A una solución en agitación de 2-(7-amino-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (126 mg, 0,42 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,0 ml) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,032 ml, 0,44 mmol) a 0 °C y agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por
- 10 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50 % de EtOAc en heptano para dar una mezcla racémica del compuesto del título (121 mg, 85 %) como un sólido amarillo claro. EM: 342,1 (M+H<sup>+</sup>). Esta mezcla racémica se separó a continuación por HPLC quiral para proporcionar (-)-N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida (33 mg, ejemplo 318), EM: 342,1 (M+H<sup>+</sup>) y (+)-N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida (27 mg, ejemplo 319). EM: 342,1 (M+H<sup>+</sup>).
- 15 Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 10 se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de los ejemplos 316 y 317 o 318 y 319 usando materiales de partida apropiados.

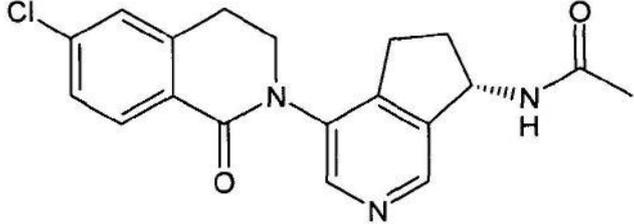
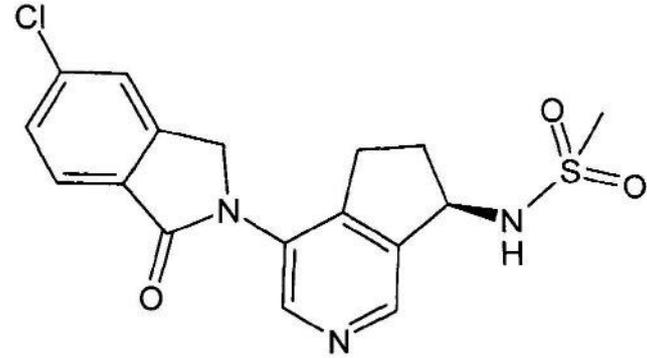
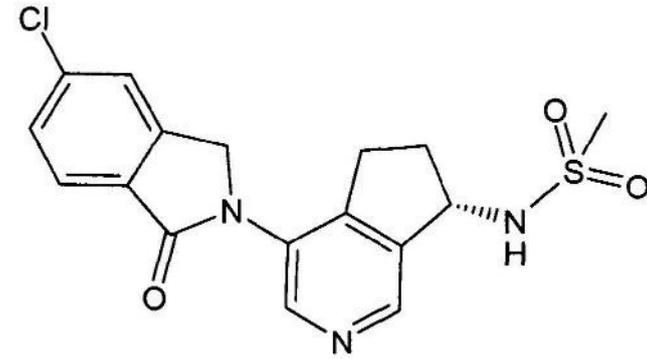
Tabla 10

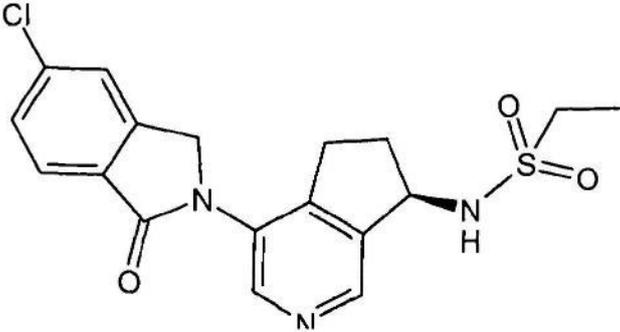
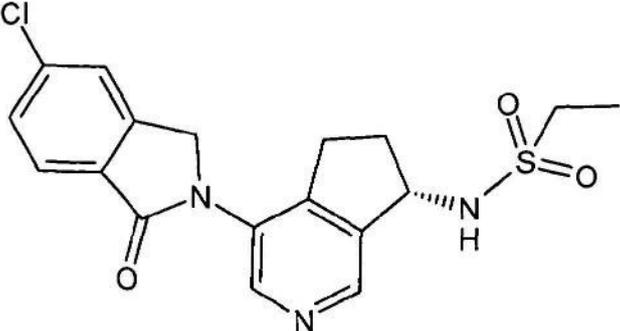
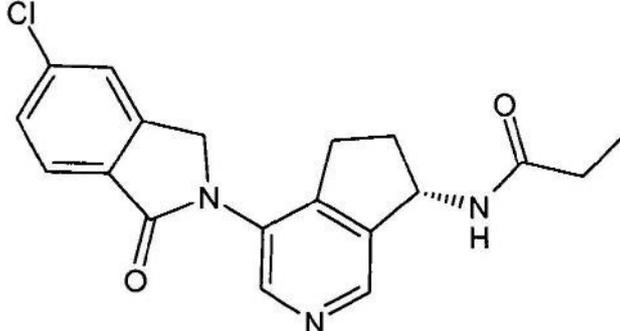
Ei.	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Materiales de partida	Signo de rotación óptica	EM (M+S) <sup>+</sup>
<u>320</u>	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>  <i>N</i> -(( <i>R</i> o <i>S</i> )-6-Cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1 <i>H</i> -[2,4']bisoquinolinil-8'-il)-acetamida		6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina (intermedio B-12 [A])	(+)	
<u>321</u>	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>  <i>N</i> -(( <i>R</i> o <i>S</i> )-6-Cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1 <i>H</i> -[2,4']bisoquinolinil-8'-il)-acetamida		Igual que el ejemplo 320	(-)	
<u>322</u>	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>  <i>N</i> -[( <i>R</i> o <i>S</i> )-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida		5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina (intermedio B-12 [A])	(-)	

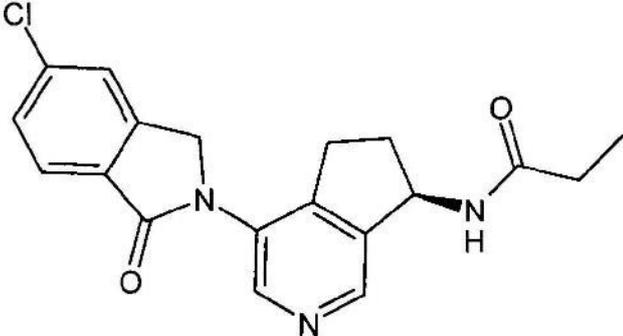
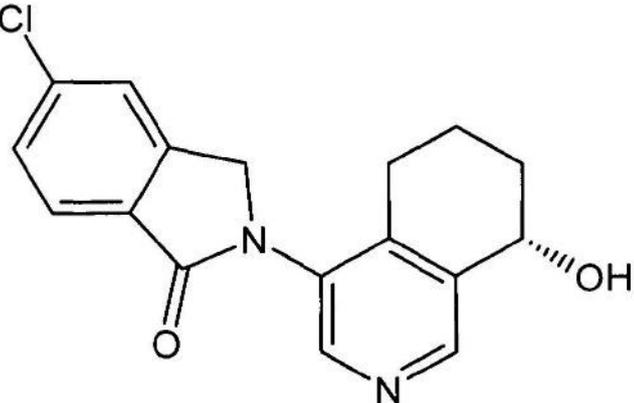
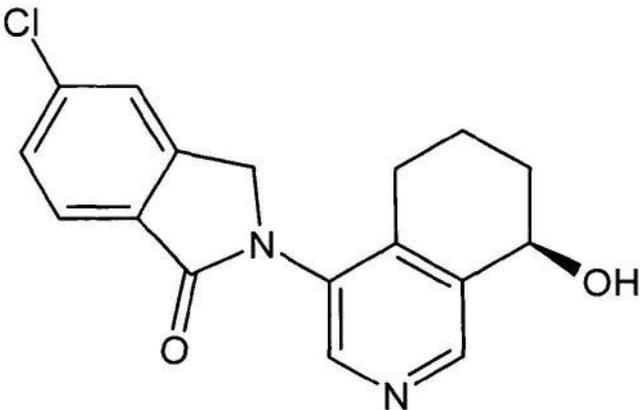
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S)+	Materiales de partida	Signo de rotación óptica
323	<p data-bbox="272 353 922 405"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p>  <p data-bbox="272 824 336 846">356,1</p>	Igual que el ejemplo 322	(+)
324	<p data-bbox="272 855 842 907"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-6-Cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1<i>H</i>-[2,4']bisoquinolinil-8'-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="272 1211 336 1234">406,0</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamina (intermedio B-12 [A])	(-)
325	<p data-bbox="272 1243 842 1294"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-6-Cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1<i>H</i>-[2,4']bisoquinolinil-8'-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="272 1608 336 1630">406,0</p>	Igual que el ejemplo 324	(+)

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S)+	Materiales de partida	Signo de rotación óptica
326	<p data-bbox="272 353 922 405"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida</p> 	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamina (intermedio B-12 [A])	(-)
327	<p data-bbox="272 862 922 913"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida</p> 	Igual que el ejemplo 326	(+)
328	<p data-bbox="272 1370 842 1422"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-6-Cloro-1-oxo-3,4,5,6',7',8'-hexahidro-1<i>H</i>-[2,4']bisoquinolinil-8'-il]-propionamida</p> 	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamina (intermedio B-12 [A])	(+)

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S)+	Materiales de partida	Signo de rotación óptica
329	<p data-bbox="272 353 842 405"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-6-Cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1<i>H</i>-[2,4']bisoquinolinil-8'-il]-propionamida</p>  <p data-bbox="272 685 336 707">384,1</p>	Igual que el ejemplo 328	(-)
330	<p data-bbox="272 716 951 768"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="272 1066 336 1088">392,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -[2]pirindin-7-ilamina (intermedio B-18 [C])	(-)
331	<p data-bbox="272 1102 951 1153"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="272 1424 336 1447">392,1</p>	Igual que el ejemplo 330	(+)
332	<p data-bbox="272 1451 951 1503"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-acetamida</p>  <p data-bbox="272 1821 336 1843">356,1</p>	6-Cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (intermedio A-2) y 4-bromo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -[2]pirindin-7-ilamina (intermedio B-18 [C])	(+)

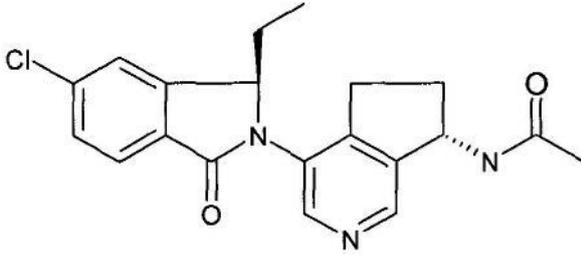
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S)+	Materiales de partida	Signo de rotación óptica
333	<p data-bbox="272 353 951 405"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-(6-Cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1<i>H</i>-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-acetamida</p>  <p data-bbox="272 723 336 748">356,1</p>	Igual que el ejemplo 332	(-)
334	<p data-bbox="272 757 959 808"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="272 1238 336 1263">378,1</p>	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -[2]pirindin-7-ilamina (intermedio B-18 [C])	(+)
335	<p data-bbox="272 1276 959 1328"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="272 1760 336 1785">378,1</p>	Igual que el ejemplo 334	(-)

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S)+	Materiales de partida	Signo de rotación óptica
336	<p data-bbox="272 353 975 405">[(R o S)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido etanosulfónico</p>  <p data-bbox="272 819 336 842">392,1</p>	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina (intermedio B-18 [C])	(+)
337	<p data-bbox="272 855 975 907">[(R o S)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido etanosulfónico</p>  <p data-bbox="272 1339 336 1361">392,1</p>	Igual que el ejemplo 336	(-)
338	<p data-bbox="272 1366 975 1417">N-[(R o S)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida</p>  <p data-bbox="272 1827 336 1850">356,2</p>	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina (intermedio B-18 [C])	(-)

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S)+	Materiales de partida	Signo de rotación óptica
339	<p data-bbox="272 353 959 405">N-[(R o S)-4-(5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il]-propionamida</p> 	Igual que el ejemplo 338	(+)
340	<p data-bbox="272 851 938 902">5-Cloro-2-((S)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p> 	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ol (intermedio B-11)	(-)
341	<p data-bbox="272 1415 938 1467">5-Cloro-2-((R)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p> 	5-Cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-ol (intermedio B-11)	(+)

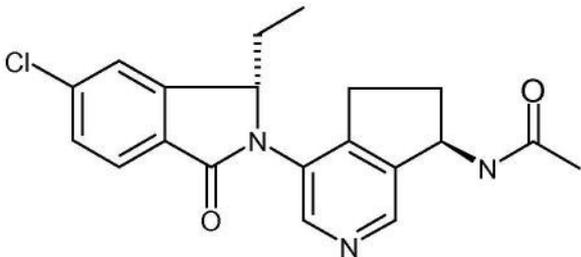
**Ejemplo 342**

(+)-N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida



5 **Ejemplo 343**

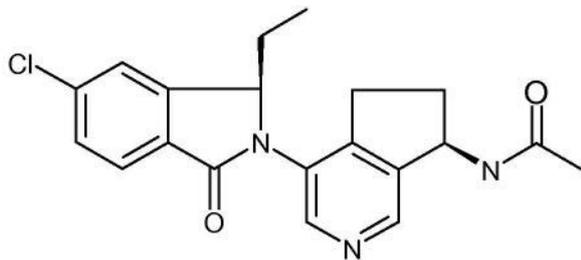
(-)-N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida



10

**Ejemplo 344**

(+)-N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida

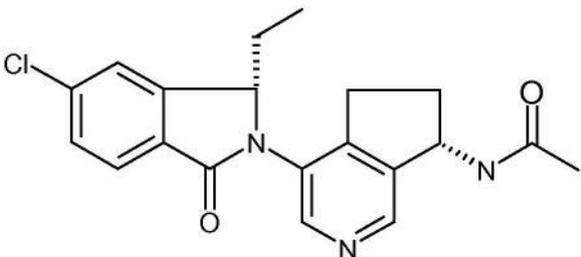


15

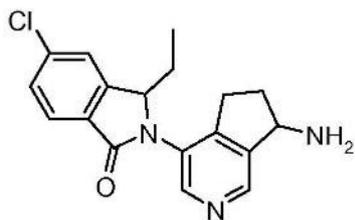
**Ejemplo 345**

(-)-N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida

20

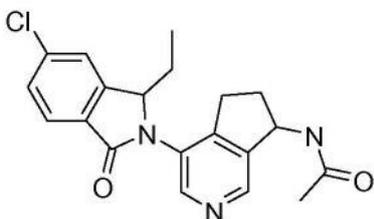


[A] 2-(7-Amino-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Se disolvió una mezcla de 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-1, 390 mg, 2 mmol), 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina (intermedio B-18 [C], 318 mg, 1,5 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (45 mg, 0,4 mmol) y CsCO<sub>3</sub> (750 mg, 4 mmol) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 140 °C durante 12 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente y filtrarla a través de una almohadilla de gel de sílice (0,5 - 1 cm), y se lavó con éter dietílico. Se concentró a vacío el filtrado combinado para dar un producto bruto que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación. EM: 328,1 (M+H<sup>+</sup>).

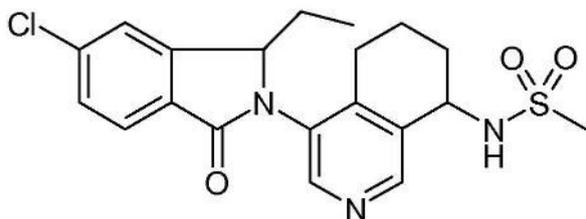
10 **[B] N-[4-(5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida**



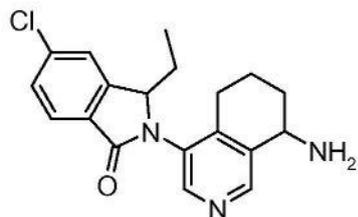
A una solución de 2-(7-amino-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-4-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (490 mg, 1,5 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (3 mmol) y cloruro de acetilo (156 mg, 2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de verterla en HCl 1 N en dioxano (15 ml) y lavarla con EtOAc (15 ml x 2). Después de decantar la fase orgánica, la fase acuosa se ajustó a pH >8 con solución ac. sat. de bicarbonato de sodio. Después de la extracción con EtOAc (20 ml x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto deseado (228 mg, 62 %) como una mezcla de cuatro diastereómeros, que se sometió a separación por SFC (Cl 250 mm x 50 mm, 5 um, fase móvil A: CO<sub>2</sub> supercrítico, B: IPA (NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,05 %), A: B = 60:40 a 140 ml/min) para dar (+)-N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida (31 mg, ejemplo 342), EM: 370,1 (M+H<sup>+</sup>), (-)-N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida (35 mg, ejemplo 343), EM: 370,1 (M+H<sup>+</sup>), (+)-N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida (39 mg, ejemplo 344) EM: 370,1 (M+H<sup>+</sup>) y (-)-N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida (34 mg, ejemplo 345), EM: 370,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 346**

30 **N-[4-(5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida**

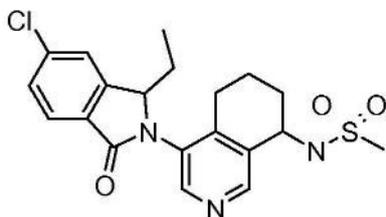


35 **[A] 2-(8-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



5 Se disolvió una mezcla de 5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-1, 390 mg, 2 mmol), 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio B-12 [A], 339 mg, 1,5 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (45 mg, 0,4 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750 mg, 4 mmol) en dioxano (10 ml) y se calentó a 140 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (0,5 - 1 cm) y se enjuagó con éter dietílico. Se concentró a vacío el filtrado combinado para dar un producto bruto que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 342,1 (M+H<sup>+</sup>)

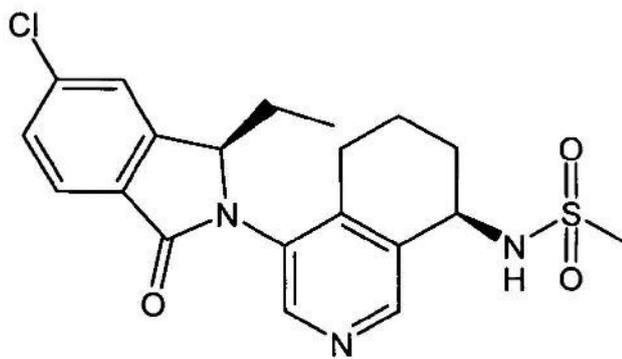
10 [B] N-[4-(5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida

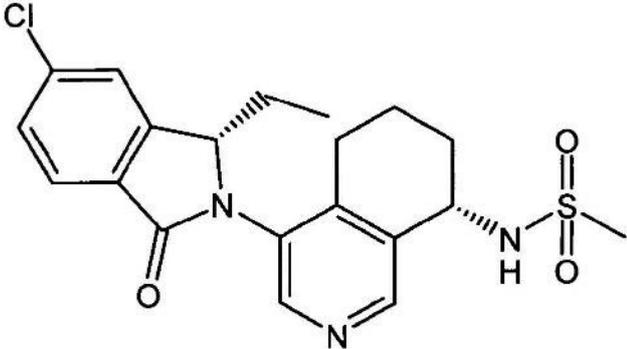
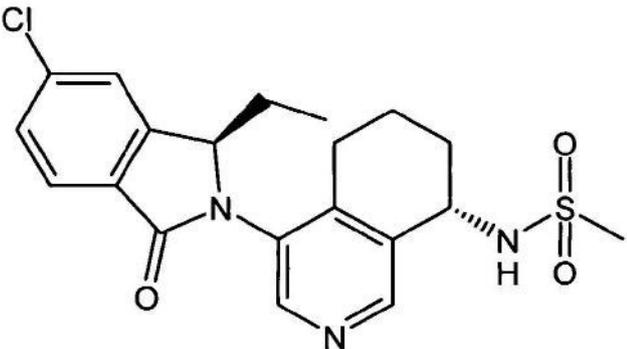
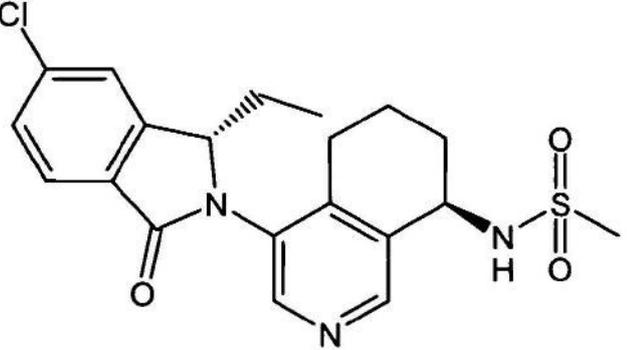


15 A una solución de 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (511,5 mg, 1,5 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (3 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (228 mg, 2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de verterla en HCl 1 N en dioxano (15 ml) y lavarla con EtOAc (15 ml x 2). Después de decantar la fase orgánica, la fase acuosa se basificó a pH >8 con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Después de la extracción con EtOAc (20 ml, 2x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (228 mg, 62 %) como una mezcla de cuatro diastereómeros. EM: 420,1 (M+H<sup>+</sup>).

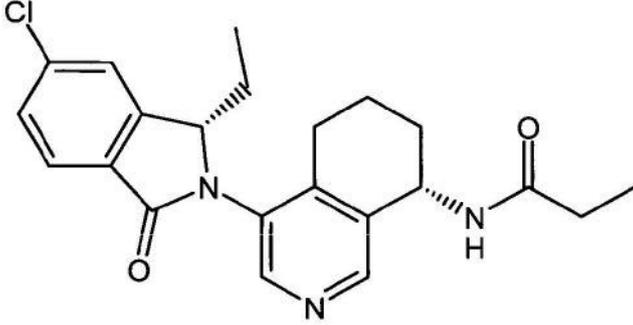
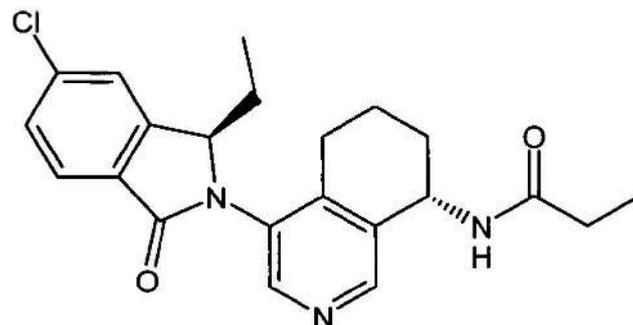
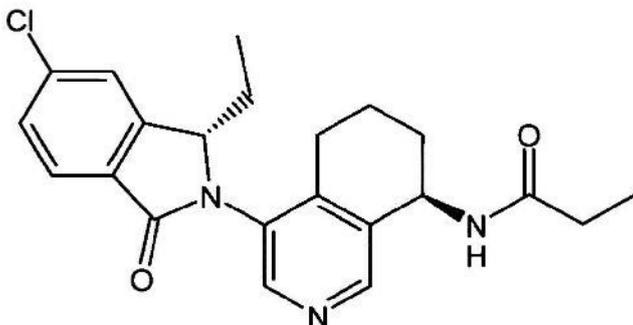
25 Esta mezcla de diastereómeros se sometió a continuación a separación por SFC (CI 250 mm x 50 mm, 5 μm, fase móvil A: CO<sub>2</sub> supercrítico, B: IPA (NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O al 0,05 %), A: B = 60:40 a 140 ml/min) para dar cuatro diastereómeros individuales (ejemplos 347, 348, 349 y 350). EM: 420,1 (M+H<sup>+</sup>).

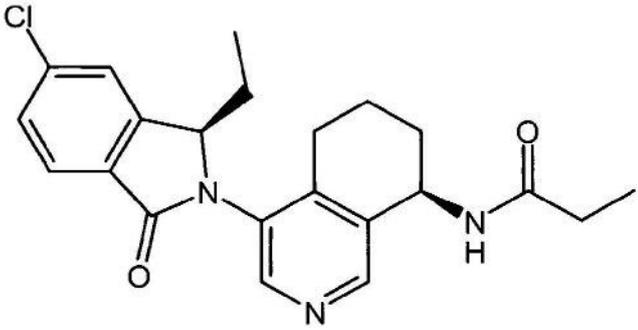
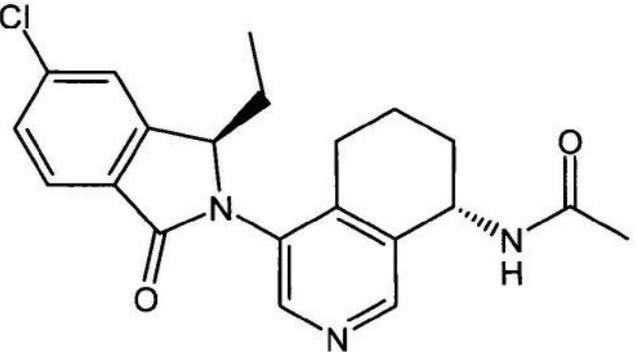
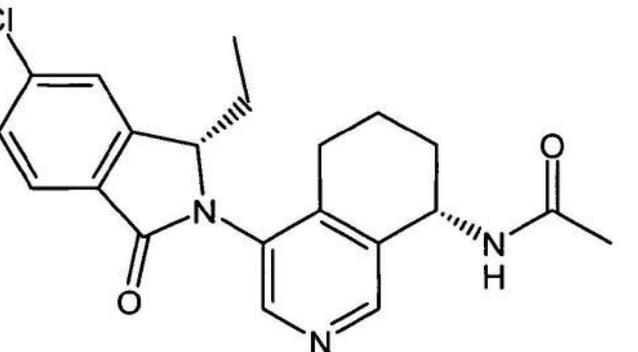
<u>Ei.</u>	Nombre del compuesto	Estructura del compuesto	Signo de rotación óptica	EM (M+S) <sup>+</sup>
------------	----------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------

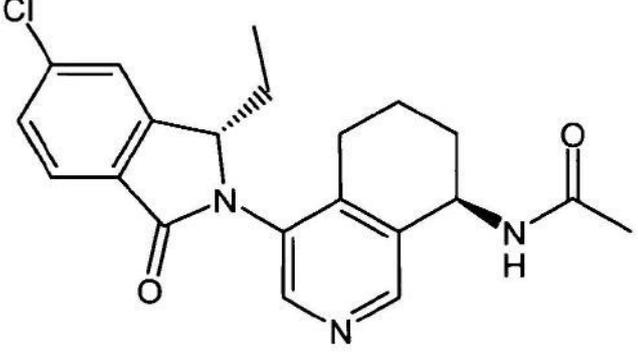
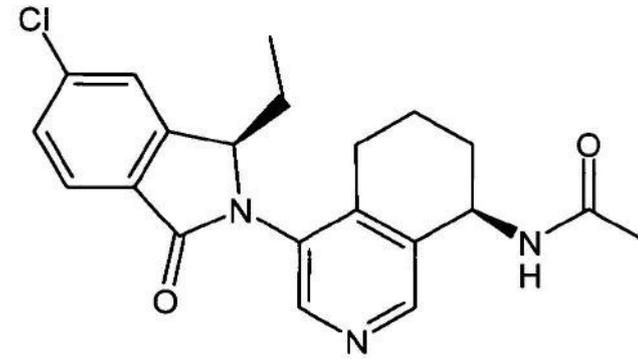
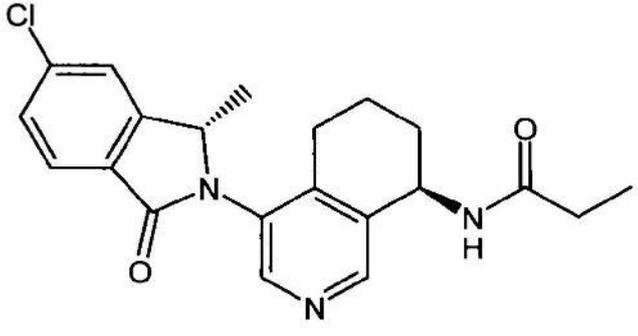
<u>Ei.</u>	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
<u>347</u>	N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida 	(+)
	420,1	

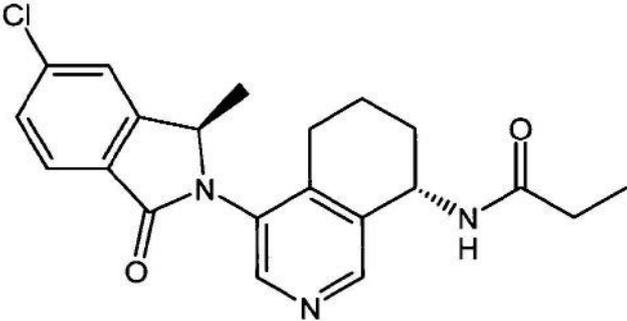
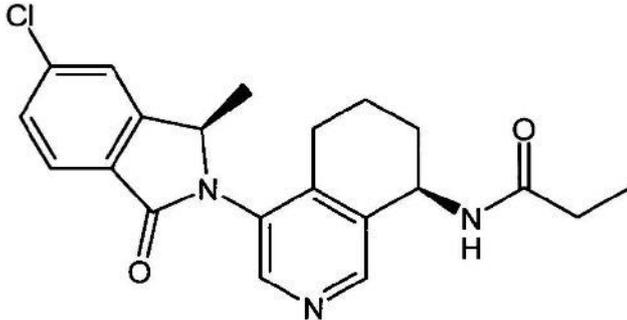
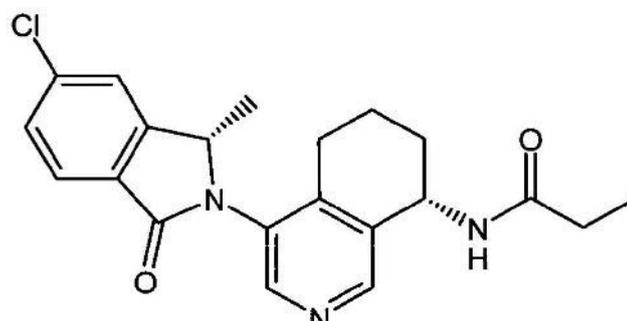
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
348	<p data-bbox="325 349 1118 405"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-((<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="325 842 384 869">420,1</p>	(-)
349	<p data-bbox="325 873 1118 929"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-((<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="325 1364 384 1391">420,1</p>	(+)
350	<p data-bbox="325 1397 1118 1453"><i>N</i>-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-((<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="325 1888 384 1915">420,1</p>	(-)

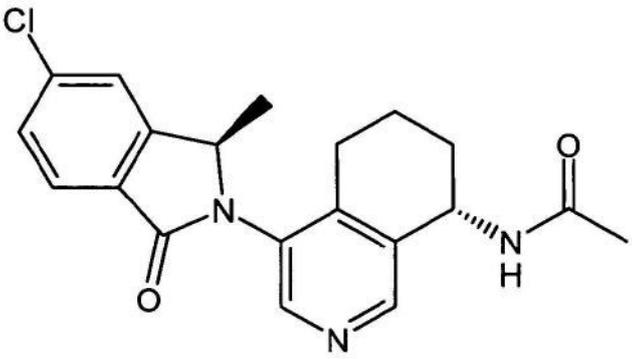
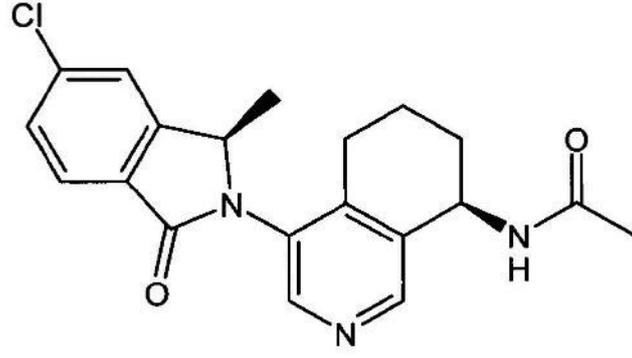
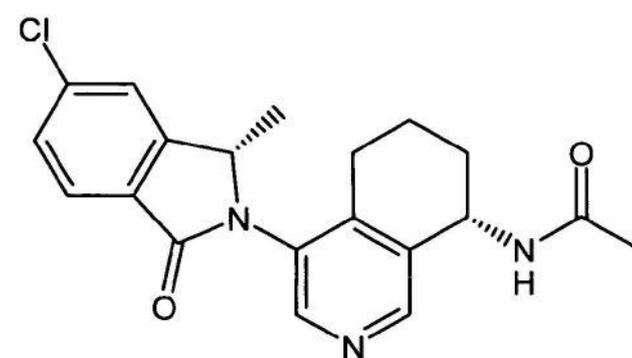
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 11 se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de los ejemplos 342, 343, 344 y 345 o los ejemplos 347, 348, 349 y 350 usando materiales de partida apropiados.

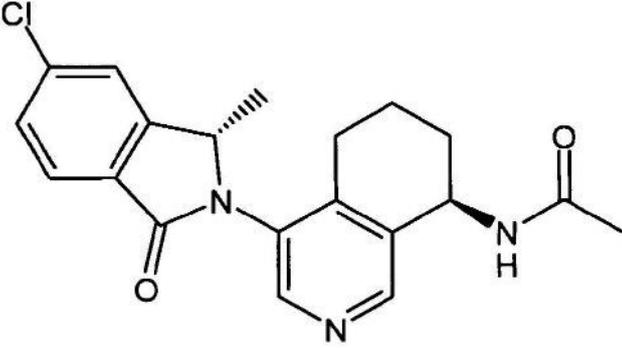
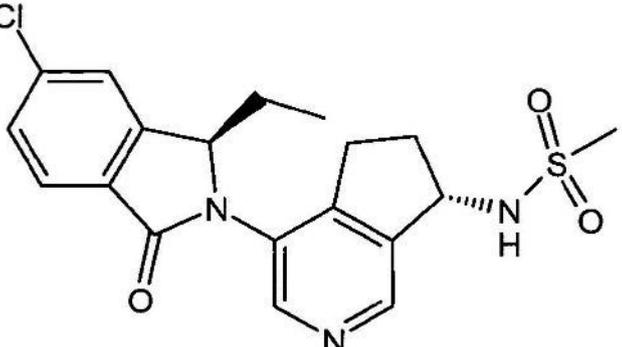
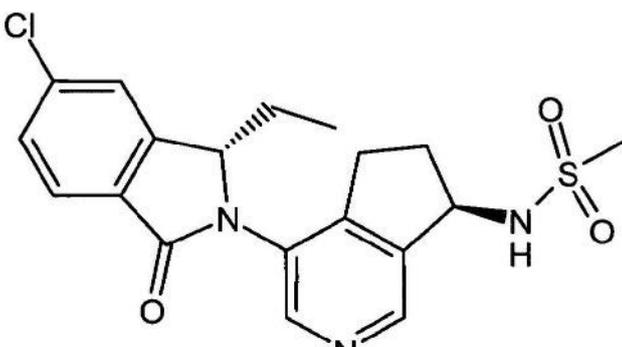
Ei.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
<u>351</u>	<p>N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p> 	ND
<u>352</u>	<p>N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p> 	ND
<u>353</u>	<p>N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p> 	ND

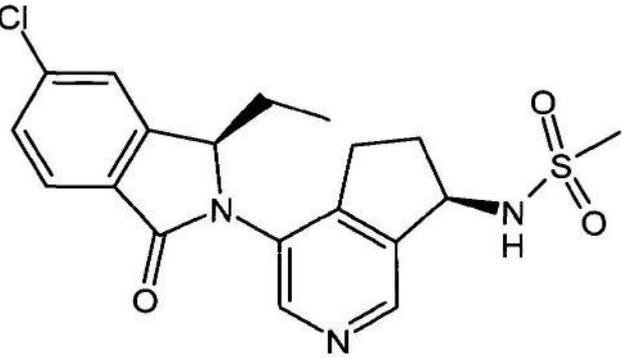
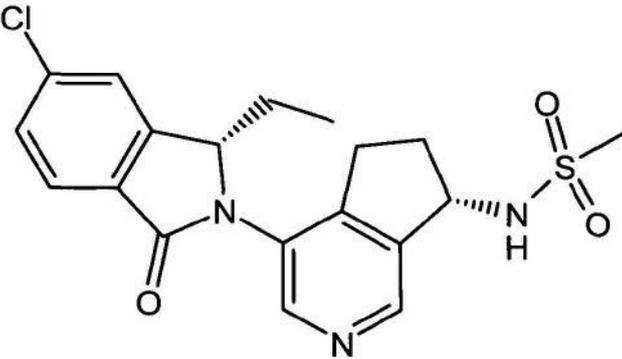
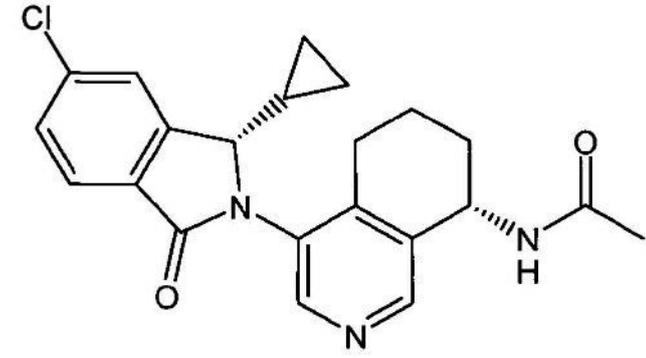
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
354	<p data-bbox="284 421 1209 474">N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p> 	ND
355	<p data-bbox="284 925 1209 978">N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p> 	(-)
356	<p data-bbox="284 1429 1209 1482">N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p> 	(-)

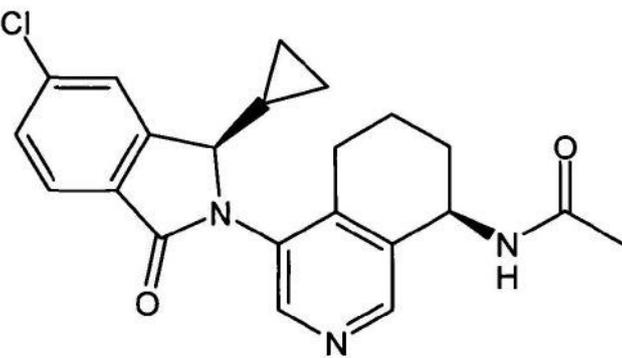
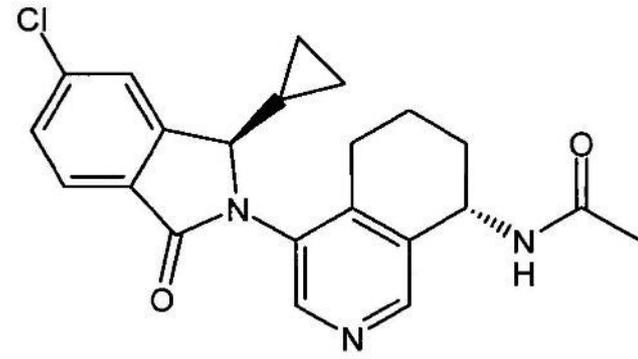
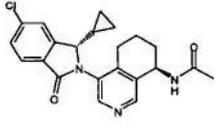
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
357	<p data-bbox="284 421 1209 481">N-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-((<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p> 	(+)
358	<p data-bbox="284 949 1209 1010">N-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-((<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p> 	(+)
359	<p data-bbox="284 1469 1209 1529">N-[(<i>R</i> o <i>S</i>)-4-((<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p> 	(+)

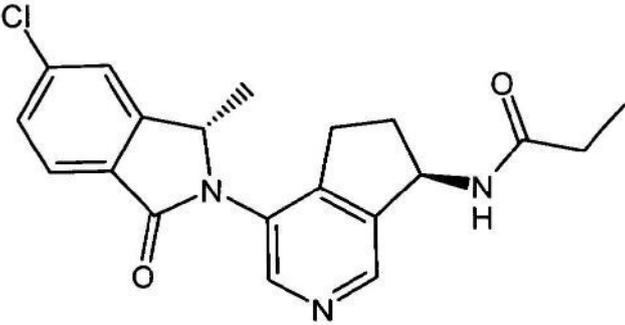
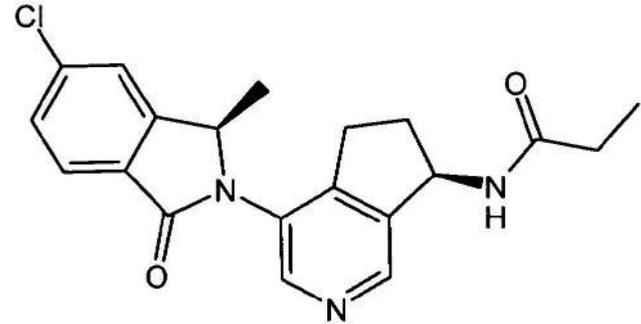
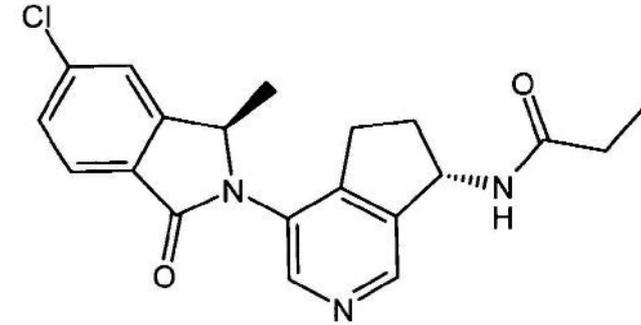
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
<u>360</u>	<p data-bbox="284 421 1211 477"><i>N</i>-[<i>(R</i> o <i>S)</i>]-4-([<i>(R</i> o <i>S)</i>]-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p>  <p data-bbox="284 864 347 891">384,3</p>	(-)
<u>361</u>	<p data-bbox="284 891 1211 947"><i>N</i>-[<i>(R</i> o <i>S)</i>]-4-([<i>(R</i> o <i>S)</i>]-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p>  <p data-bbox="284 1335 347 1361">384,3</p>	(+)
<u>362</u>	<p data-bbox="284 1361 1211 1417"><i>N</i>-[<i>(R</i> o <i>S)</i>]-4-([<i>(R</i> o <i>S)</i>]-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-propionamida</p>  <p data-bbox="284 1839 347 1865">384,3</p>	(-)

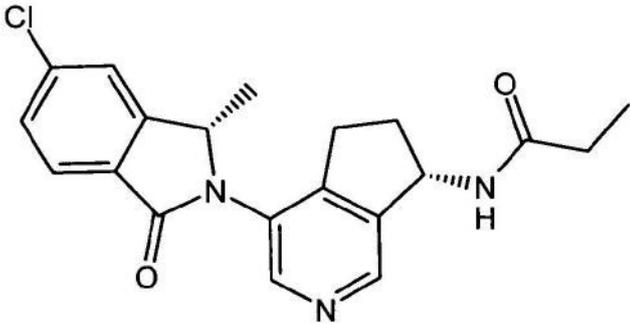
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
363	<p data-bbox="284 421 1209 474">N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p> 	(-)
364	<p data-bbox="284 949 1209 1003">N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p> 	(+)
365	<p data-bbox="284 1478 1209 1532">N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p> 	(-)

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
366	<p data-bbox="284 421 1209 477">N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p>  <p data-bbox="284 902 347 925">370,2</p>	(+)
367	<p data-bbox="284 931 1157 987">N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="284 1424 347 1447">406,1</p>	(+)
368	<p data-bbox="284 1442 1157 1498">N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="284 1935 347 1957">406,1</p>	(-)

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
369	<p data-bbox="284 421 1157 474"><i>N</i>-[<i>(R</i> o <i>S)</i>]-4-[(<i>R</i> o <i>S)</i>]-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida</p> 	(+)
370	<p data-bbox="284 949 1157 1003"><i>N</i>-[<i>(R</i> o <i>S)</i>]-4-[(<i>R</i> o <i>S)</i>]-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida</p> 	(-)
371	<p data-bbox="284 1478 1157 1532"><i>N</i>-[<i>(R</i> o <i>S)</i>]-4-[(<i>R</i> o <i>S)</i>]-5-Cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p> 	(-)

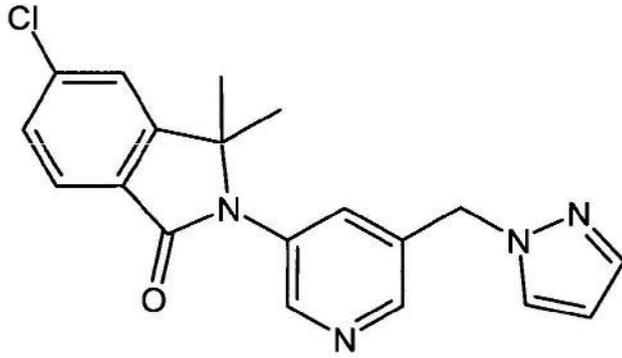
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
372	<p>N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p>  <p>396,1</p>	(+)
373	<p>N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p>  <p>396,1</p>	(+) (-)
374	<p>N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida</p>  <p>396,1</p>	(-)

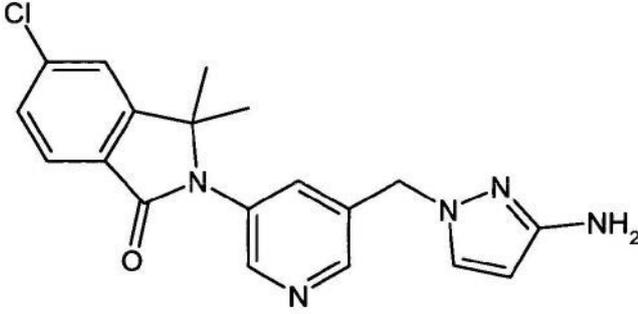
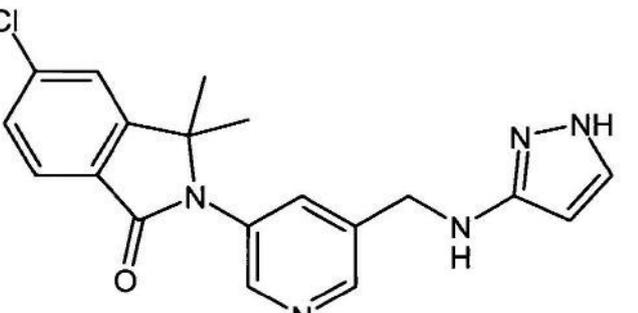
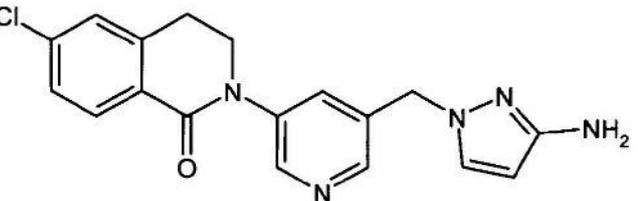
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
375	<p data-bbox="284 421 1209 477"><i>N</i>-[<i>(R</i> o <i>S)</i>]-4-((<i>R</i> o <i>S)</i>)-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-propionamida</p>  <p data-bbox="284 880 347 902">370,1</p>	(-)
376	<p data-bbox="284 909 1209 965"><i>N</i>-[<i>(R</i> o <i>S)</i>]-4-((<i>R</i> o <i>S)</i>)-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-propionamida</p>  <p data-bbox="284 1368 347 1391">370,1</p>	(+)
377	<p data-bbox="284 1397 1209 1453"><i>N</i>-[<i>(R</i> o <i>S)</i>]-4-((<i>R</i> o <i>S)</i>)-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[2]pirindin-7-il]-propionamida</p>  <p data-bbox="284 1895 347 1917">370,1</p>	(+)

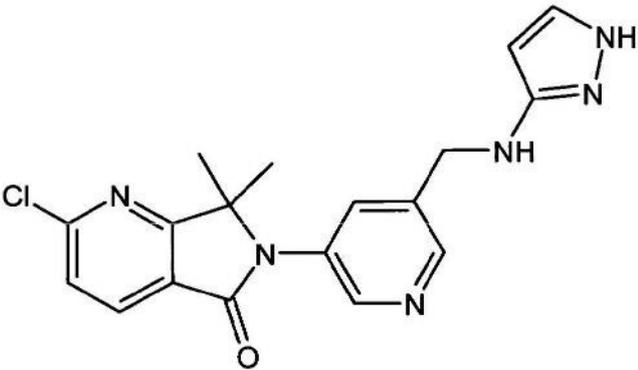
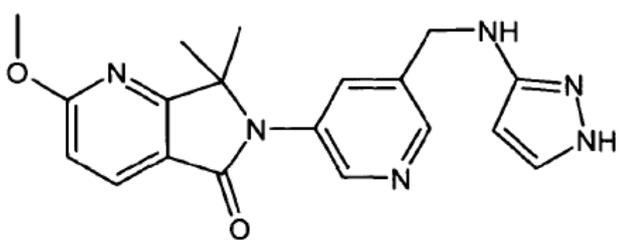
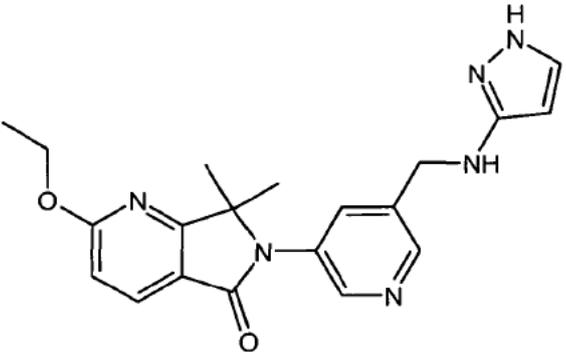
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+S) <sup>+</sup>	Signo de rotación óptica
378	<p data-bbox="284 421 1214 477">N-[(R o S)-4-((R o S)-5-Cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida</p>  <p data-bbox="284 862 343 887">370,1</p>	(-)

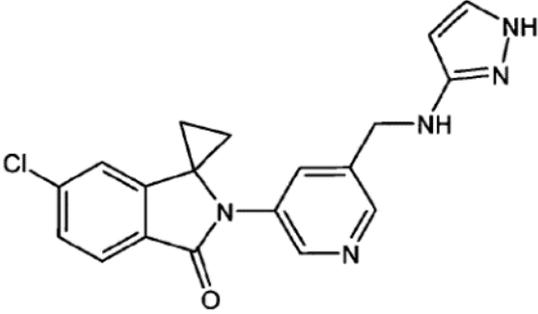
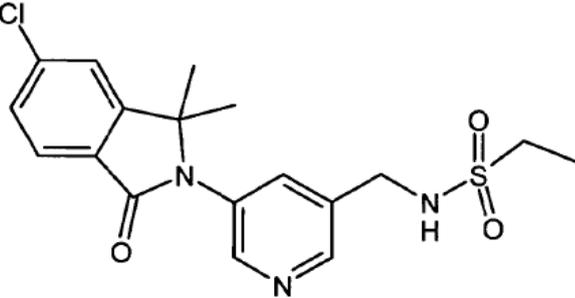
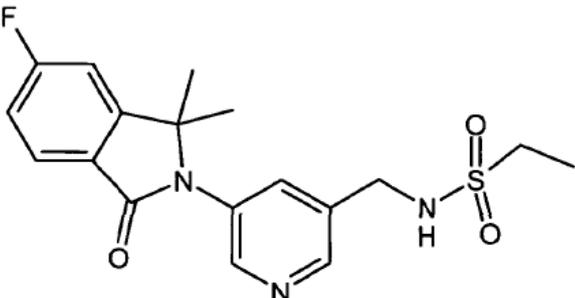
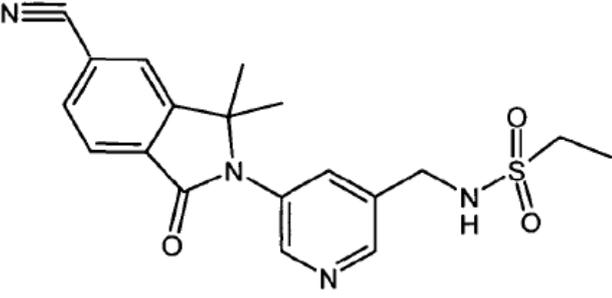
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 12 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 140, usando los materiales de partida apropiados.

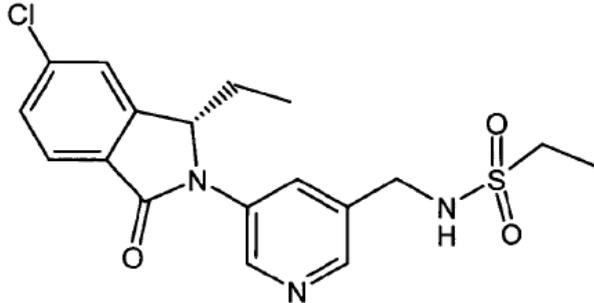
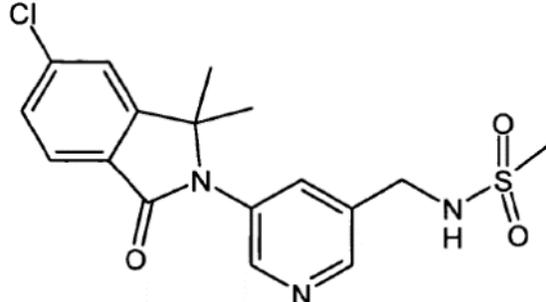
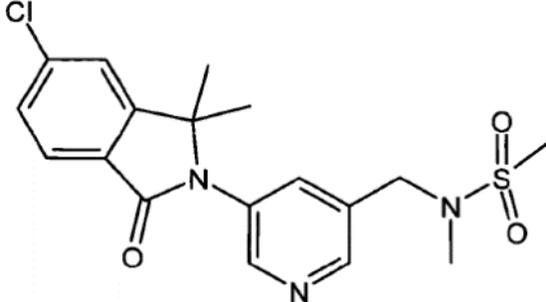
5 **Tabla 12**

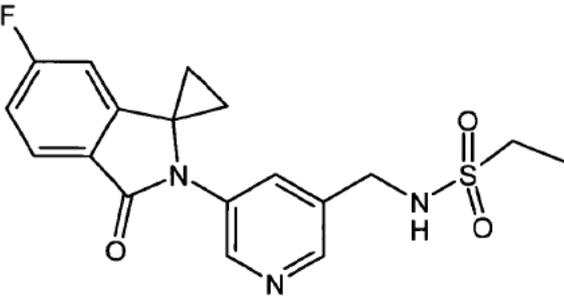
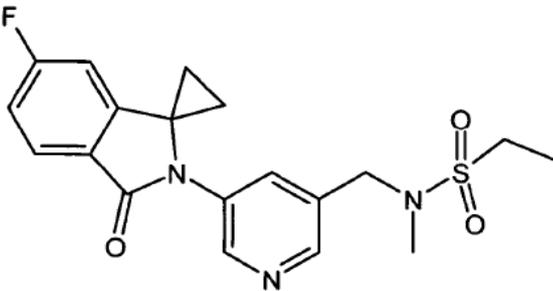
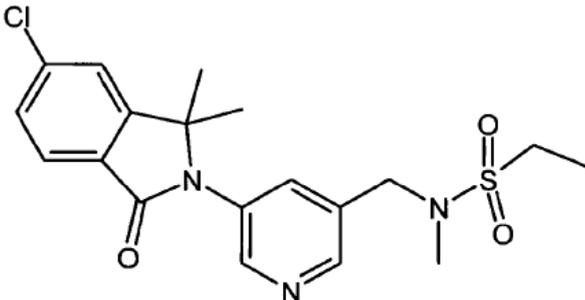
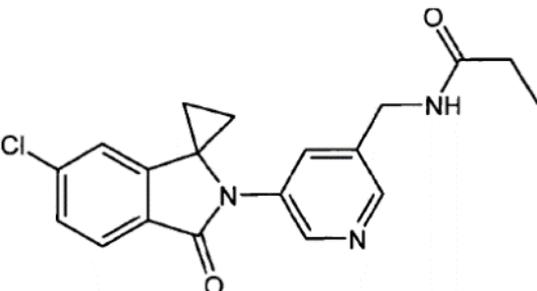
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
379	<p data-bbox="284 1144 1075 1200">5-Cloro-3,3-dimetil-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p data-bbox="284 1646 343 1671">353,1</p>	5-cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y 1H-pirazol
380	2-[5-(3-Amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y 3-aminopirazol

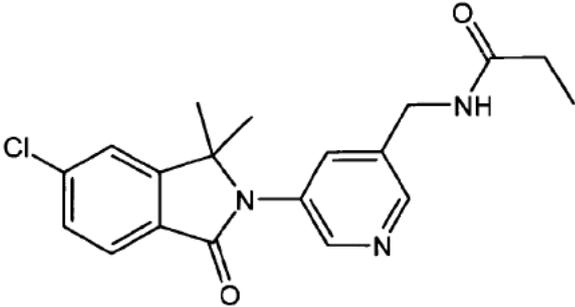
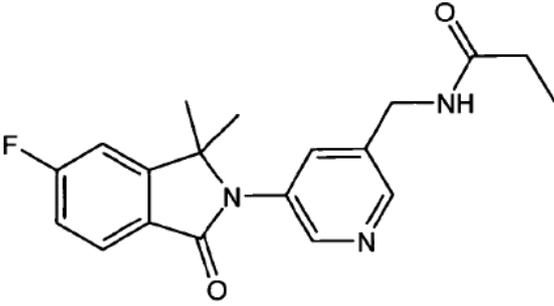
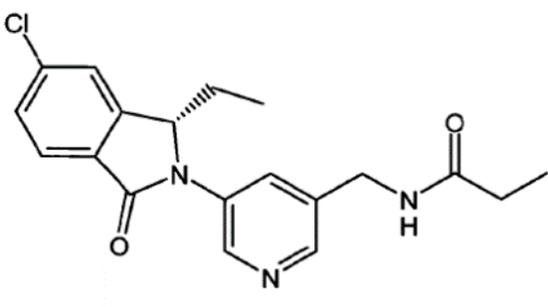
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>368,2</p>	
<u>381</u>	<p>5-Cloro-2-(5-(3-amino-1H-pirazol-3-ilamino)-metil)-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>368,2</p>	<p>5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y 3-aminopirazol</p>
<u>382</u>	<p>2-[5-(3-Amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>  <p>354,0</p>	<p>6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (ejemplo 140 [A]) y 3-aminopirazol</p>
<u>383</u>	<p>2-Cloro-7,7-dimetil-6-[5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona</p>	<p>2-Cloro-6-(5-clorometil-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-16-1) y 3-aminopirazol</p>

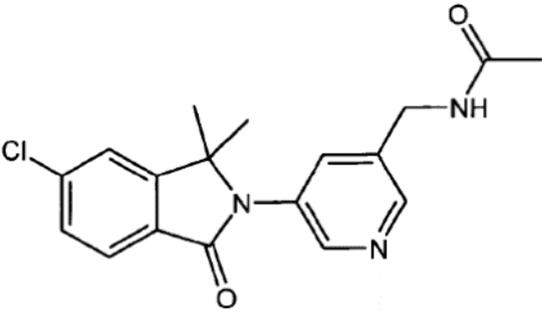
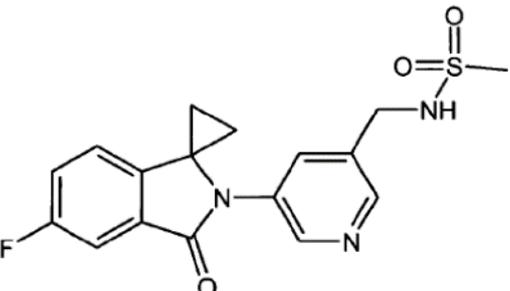
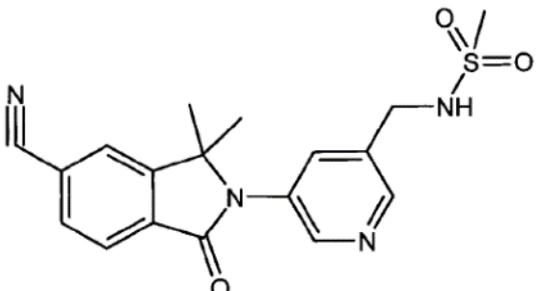
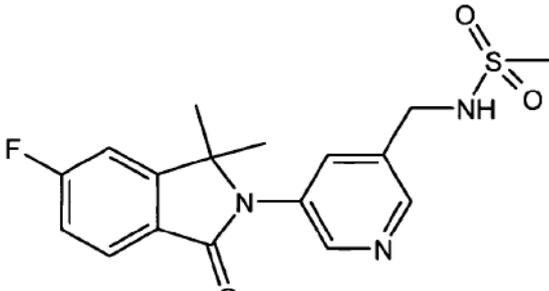
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>369,1</p>	
<u>384</u>	<p>2-Metoxi-7,7-dimetil-6-{5-[(1<i>H</i>-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona</p>  <p>365,2</p>	<p>6-(5-Clorometil-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-17-1) y 3-aminopirazol</p>
<u>385</u>	<p>2-Etoxi-7,7-dimetil-6-{5-[(1<i>H</i>-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona</p>  <p>379,2</p>	<p>6-(5-Clorometil-piridin-3-il)-2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio A-18-1) y 3-aminopirazol</p>
<u>386</u>	<p>6'-Cloro-2'-(5-[(1<i>H</i>-pirazol-3-ilamino)metil]piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'<i>H</i>)-ona</p>	<p>6'-Cloro-2'-(5-(clorometil)piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (intermedio A-22-1) y 3-aminopirazol</p>

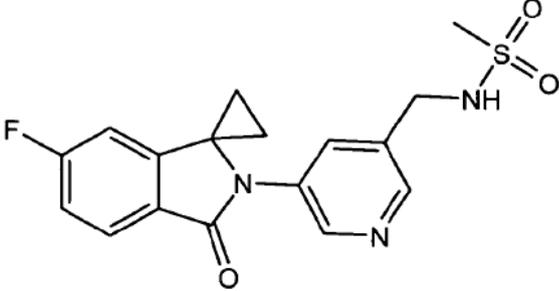
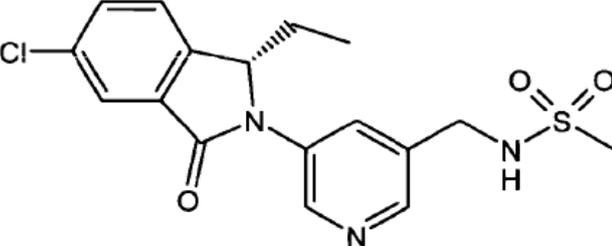
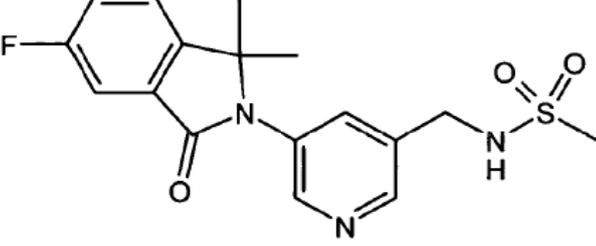
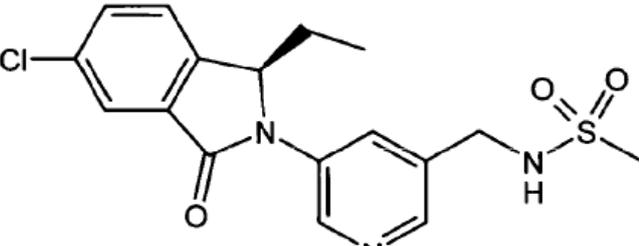
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>366,2</p>	
<u>387</u>	<p>[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico</p>  <p>394,1</p>	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y amida del ácido etanosulfónico
<u>388</u>	<p>[5-(6-Fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico</p>  <p>378,1</p>	2-(5-Clorometil-piridin-3-il)-5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-19-1) y amida del ácido etanosulfónico
<u>389</u>	<p>[5-(6-Ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico</p> 	2-(5-Clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (intermedio A-21-1) y amida del ácido etanosulfónico

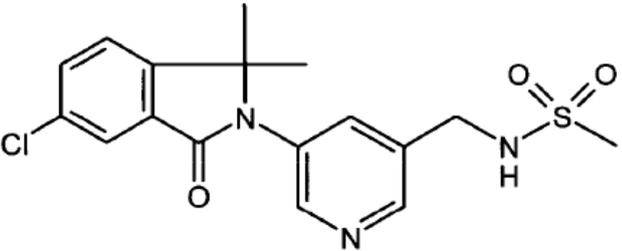
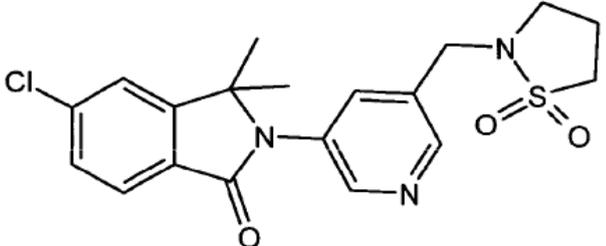
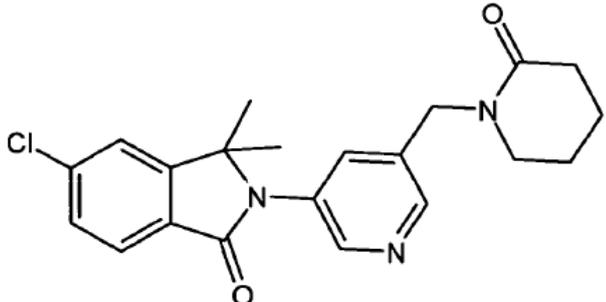
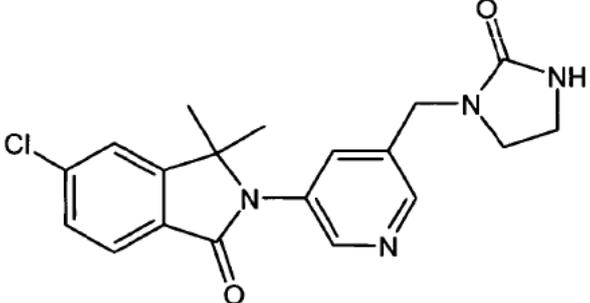
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	385,1	
<u>390</u>	<p data-bbox="323 506 1018 562">[5-((<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico</p>  <p data-bbox="323 927 384 954">394,1</p>	<p data-bbox="1098 506 1406 640">(<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-3) y amida del ácido etanosulfónico</p>
<u>391</u>	<p data-bbox="323 958 1018 1014"><i>N</i>-[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="323 1379 384 1406">380,1</p>	<p data-bbox="1098 958 1426 1070">5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y metanosulfonamida</p>
<u>392</u>	<p data-bbox="323 1417 1018 1473"><i>N</i>-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-<i>N</i>-metil-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="323 1839 384 1865">394,1</p>	<p data-bbox="1098 1417 1426 1552">5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y amida del ácido <i>N</i>-metil-metanosulfónico</p>
<u>393</u>	<p data-bbox="323 1877 1018 1933"><i>N</i>-{[5-(6'-Fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'<i>H</i>)-il]piridin-3-il]metil}etanosulfonamida</p>	<p data-bbox="1098 1877 1406 2011">2'-(5-(Clorometil)piridin-3-il)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (intermedio A-23-1) y etanosulfonamida</p>

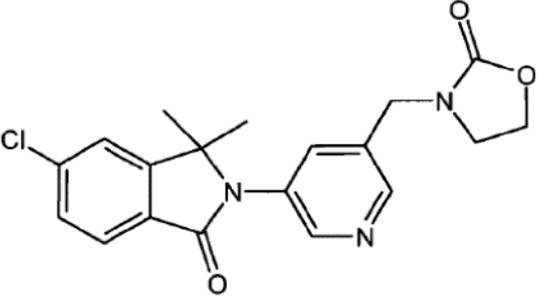
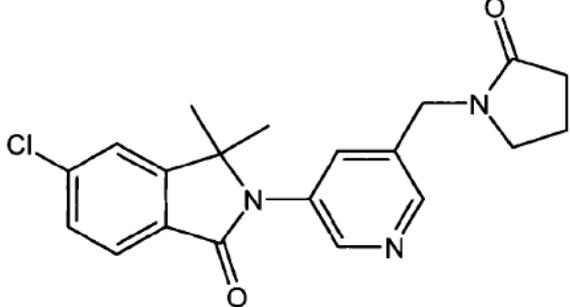
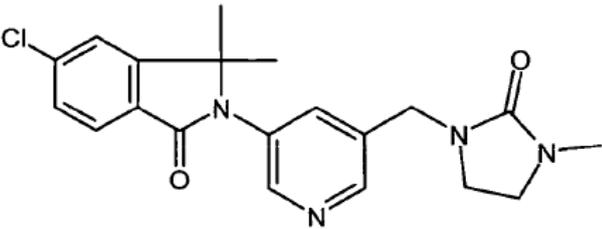
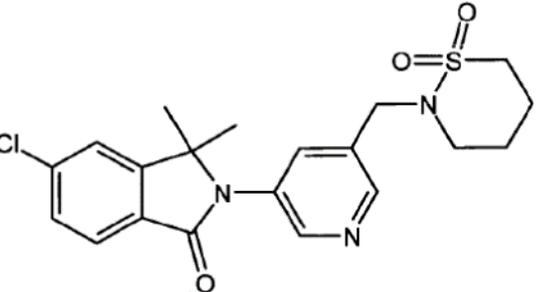
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>376,1</p>	
394	<p><i>N</i>-{[5-(6'-Fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'<i>H</i>)-il]piridin-3-il)metil]-<i>N</i>-metiletanosulfonamida</p>  <p>390,1</p>	2'-(5-(Clorometil)piridin-3-il)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (intermedio A-23-1) y metilamida del ácido etanosulfónico
395	<p>[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido etanosulfónico</p>  <p>408,1</p>	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y metilamida del ácido etanosulfónico
396	<p><i>N</i>-{[5-(6'-Cloro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'<i>H</i>)-il]piridin-3-il)metil}propanamida</p> 	6'-Cloro-2'-(5-(clorometil)piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (intermedio A-22-1) y propionamida

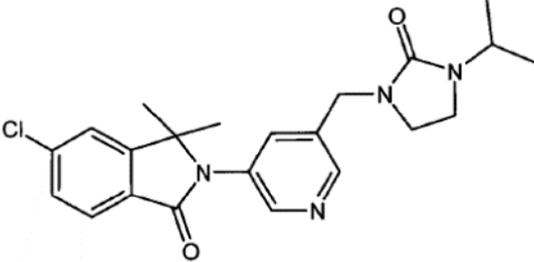
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	356,1	
<u>397</u>	<p data-bbox="320 506 1018 562"><i>N</i>-[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida</p>  <p data-bbox="320 927 384 954">358,1</p>	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y propionamida
<u>398</u>	<p data-bbox="320 960 1027 1016"><i>N</i>-[5-(6-Fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida</p>  <p data-bbox="320 1382 384 1408">342,1</p>	2-(5-Clorometil-piridin-3-il)-5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-19-1) y propionamida
<u>399</u>	<p data-bbox="320 1415 1043 1471"><i>N</i>-[5-((<i>R</i> o <i>S</i>)-5-Cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida</p>  <p data-bbox="320 1836 384 1863">358,1</p>	(R o S)-5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-13-3) y propionamida
<u>400</u>	<p data-bbox="320 1870 1018 1926"><i>N</i>-[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida</p>	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y acetamida

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
	 <p>344,1</p>	
<u>401</u>	<p><i>N</i>-[5-(5'-Fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'<i>H</i>)-il)piridin-3-il]metil]metanosulfonamida</p>  <p>362,1</p>	<p>2'-(5-(Clorometil)piridin-3-il)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (intermedio A-24-1) y metanosulfonamida</p>
<u>402</u>	<p><i>N</i>-[5-(6-Ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida</p>  <p>371,1</p>	<p>2-(5-(Clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-1-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-isoindol-5-carbonitrilo (intermedio A-21-1) y metanosulfonamida</p>
<u>403</u>	<p><i>N</i>-[5-(6-Fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida</p>  <p>364,4</p>	<p>2-(5-(Clorometil-piridin-3-il)-5-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-19-1) y metanosulfonamida</p>

Ei.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
404	<p data-bbox="320 353 1002 405">N-([5-(6'-Fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isindol]-2'(3'H)-il]piridin-3-il)metil)metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="320 779 384 801">362,0</p>	<p data-bbox="1098 353 1406 488">2'-(5-(Clorometil)piridin-3-il)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,1'-isindolin]-3'-ona (intermedio A-23-1) y metanosulfonamida</p>
405	<p data-bbox="320 810 1038 862">N-[5-((R o S)-5-Cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="320 1189 384 1211">380,1</p>	<p data-bbox="1098 810 1390 945">(R o S)-5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isindol-1-ona (intermedio A-13-3) y metanosulfonamida</p>
406	<p data-bbox="320 1220 1023 1272">N-[5-(5-Fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="320 1599 384 1621">364,4</p>	<p data-bbox="1098 1220 1406 1332">2-(5-(Clorometil-piridin-3-il)-6-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isindol-1-ona (intermedio A-20-1) y metanosulfonamida</p>
407	<p data-bbox="320 1630 1038 1682">N-[5-((R o S)-5-Cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida</p>  <p data-bbox="320 2029 384 2051">380,1</p>	<p data-bbox="1098 1630 1390 1765">(R o S)-5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isindol-1-ona (intermedio A-13-4) y metanosulfonamida</p>

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
408	<p>N-[5-(5-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida</p>  <p>380,1</p>	6-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-25-1) y metanosulfonamida
409	<p>5-Cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>406,1</p>	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y 1,1-dióxido de isotiazolidina
410	<p>5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>384,0</p>	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y piperidin-2-ona
411	<p>5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>371,2</p>	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) e imidazolidin-2-ona

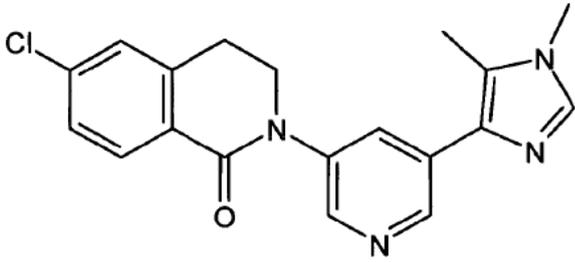
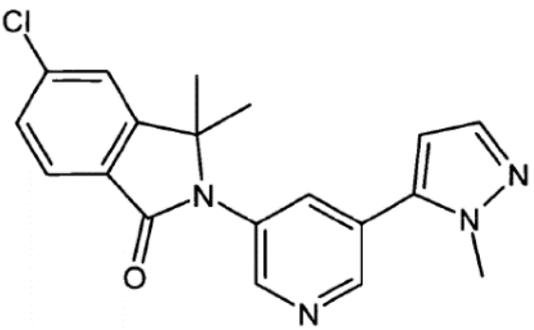
Ei.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
412	<p>5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>372,2</p>	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y oxazolidin-2-ona
413	<p>5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>370,1</p>	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y oxazolidin-2-ona
414	<p>5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>385,1</p>	5-Cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y 1-metil-imidazolidin-2-ona
415	<p>5-Cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiacian-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>420,2</p>	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y 1,1-dióxido de [1,2]tiaciano

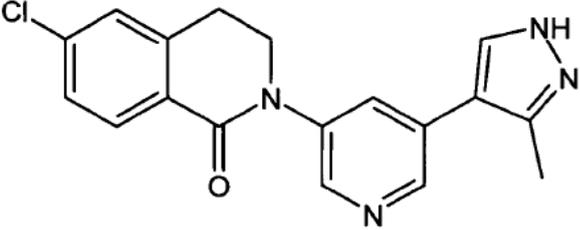
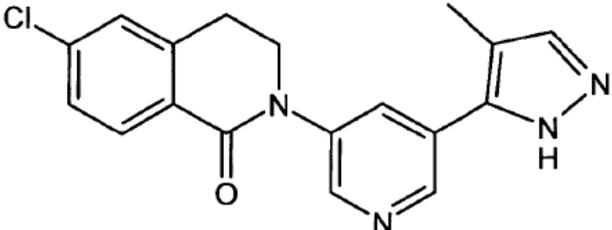
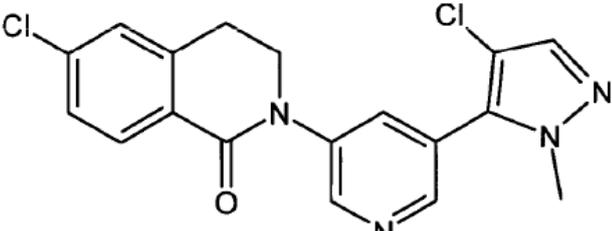
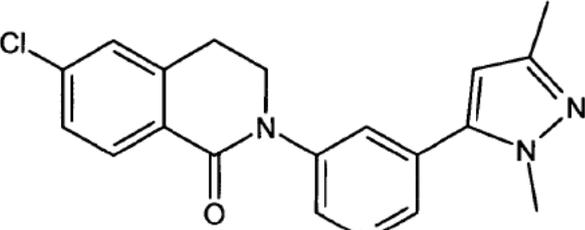
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
416	5-Cloro-2-[5-(3-isopropil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  385,1	5-Cloro-2-(5-clorometil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12-1) y 1-isopropil-imidazolidin-2-ona

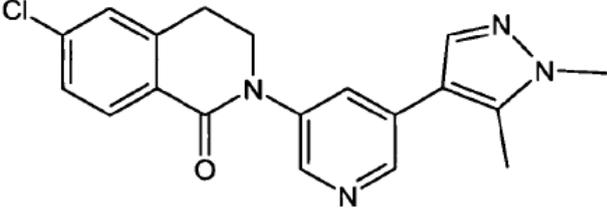
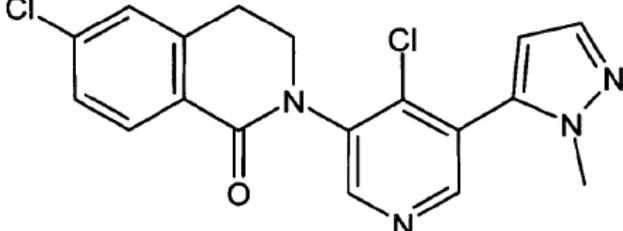
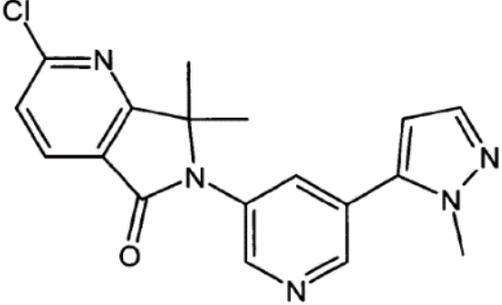
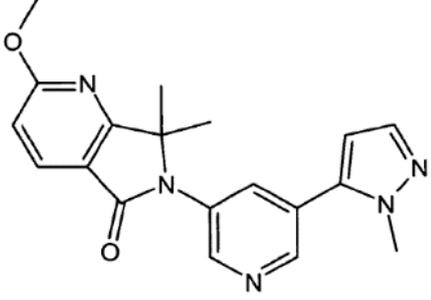
Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 13 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 229 usando materiales de partida apropiados, que se han preparado como se indica o en estrecha analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7.

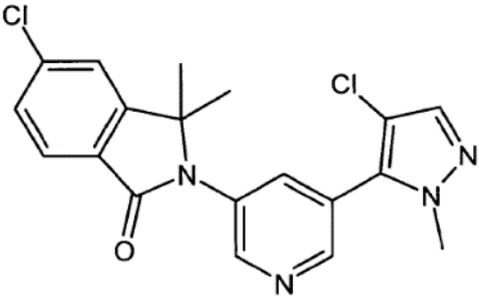
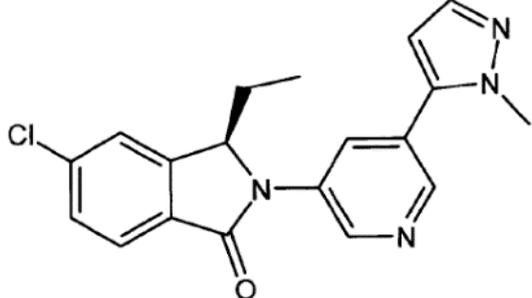
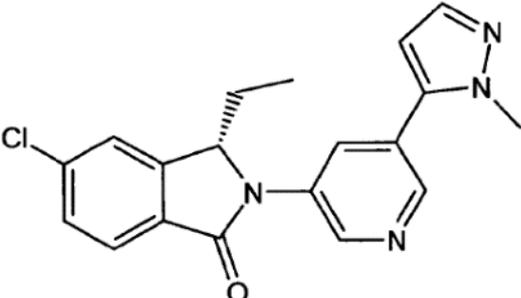
5

**Tabla 13**

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
417	6-Cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona  353,1	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -imidazol
418	5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona  353,1	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

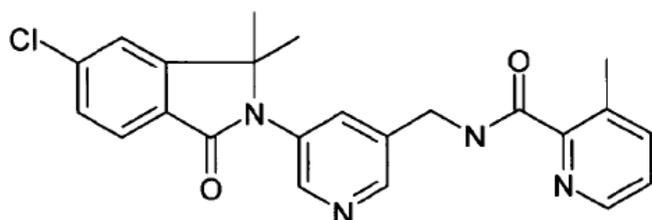
419	<p>6-Cloro-2-[5-(3-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>339,1</p>	<p>2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol</p>
420	<p>6-Cloro-2-[5-(4-metil-2<i>H</i>-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p> 	<p>2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol</p>
421	<p>6-Cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2<i>H</i>-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>373,1</p>	<p>2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 4-cloro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol</p>
422	<p>6-Cloro-2-[5-(2,5-dimetil-2<i>H</i>-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>353,1</p>	<p>2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol</p>

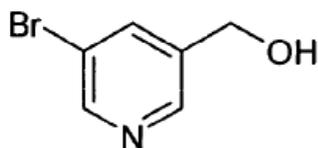
423	<p>6-Cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>353,1</p>	<p>2-(5-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona (ejemplo 7) y 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol</p>
424	<p>6-Cloro-2-[4-cloro-5-(2-metil-2<i>H</i>-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona</p>  <p>373,1</p>	<p>2-(5-Bromo-4-cloro-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2<i>H</i>-isoquinolin-1-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol</p>
425	<p>2-Cloro-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2<i>H</i>-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona</p>  <p>354,1</p>	<p>6-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-cloro-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol</p>
426	<p>2-Metoxi-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2<i>H</i>-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona</p>  <p>350,1</p>	<p>6-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol</p>

427	<p>5-Cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>387,1</p>	<p>2-(5-Bromo-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 4-cloro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol</p>
428	<p>(R o S)-5-Cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>353,2</p>	<p>(R o S)-2-(5-Bromo-piridin-3-il)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol</p>
429	<p>(R o S)-5-Cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona</p>  <p>353,2</p>	<p>(R o S)-2-(5-Bromo-piridin-3-il)-5-cloro-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol</p>

**Ejemplo 430**

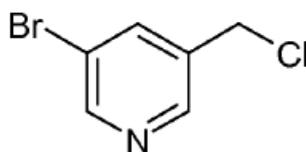
5 [5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico



[A] (5-Bromo-piridin-3-il)-metanol

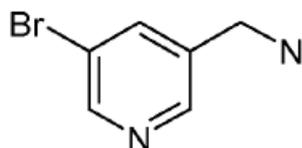
- 5 A una suspensión de 5-bromo-piridin-3-carbaldehído (10,0 g, 53,7 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió borohidruro de sodio (2,2 g, 59,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de desactivarla con agua (5,0 ml). La evaporación de los disolventes dio un aceite amarillento claro que se redisolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (9,6 g, 95 %) como un aceite incoloro. EM: 188,0 y 190,0 (M+H<sup>+</sup>).

10

[B] 3-Bromo-5-clorometil-piridina

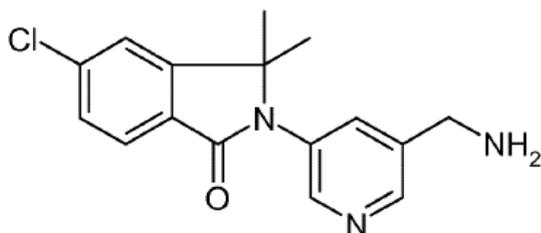
- 15 A una solución de (5-bromopiridin-3-il)metanol (3 g, 16,0 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (7,59 g, 63,8 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (20 ml) y se basificó con solución conc. de NaOH (8 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 40 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (3,08 g, 93 %) como un sólido blanco. EM: 206,0, 207,9 (M+H<sup>+</sup>).

20

[C] (5-Bromo-piridin-3-il)-metilamina

- 25 Se disolvió 3-bromo-5-clorometil-piridina (10,3 g, 50 mmol) en una solución de metanol y amoníaco (7 N, 250 ml) y se calentó a 60 °C durante la noche. Después de añadir solución ac. de NaOH (1 N) para ajustar el pH a >12, la mezcla se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por recristalización para dar el compuesto del título como un sólido (2,5 g, 27 %). EM: 187,1 (M+H<sup>+</sup>).

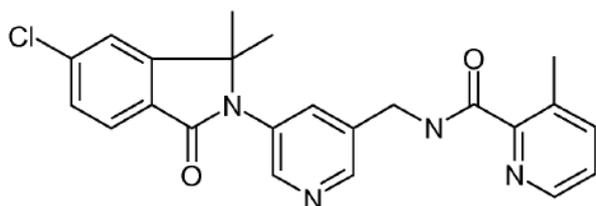
30

[D] 2-(5-Aminometil-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

- 35 En un tubo cerrado de 25 ml se disolvieron (5-bromo-piridin-3-il)-metilamina (281 mg, 1,5 mmol), 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12, 196 mg, 1,0 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (652 mg, 2,0 mmol) y (+)-(S,S)-1,2-diaminociclohexano (68,4 ml, 0,6 mmol) en dioxano (3 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C durante 7 horas antes de verterla en agua (10 ml) y extraerla con EtOAc (20 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto (320 mg, 100 %). Sin purificación adicional, se usó directamente en la siguiente etapa. EM: 302,1 (M+H<sup>+</sup>).

40

[E] [5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico

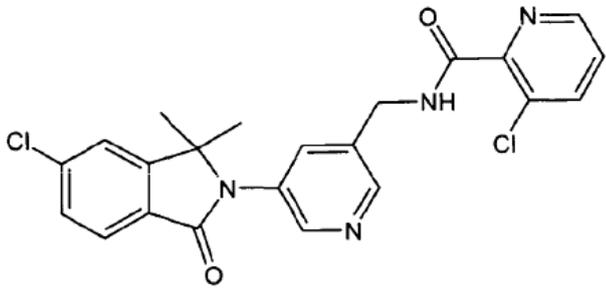
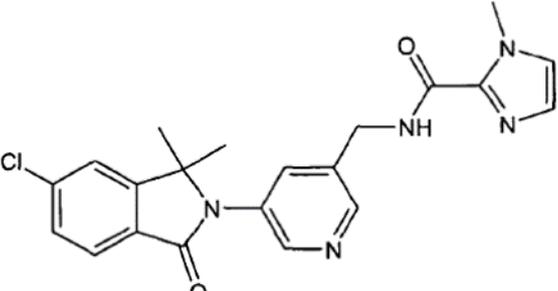


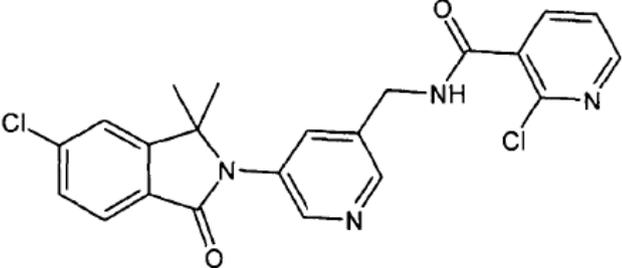
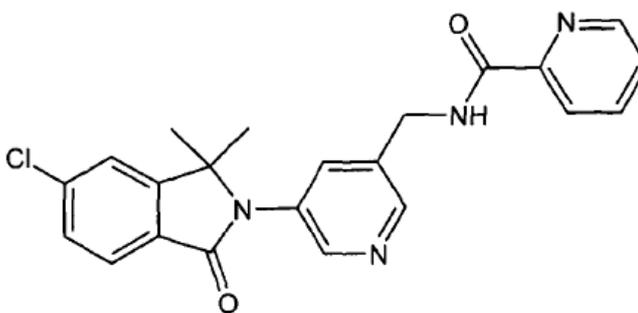
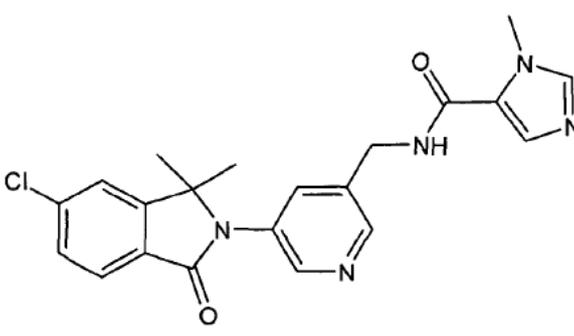
5 A una solución de 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (30 mg, 0,1 mmol), Et<sub>3</sub>N (15,3 mg, 0,15 mmol) y ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico (13,7 mg, 0,1 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (57,0 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron tanto agua como EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un residuo que, a continuación, se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, 24 %) como un sólido. EM: 421,2 (M+H<sup>+</sup>).

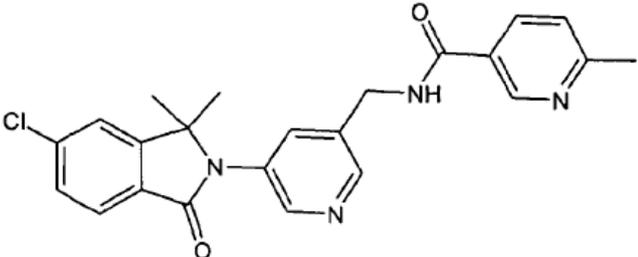
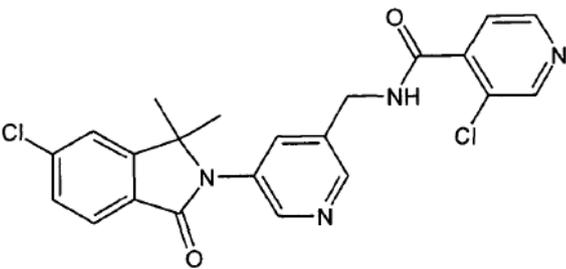
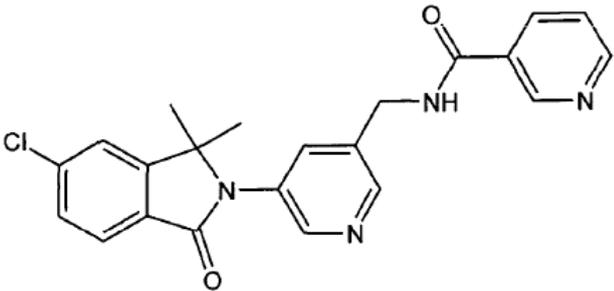
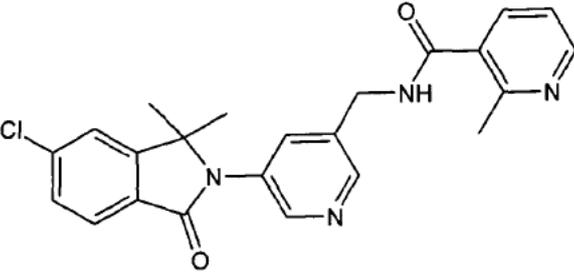
10 Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 14 se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 430, usando los materiales de partida apropiados.

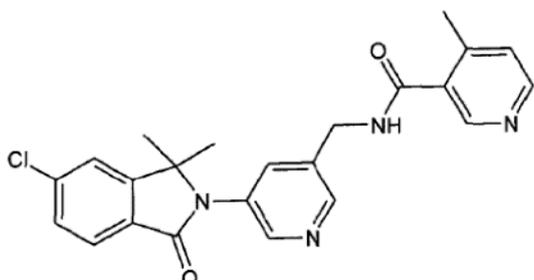
15

**Tabla 14**

<u>Ej.</u>	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
<u>431</u>	<p>[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico</p>  <p>441,1</p>	Ejemplo 430 (etapa D) y ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico
<u>432</u>	<p>[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico</p>  <p>410,2</p>	Ejemplo 430 (etapa D) y ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

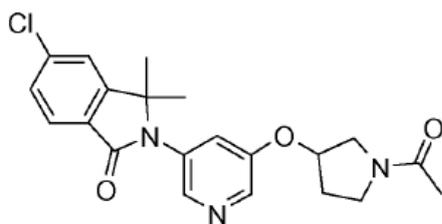
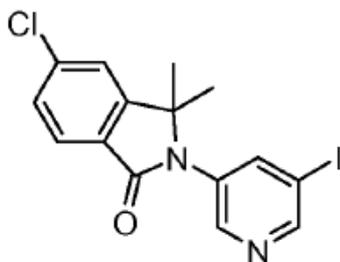
Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
<u>433</u>	<p>2-Cloro-<i>N</i>-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida</p>  <p>441,2</p>	Ejemplo 430 (etapa D) y ácido 2-cloro-nicotínico
<u>434</u>	<p>[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico</p>  <p>407,1</p>	Ejemplo 430 (etapa D) y ácido piridin-2-carboxílico
<u>435</u>	<p>[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico</p>  <p>410,1</p>	Ejemplo 430 (etapa D) y ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
436	<p data-bbox="311 353 1077 407"><i>N</i>-[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-6-metil-nicotinamida</p>  <p data-bbox="311 750 375 772">421,3</p>	Ejemplo 430 (etapa D) y ácido 6-metil-nicotínico
437	<p data-bbox="311 781 1077 835">3-Cloro-<i>N</i>-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isonicotinamida</p>  <p data-bbox="311 1176 375 1198">441,2</p>	Ejemplo 430 (etapa D) y ácido 3-cloro-isonicotínico
438	<p data-bbox="311 1207 1077 1261"><i>N</i>-[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida</p>  <p data-bbox="311 1624 375 1646">407,2</p>	Ejemplo 430 (etapa D) y ácido nicotínico
439	<p data-bbox="311 1655 1077 1709"><i>N</i>-[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-2-metil-nicotinamida</p>  <p data-bbox="311 2049 375 2072">421,3</p>	Ejemplo 430 (etapa D) y ácido 2-metil-nicotínico

Ej.	Nombre / Estructura del compuesto EM (M+H) <sup>+</sup>	Materiales de partida
440	N-[5-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-4-metil-nicotinamida  421,3	Ejemplo 430 (etapa D) y ácido 4-metil-nicotínico

**Ejemplo 441****2-[5-(1-Acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

5

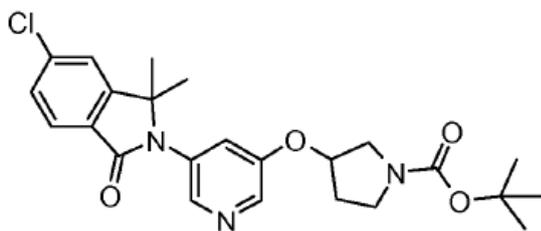
**[A] 5-Cloro-2-(5-yodo-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

10

Se disolvió una mezcla de 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) (390 mg, 2 mmol), 3,5-diiodo-piridina (662 mg, 2 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (45 mg, 0,4 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (888 mg, 4 mmol) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (25 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto, que a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 30 al 100 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (495 mg, 62 %) como un sólido blanco. EM: 399,0 (M+H<sup>+</sup>).

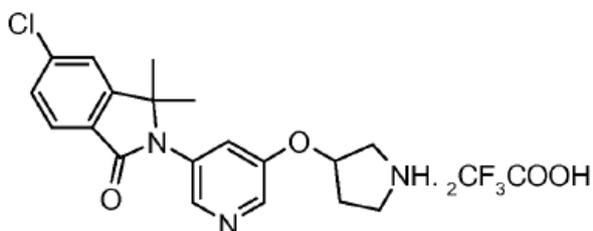
15

20 **[B] Éster *terc*-butilico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico**



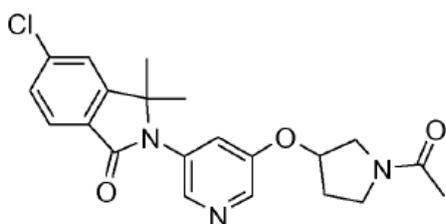
Un tubo de microondas sellado se cargó con CuI (19,1 mg, 0,1 mmol), 1,10-fenantrolina (36 mg, 0,2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750 mg, 2,0 mmol), 5-cloro-2-(5-yodo-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (399 mg, 1,0 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (374 mg, 2 mmol) y tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 horas. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (0,5 - 1 cm) y se enjuagó con éter dietílico. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (310 mg, 68 %). EM: 458 (M+H<sup>+</sup>).

[C] Sal de 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona del ácido trifluoroacético



A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico (310 mg, 0,67 mmol) en DCM se le añadió TFA (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de retirar el disolvente a vacío, se obtuvo el producto bruto como un aceite amarillento y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

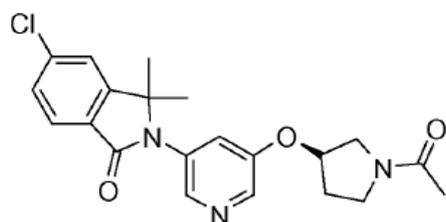
[D] 2-[5-(1-Acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



A una solución de sal de 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona del ácido trifluoroacético (94,2 mg, 0,2 mmol) se le añadió Et<sub>3</sub>N (1 mmol) y cloruro de acetilo (23,4 mg, 0,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de verterla en H<sub>2</sub>O (1 ml) y extraerla con EtOAc (15 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (25,5 mg, 35 %) como un sólido blanco. EM: 400,2 (M+H<sup>+</sup>).

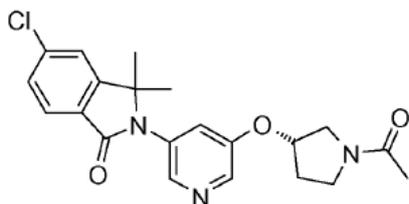
#### Ejemplo 442

**2-[5-((R)-1-Acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usó éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (etapa B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 400,2 (M+H<sup>+</sup>).

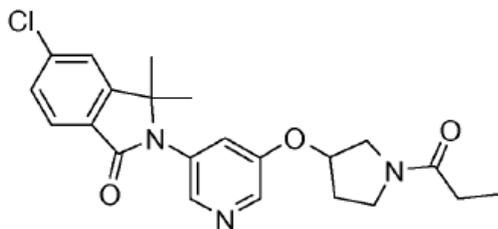
5

**Ejemplo 443****2-[5-((*S*)-1-Acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

10

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usó éster *tert*-butilico del ácido (*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (etapa B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 400,2 (M+H<sup>+</sup>).

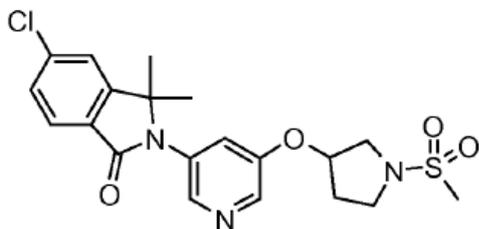
15

**Ejemplo 444****5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

20

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usó cloruro de propionilo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 414,2 (M+H<sup>+</sup>).

25

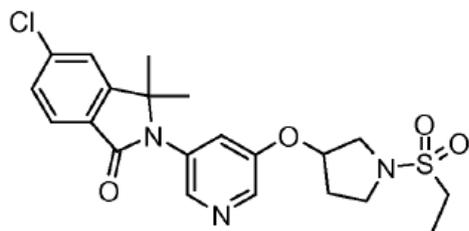
**Ejemplo 445****5-Cloro-2-[5-(1-metanosulfonyl-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

30

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usó cloruro de metanosulfonylo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 436,2 (M+H<sup>+</sup>).

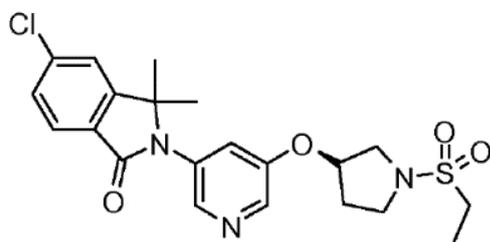
35

**Ejemplo 446****5-Cloro-2-[5-(1-etanosulfonyl-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usó cloruro de etanosulfonilo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 450,2 (M+H<sup>+</sup>).

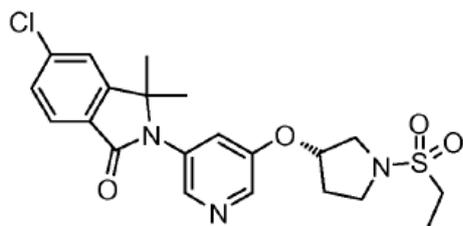
5

**Ejemplo 447****5-Cloro-2-[5-((R)-1-etanosulfonyl-pirrolidin-3-iloxy)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

10

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usaron éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (etapa B) y cloruro de etanosulfonilo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 450,2 (M+H<sup>+</sup>).

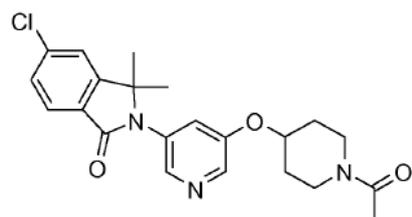
15

**Ejemplo 448****5-Cloro-2-[5-((S)-1-etanosulfonyl-pirrolidin-3-iloxy)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

20

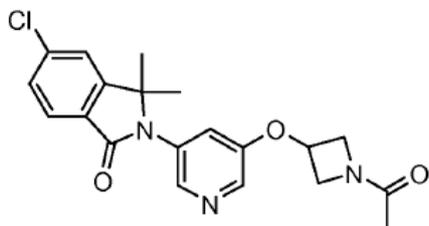
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usaron éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (etapa B) y cloruro de etanosulfonilo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 450,2 (M+H<sup>+</sup>).

25

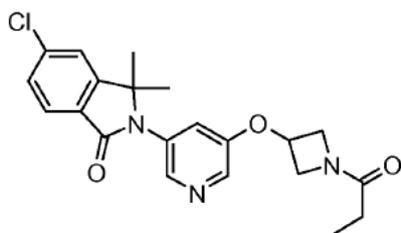
**Ejemplo 449****2-[5-(1-Acetil-piperidin-4-iloxy)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

30

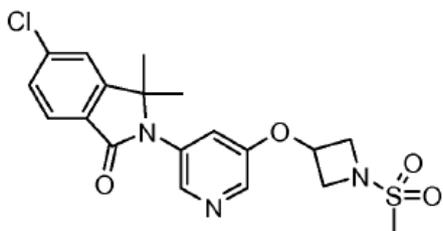
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usó éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (etapa B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 414,3

(M+H<sup>+</sup>)**Ejemplo 450**5 **2-[5-(1-Acetil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

10 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usó éster *terc*-butilico del ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (etapa B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 386,2 (M+H<sup>+</sup>).

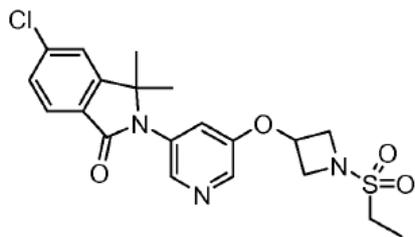
**Ejemplo 451**15 **5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

20 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usaron éster *terc*-butilico del ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (etapa B) y cloruro de propionilo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 400,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 452**25 **5-Cloro-2-[5-(1-metanosulfonyl-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

30 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usaron éster *terc*-butilico del ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (etapa B) y cloruro de metanosulfonylo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 422,1 (M+H<sup>+</sup>).

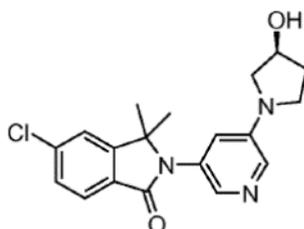
**Ejemplo 453**35 **5-Cloro-2-[5-(1-etanosulfonyl-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 441, se usaron éster *terc*-butílico del ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (etapa B) y cloruro de etanosulfonilo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 436,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 454**

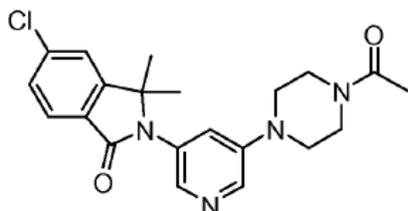
#### **5-Cloro-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



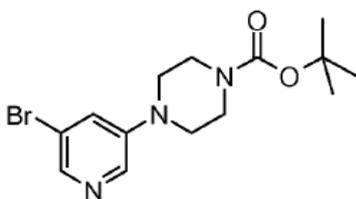
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 137, se usaron 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12) y 3-bromo-5-[(S)-3-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidin-1-il]-piridina (etapa C) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 358,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 455**

#### **2-[5-(4-Acetil-piperacin-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

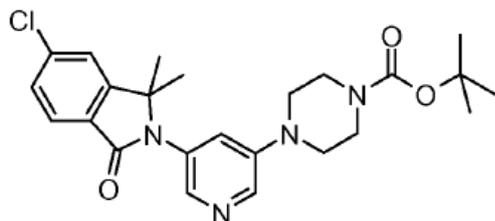


[A] Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-bromo-piridin-3-il)-piperacin-1-carboxílico



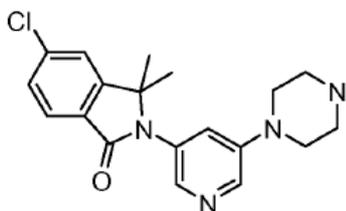
Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido piperacin-1-carboxílico (1,86 g, 10 mmol), 3,5-dibromopiridina (2,37 g, 10 mmol), acetato de paladio(II) (0,11 g, 0,5 mmol), anphos (0,35 g, 0,6 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (1,68 g, 15 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo:hexano = 1:5) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,84 g, 54 %). EM: 342,2 (M<sup>+</sup>).

[B] Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-piperacin-1-carboxílico



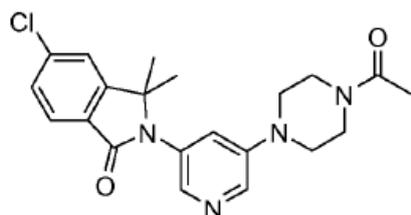
5 Se disolvió 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12, 690 mg, 3,51 mmol), éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-bromo-piridin-3-il)-piperacín-1-carboxílico (1,0 g, 2,92 mmol), CuI (166,8 mg, 0,88 mmol), (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (120 mg, 1,75 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,90 g, 5,84 mmol) en dioxano (10 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reacción con microondas a 150 °C durante 2,5 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo:hexano = 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento (340 mg, 25,6 %). EM: 457,3 (M+H<sup>+</sup>).

10 [C] 5-Cloro-3,3-dimetil-2-(5-piperacín-1-il-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



15 Se agitó una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-il]-piperacín-1-carboxílico (0,34 g, 0,74 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en DCM (5 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se trató con amoníaco ac. para ajustar el pH a ~9 y, a continuación, se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar el disolvente, el producto bruto se obtuvo como un aceite amarillento (266 mg, 100 %). EM: 357,2 (M+H<sup>+</sup>).

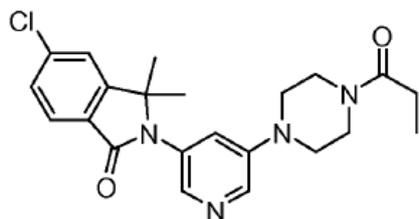
20 [D] 2-[5-(4-Acetil-piperacín-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



25 A una solución de 5-cloro-3,3-dimetil-2-(5-piperacín-1-il-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (52 mg, 0,146 mmol) y TEA (29,5 mg, 0,292 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de acetilo (17,2 mg, 0,219 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 40 %). EM: 399,2 (M+H<sup>+</sup>).

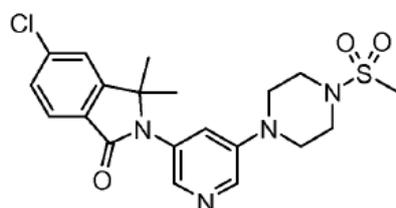
30 **Ejemplo 456**

35 **5-Cloro-3,3-dimetil-2-[5-(4-propionil-piperacín-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 455, se usó cloruro de propionilo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (41 % de rendimiento). EM: 413,2 (M+H<sup>+</sup>).

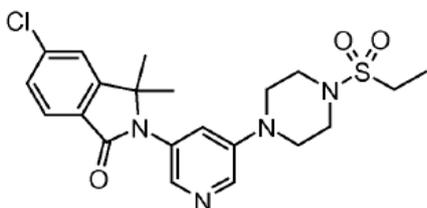
5

**Ejemplo 457****5-Cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

10

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 455, se usó cloruro de metanosulfonilo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (35 % de rendimiento). EM: 435,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

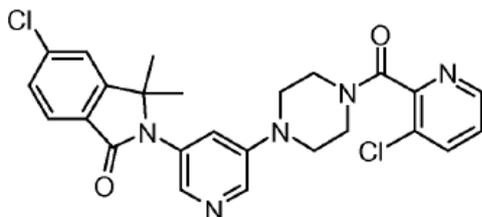
**Ejemplo 458****5-Cloro-2-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

20

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 455, se usó cloruro de etanosulfonilo (etapa D) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (40 % de rendimiento). EM: 449,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 459**

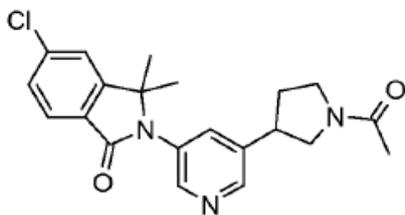
25

**5-Cloro-2-[5-[4-(3-cloro-piridin-2-carbonil)-piperacin-1-il]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

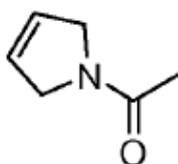
30

Una mezcla de 5-cloro-3,3-dimetil-2-(5-piperacin-1-il-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (ejemplo 455 [C]) (52 mg, 0,146 mmol), ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico (25,3 mg, 0,161 mmol), HATU (83,3 mg, 0,219 mmol) y Et<sub>3</sub>N (29,5 mg, 0,292 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y, después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (33 mg, 45 %) como un sólido blanco. EM: 496,3 (M+H<sup>+</sup>).

35

**Ejemplo 460****2-[5-(1-Acetil-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

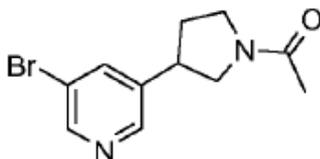
5

**[A] 1-(2,5-Dihidro-pirrol-1-il)-etanona**

10

A una solución de 2,5-dihidro-1*H*-pirrol (1,0 g, 14,5 mmol) y trietilamina (2,93 g, 29 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota anhídrido acético (2,2 g, 21,7 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de que se añadiera agua. Se lavó la fase orgánica con solución ac. sat. de bicarbonato de sodio y salmuera en secuencia y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar los disolventes, se obtuvo el producto bruto como un sólido blanco (2,89 g) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 112,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

**[B] 1-[3-(5-Bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona**

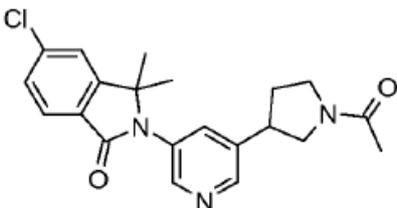
20

Se agitó durante 24 horas una mezcla de 1-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etanona (70 mg, 0,63 mmol), 3-bromo-5-yodo-piridina (283 mg, 1 mmol), trietilamina (130 mg, 1,26 mmol), ácido fórmico (41 mg, 0,88 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (72,8 mg, 0,063 mmol) en DMF (3 ml) a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se trató la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de eliminar los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título como un aceite amarillento (25 mg, 15 %). EM: 269,1 (M+H<sup>+</sup>).

25

**[C] 2-[5-(1-Acetil-pirrolidin-3-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

30

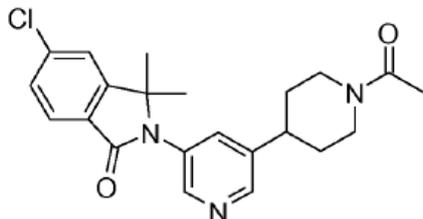


35

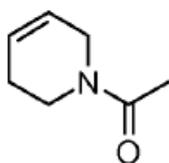
Se disolvió una mezcla de 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12, 160 mg, 0,82 mmol), 1-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona (160 mg, 0,6 mmol), CuI (34 mg, 0,8 mmol), (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina (41 mg, 0,36 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390 mg, 1,2 mmol) en dioxano (5 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reacción con microondas a 150 °C durante 2,5 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (25 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto que se purificó a continuación por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 10 %) como un sólido blanco. EM: 384,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 461**

5 **2-(1'-Acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

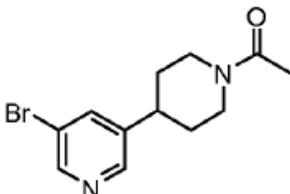


[A] 1-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona



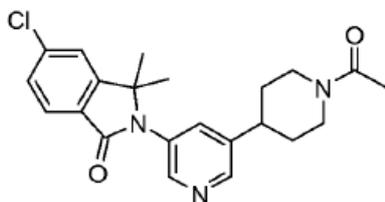
10 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 460 [A], se usó 1,2,3,6-tetrahidropiridina para proporcionar un producto bruto como un sólido blanco (90 % de rendimiento). EM: 126,0 (M+H<sup>+</sup>).

15 [B] 1-(5-Bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1-il)-etanona



20 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 460 [B], se usó 1-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona para producir el compuesto del título como un aceite amarillento (15 % de rendimiento). EM: 283,2 (M+H<sup>+</sup>).

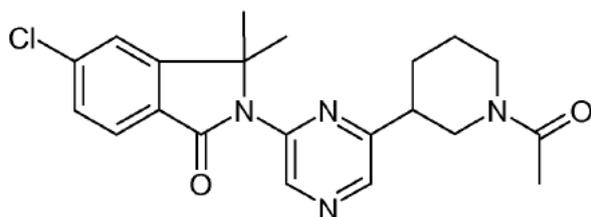
[C] 2-(1'-Acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



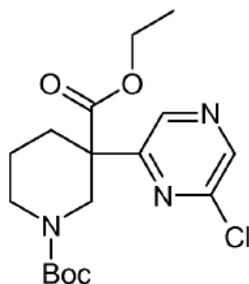
25 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 460 [C], se usó 1-(5-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1-il)-etanona para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 10 %) como un sólido blanco. EM: 398,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 462**

30 **2-[6-(1-Acetil-piperidin-3-il)-piracin-2-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



[A] Éster 1-*tert*-butílico éster 3-etílico del ácido 3-(6-cloro-piracín-2-il)-piperidin-1,3-dicarboxílico

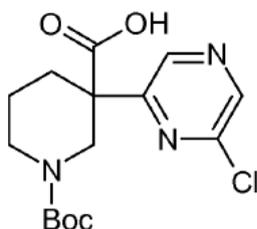


5

A una solución de éster 1-*tert*-butílico éster 3-etílico del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (90 g, 350,1 mmol) en THF seco (180 ml) a 0 °C se le añadió lentamente *bis*-(trimetilsilil)-amida de sodio (1 M en THF, 450 ml, 450 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 0,5 h antes de añadirla lentamente a una solución de 2,6-dicloropiracina (60 g, 401,6 mmol) en THF seco (180 ml) bajo atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 1 h y, a continuación, se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se desactivó por adición de solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (360 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un compuesto del título bruto. A continuación, se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

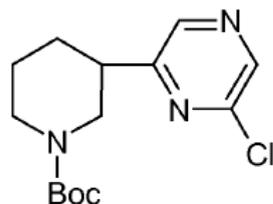
[B] Éster 1-*tert*-butílico del ácido 3-(6-cloro-piracín-2-il)-piperidin-1,3-dicarboxílico



Una solución de éster 1-*tert*-butílico éster 3-etílico del ácido 3-(6-cloro-piracín-2-il)-piperidin-1,3-dicarboxílico (350,1 mmol) en THF (360 ml) y NaOH acuoso 1,5 N (360 ml) se calentó a 80 °C durante 5 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la fase acuosa se separó y a continuación se acidificó cuidadosamente hasta pH = 5 por adición de solución acuosa 1 N de HCl. La mezcla de reacción resultante se extrajo con DCM (300 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un compuesto del título bruto (46 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

[C] Éster *tert*-butílico del ácido 3-(6-cloro-piracín-2-il)-piperidin-1-carboxílico



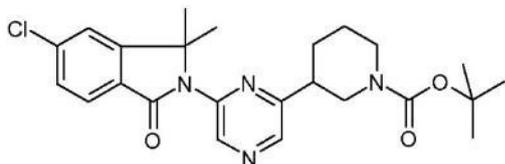
30

Una solución de éster 1-*tert*-butílico del ácido 3-(6-cloro-piracín-2-il)-piperidin-1,3-dicarboxílico (46 g) en *o*-xileno (300 ml) y DMA (30 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó con salmuera (200 ml x 2). A continuación, se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó a continuación en una columna de gel de sílice eluyendo con EA:DCM:Hex = 1:1:3 para

dar el compuesto del título (18 g) como un sólido blanco. EM: 298,7 (M+H<sup>+</sup>).

[D] Éster *tert*-butílico del ácido 3-[6-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piracin-2-il]-piperidin-1-carboxílico

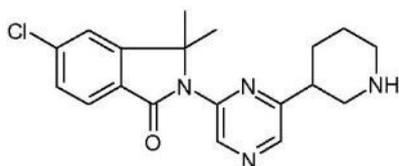
5



Se disolvió una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 3-(6-cloro-piracin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (892,5 mg, 3,0 mmol), 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (intermedio A-12, 586,5 mg, 3,0 mmol), CuI (171,4 mg, 0,9 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (205,2 mg, 1,8 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,956 g, 6,0 mmol) en dioxano (15 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reacción con microondas a 150 °C durante 2,5 horas antes de verterla en H<sub>2</sub>O (50 ml) y extraerla con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto, que se purificó a continuación por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (450 mg, 33 %) como un sólido blanco. EM: 457,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

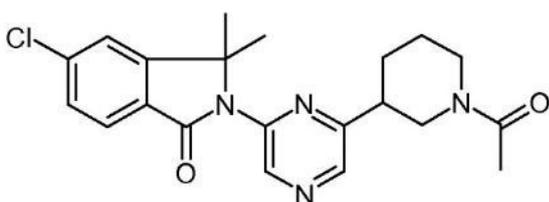
[E] 5-Cloro-3,3-dimetil-2-(6-piperidin-3-il-piracin-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



Se agitó una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[6-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piracin-2-il]-piperidin-1-carboxílico (0,45 g, 0,99 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en DCM (10 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente, se trató el residuo con agua y se extrajo con DCM. La solución acuosa se trató con solución ac. sat. de carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar el disolvente, el producto bruto se obtuvo como un aceite amarillento (352,9 mg, 100 %). EM: 357,2 (M+H<sup>+</sup>).

25

[F] 2-[6-(1-Acetil-piperidin-3-il)-piracin-2-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

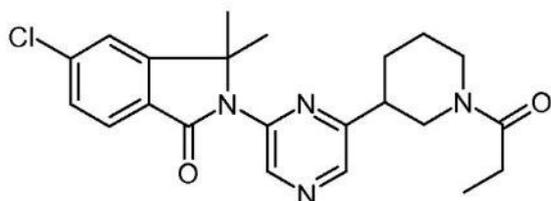


A una mezcla de 5-cloro-3,3-dimetil-2-(6-piperidin-3-il-piracin-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (80 mg, 0,22 mmol) y Et<sub>3</sub>N (44,4 mg, 0,44 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de acetilo (26,4 mg, 0,34 mmol) a 0 °C. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (30,6 mg, 35 %) como un sólido blanco. EM: 399,2 (M+H<sup>+</sup>).

35

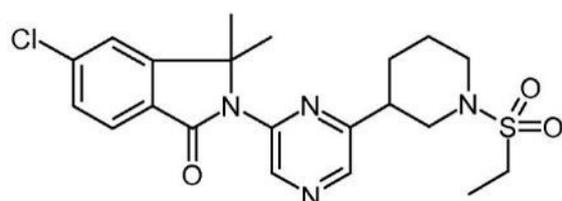
### Ejemplo 463

**5-Cloro-3,3-dimetil-2-[6-(1-propionil-piperidin-3-il)-piracin-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**



De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 462, se usó cloruro de propionilo (etapa F) para proporcionar el compuesto del título (36,3 mg, 40 %) como un sólido blanco. EM: 413,2 (M+H<sup>+</sup>).

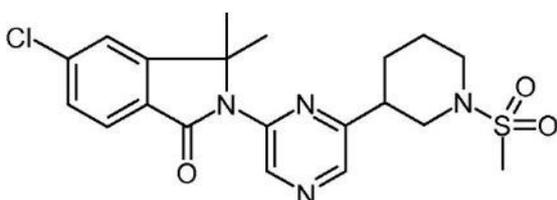
5

**Ejemplo 464****5-Cloro-2-[6-(1-etanosulfonil-piperidin-3-il)-piracin-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

10

De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 462, se usó cloruro de etanosulfonilo (etapa F) para proporcionar el compuesto del título (29,6 mg, 30 %) como un sólido blanco. EM: 449,2 (M+H<sup>+</sup>).

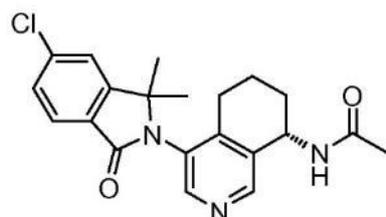
15

**Ejemplo 465****5-Cloro-2-[6-(1-metanosulfonil-piperidin-3-il)-piracin-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

20

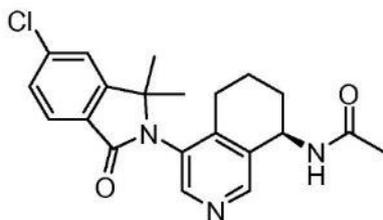
De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 462, se usó cloruro de metanosulfonilo (etapa F) para proporcionar el compuesto del título (19,1 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM: 435,0 (M+H<sup>+</sup>).

25

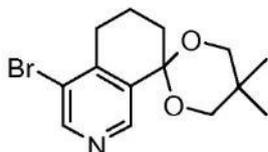
**Ejemplo 466****N-[(R o S)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida**

30

**Ejemplo 467****N-[(R o S)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida**



[A] 4'-Bromo-5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolina]



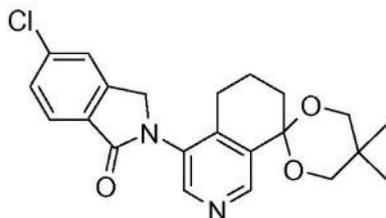
5

Se calentó una mezcla de reacción de 4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-isoquinolin-8-ona (intermedio B-11 [C], 5,0 g, 22 mmol), 2,2-dimetil-propano-1,3-diol (2,8 g, 26,5 mmol) y ácido tolueno-4-sulfónico (85 mg, 0,44 mmol) en tolueno (100 ml) a 135 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se extrajo entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto bruto (6,1 g, 88,9 %) como un sólido amarillo claro. EM: 312,2 y 314,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

[B] 5-Cloro-2-(5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolin]-4'-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

15

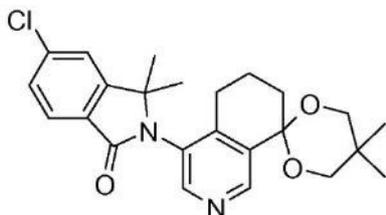


Se calentó una mezcla de 4'-bromo-5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5*H*-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolina] (5,0 g, 16 mmol), 5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (2,7 g, 16 mmol), (+)-(1*S*,1*S*)-1,2-diaminociclohexano (0,576 ml, 4,8 mmol), yoduro de cobre(I) (456 mg, 2,4 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,4 g, 32 mmol) en dioxano (80 ml) a 150 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un compuesto bruto (5,5 g, 86 %) como un sólido amarillo claro. EM: 399,1 (M+H<sup>+</sup>).

20

[C] 5-Cloro-2-(5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolin]-4'-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

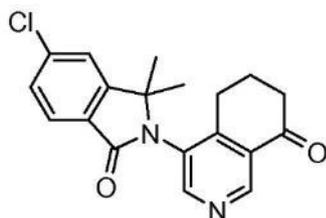
25



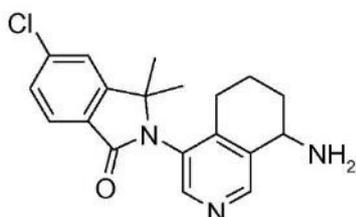
A una solución en agitación de 5-cloro-2-(5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5*H*-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolin]-4'-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (2,38 g, 6 mmol) en THF se le añadió LiHMDS (18 ml 1,0 M en THF, 18 mmol) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de que se añadiera CH<sub>3</sub>I (1,5 ml, 24 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 30 min adicionales antes de diluirla con agua (10 ml) y extraerla con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto, que se purificó a continuación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (664 mg, 26 %) como una espuma amarilla. EM: 427,1 (M+H<sup>+</sup>).

30

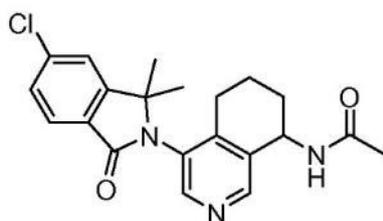
35

[D] 4-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-isoquinolin-8-ona

- 5 A una solución de 5-cloro-2-(5,5-dimetil-6',7'-dihidro-5'H-espiro[1,3-dioxano-2,8'-isoquinolin]-4'-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (0,66 g, 1,55 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1,5 ml, 6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el disolvente, el residuo se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50 % de hexano en acetato de etilo para dar el compuesto del título (421 mg, 80 %) como un sólido amarillo claro. EM: 341,1 (M+H<sup>+</sup>).

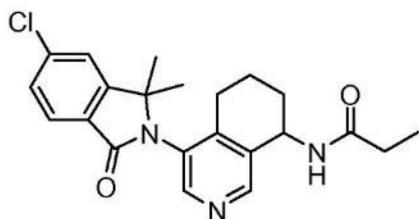
[E] 2-(8-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

- 15 Una mezcla de 4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-isoquinolin-8-ona (408 mg, 1,2 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (75 mg, 1,2 mmol) y CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> (1,0 g, 12 mmol) en isopropanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró para dar un aceite amarillento que se extrajo entre agua y EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (327 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido marrón. EM: 342,1 y 325,1 (M+H<sup>+</sup>).

[F] N-[4-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida

- 25 A una solución en agitación de 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (140 mg, 0,42 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,0 ml) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,032 ml, 0,44 mmol) a 0 °C y se mantuvo la agitación a 0 °C durante 1 hora. Después de evaporar el disolvente, el residuo se extrajo entre agua y EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un producto bruto, que se purificó a continuación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50 % de EtOAc en heptano para dar una mezcla racémica del compuesto del título (117 mg, 73 %) como un sólido amarillo claro. EM: 384,1 (M+H<sup>+</sup>). A continuación, esta mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral para dar N-[(R o S)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida (35 mg, ejemplo 466), EM: 384,1 (M+H<sup>+</sup>) y N-[(R o S)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida (38 mg, ejemplo 467), EM: 384,1 (M+H<sup>+</sup>).

40 **Ejemplo 468****N-[4-(6-Cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida**



- 5 De forma análoga al procedimiento descrito para la preparación de los ejemplos 466 y 467, se usó cloruro de propionilo (etapa E) para dar una mezcla racémica del compuesto del título (19,1 mg, 20 %) como un sólido blanco. EM: 398,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo A

- 10 Se puede usar un compuesto de fórmula (I) de manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

	<u>Por comprimido</u>
Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

#### Ejemplo B

- 15 Se puede usar un compuesto de fórmula (I) de manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

	<u>Por cápsula</u>
Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	220,0 mg

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de
- 5 6-cloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-nicotinonitrilo;  
 6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 10 6-cloro-2-(5-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 2-(5-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(5-metil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 20 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-carbaldehído;  
 6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 6-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 30 6-cloro-2-[5-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 35 6-cloro-2-[5-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 2-(5-amino-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 40 6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona  
 6-cloro-2-[5-(ciclopropil-hidroxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 45 6-cloro-2-[5-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(2-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 50 6-cloro-2-[5-(1-metoxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 55 6-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-8'-hidroxi-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;  
 60 N-(6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-propionamida;  
 6-cloro-2-{5-[hidroxi-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 65 6-cloro-2-{5-[(3,4-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-idrossi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[(4-etil-fenil)-idrossi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-2-[5-(idrossi-fenil-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-idrossi-1-fenil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-{5-[1-(3,4-difluoro-fenil)-1-idrossi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-idrossi-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(6-metil-piracin-2-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-idrossi-pirrolidin-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N,N-dimetil-nicotinamida;
- 6-cloro-2-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-nicotinamida;
- 25 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-ciclopropil-nicotinamida;
- 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida;
- 30 5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-fenil-nicotinamida;
- 6-cloro-2-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 35 6-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((S)-2-idrossimetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 40 6-cloro-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-piridacin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-piridin-3-il-2H-isoquinolin-1-ona;
- 45 6-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[4-(1-idrossi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(4-idrossimetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 50 2-[5-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-(5-metilsulfanil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-[5-fluoro-4-(1-idrossi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{4-[(4-fluoro-fenil)-idrossi-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 65 6-cloro-2-[4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(5-ciclopropil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 5 6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 10 6-cloro-2-[5-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 15 6-cloro-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;  
 3-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-isonicotinonitrilo;  
 20 6-cloro-2-(5-fluoro-4-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-fluoro-4-(1-metoxi-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 25 6-cloro-2-(4-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[4-(ciclopropil-metoxi-metil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 30 6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiacinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 35 6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 40 éster metílico del ácido (S)-1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-pirrolidin-2-carboxílico;  
 6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 45 6-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 50 6-cloro-3-metil-2-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 (R)-6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 55 (S)-6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 8-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-metoxi-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 60 5,6-dicloro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 2-cloro-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona;  
 65 2-metoxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona;

- 2-metoxi-6-piridin-3-il-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona;
- 6-cloro-5-fluoro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-7-fluoro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-7-fluoro-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-4,4-dimetil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-4-metil-2-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 25 5-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 30 5-cloro-2-[5-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 35 [5-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;
- 5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 40 5-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 6-cloro-3-metil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 45 5-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3-metil-2-(4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 50 5-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 3-bencil-5-cloro-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 55 5-cloro-3-etil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3-etil-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 60 5-cloro-3,3-dimetil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 65 5-cloro-2-(5-metoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

- 5-cloro-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5 5-cloro-2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 10 5-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 5-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-hidroxi-6-(5-metoxi-piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridin-5-ona;
- 6-cloro-2-(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-cloro-2-[5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 6-cloro-2-[5-(2-etil-4-metil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 30 [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-2-sulfónico
- 6-cloro-2-[5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 35 6-cloro-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 40 6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 45 *N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida;
- 6-cloro-2-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 50 6-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-[5-(2-propil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- éster etílico del ácido 1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1H-imidazol-2-carboxílico;
- 65 6-cloro-2-[5-(2-hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-[5-(oxetan-3-ilaminometil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-(2-idroxi-etil)-piperacin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-2-[5-(4-isopropil-piperacin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-cloro-2-(5-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 6-cloro-2-[5-(2-cloro-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 30 6-cloro-2-[5-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-4-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 35 6-cloro-2-(5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-metil-benzoimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-indazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 40 6-cloro-2-(5-indazol-2-ilmetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(6-fluoro-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 45 6-cloro-2-[5-(7-fluoro-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-fluoro-indol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 50 6-cloro-2-[5-(2-ciclopropil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-trifluorometil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-[5-(3-metil-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-etil-imidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-(5-metoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-isopropoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 65 6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-[5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoximetil]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-ciclopentiloximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-2-(5-ciclopropilmetoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-fluoro-fenoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-metil-ciclopropilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-[5-(tetrahidro-furan-2-ilmetoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-(5-ciclobutoximetil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-metanosulfonyl-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-cloro-2-[5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,3-difluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 30 6-cloro-2-[5-(3,5-difluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,5-difluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 35 6-cloro-2-[5-(2-trifluorometil-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,6-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 40 6-cloro-2-[5-(3,4-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,5-dicloro-bencil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 45 [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido etanosulfónico;
- N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida;
- N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-metanosulfonamida;
- 50 [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
- 6-cloro-2-[5-(4-fluoro-bencilamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 55 6-cloro-2-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxiamino)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- N-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-propionamida;
- 60 6-cloro-2-[5-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- ácido 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-ilamino]-2-metil-propiónico;
- 65 6-cloro-2-[5-[(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-[5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5 6-cloro-2-[5-(3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-[5-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 6-cloro-2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-(5-isoxazol-4-il-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 30 6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2,4-dimetil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 35 5-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
- N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-isobutiramida;
- [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- 40 *N*-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-4-fluoro-benzamida;
- 1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-ciclohexil-urea;
- 45 1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea;
- 6-cloro-2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acetamida;
- 50 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-*N*-metil-acetamida;
- éster metílico del ácido [5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-acético;
- 55 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-iloxi]-*N,N*-dimetil-acetamida;
- 6-cloro-2-(5-fenilaminometil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[(4-fluoro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 60 6-cloro-2-{5-[(3-fluoro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 65 6-cloro-2-{5-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-{5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5 2-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
- 6-cloro-2-[5-(1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-dimetilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 10 6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-cloro-2-[5-(1-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-imidazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-pirazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-cloro-2-{5-[1-(oxazol-2-ilamino)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 25 6-cloro-2-{5-[1-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-{5-[1-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 30 N-{1-[5-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-3-il]-etil}-metanosulfonamida;
- 6-cloro-2-{5-[1-(3-fluoro-fenilamino)-etil]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[5-(1-fenilamino-etil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 35 6-cloro-2-(5-metanosulfinil-piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 40 5-cloro-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-3-etil-2-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 45 5-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3-etil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-(4-cloro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 6-cloro-5'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
- 50 6-cloro-8'-nitro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
- 8'-amino-6-cloro-3,4-dihidro-[2,4']biisoquinolinil-1-ona;
- 55 (6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-[2,4']biisoquinolinil-8'-il)-amida del ácido etanosulfónico;
- 6'-cloro-2'-(5-fluoropiridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;
- 6'-cloro-2'-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;
- 60 2-cloro-6-(5-fluoro-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
- 2-cloro-6-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
- 65 6-(5-fluoro-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

- 6-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;  
6'-cloro-2'-(piridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;
- 5 5-cloro-3-ciclopropil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
2-cloro-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;  
2-etoxi-6-(5-fluoro-piridin-3-il)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
- 10 2-metoxi-7,7-dimetil-6-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;  
5-cloro-3-ciclopropil-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 15 5-cloro-3-ciclopropil-2-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
6-(5-difluorometoxi-piridin-3-il)-2-etoxi-7,7-dimetil-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
- 20 5-cloro-2-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
6'-cloro-2'-(4-cloropiridin-3-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2H)-ona;  
5-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 25 (R o S)-6-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
(R o S)-6-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 30 (R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
(R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-5-cloro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 35 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;  
N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- 40 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;  
[4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;  
[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;
- 45 [(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;  
N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- 50 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;  
N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']bisoquinolinil-8'-il)-acetamida;
- 55 N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']bisoquinolinil-8'-il)-acetamida;
- 60 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;  
N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;  
N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']bisoquinolinil-8'-il)-metanosulfonamida;
- 60 N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']bisoquinolinil-8'-il)-metanosulfonamida;
- 65 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;  
N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;

- N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']bisoquinolinil-8'-il)-propionamida;
- N-((R o S)-6-cloro-1-oxo-3,4,5',6',7',8'-hexahidro-1H-[2,4']bisoquinolinil-8'-il)-propionamida;
- 5 N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;
- N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;
- 10 N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- N-[(R o S)-4-(6-cloro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;
- 15 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;
- [(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido etanosulfónico;
- [(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido etanosulfónico;
- 20 N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;
- N-[(R o S)-4-(5-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;
- 25 5-cloro-2-((R o S)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-((R o S)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- 30 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- 35 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-acetamida;
- N-[4-(5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;
- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;
- 40 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;
- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;
- 45 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;
- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;
- 50 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- 55 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
- 60 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;
- 65 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

- N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;  
 5 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;  
 10 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;  
 15 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;  
 20 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;  
 25 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-  
 acetamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-  
 acetamida;  
 30 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-  
 acetamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-  
 acetamida;  
 35 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-ciclopropil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-  
 acetamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;  
 40 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;  
 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;  
 45 5-cloro-3,3-dimetil-2-(5-pirazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 2-[5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-((1H-pirazol-3-ilamino)-metil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 50 2-[5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-cloro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 2-cloro-7,7-dimetil-6-[5-((1H-pirazol-3-ilamino)-metil)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;  
 2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-((1H-pirazol-3-ilamino)-metil)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;  
 2-etoxi-7,7-dimetil-6-[5-((1H-pirazol-3-ilamino)-metil)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;  
 60 6'-cloro-2'-[5-((1H-pirazol-3-ilamino)metil)piridin-3-il]espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;  
 [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 [5-(6-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 65 [5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;

- [5-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico;  
 N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 5 N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-N-metil-metanosulfonamida;  
 N-[[5-(6'-fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il]piridin-3-il)metil]etanosulfonamida;  
 N-[[5-(6'-fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il]piridin-3-il)metil]-N-metiletanosulfonamida;
- 10 [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metil-amida del ácido etanosulfónico;  
 N-[[5-(6'-cloro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il]piridin-3-il)metil]propanamida;
- 15 N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;  
 N-[5-(6-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;  
 N-[5-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-propionamida;
- 20 N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-acetamida;  
 N-[[5-(5'-fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il]piridin-3-il)metil]metanosulfonamida;
- 25 N-[5-(6-ciano-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;  
 N-[5-(6-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;  
 N-[[5-(6'-fluoro-3'-oxoespiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-2'(3'H)-il]piridin-3-il)metil]metanosulfonamida;
- 30 N-[5-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;  
 N-[5-(5-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 35 N-[5-((R o S)-5-cloro-1-etil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;  
 N-[5-(5-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;
- 40 5-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 45 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 50 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-2-[5-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiacinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-2-[5-(3-isopropil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 55 6-cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1H-imidazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 60 6-cloro-2-[5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 65 6-cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-cloro-2-[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-cloro-2-[4-cloro-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;
- 5 2-cloro-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
- 2-metoxi-7,7-dimetil-6-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-6,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
- 10 5-cloro-2-[5-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- (R o S)-5-cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- (R o S)-5-cloro-3-etil-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 15 [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
- [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;
- 20 [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
- 2-cloro-N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida;
- [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- 25 [5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;
- 30 N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-6-metil-nicotinamida;
- 3-cloro-N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-isonicotinamida;
- N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-nicotinamida;
- 35 N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-2-metil-nicotinamida;
- N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-4-metil-nicotinamida;
- 40 2-[5-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 45 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 50 5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 55 2-[5-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[5-(1-acetil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 60 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(1-propionil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 65 5-cloro-2-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

- 2-[5-(4-acetil-piperacina-1-il)-piridina-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-(4-propionil-piperacina-1-il)-piridina-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5 5-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-piperacina-1-il)-piridina-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-2-[5-(4-etanosulfonil-piperacina-1-il)-piridina-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-2-[5-[4-(3-cloro-piridina-2-carbonil)-piperacina-1-il]-piridina-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 10 2-[5-(1-acetil-pirrolidina-3-il)-piridina-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 15 2-[6-(1-acetil-piperidina-3-il)-piracina-2-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-3,3-dimetil-2-[6-(1-propionil-piperidina-3-il)-piracina-2-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-2-[6-(1-etanosulfonil-piperidina-3-il)-piracina-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 20 5-cloro-2-[6-(1-metanosulfonil-piperidina-3-il)-piracina-2-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 N-[(R o S)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;  
 25 N-[(R o S)-4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;  
 N-[4-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.  
 30
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de
- 6-cloro-2-piridina-3-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 35 6-cloro-2-(4-cloro-piridina-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(5-isopropoxi-piridina-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-((R)-1-hidroxi-etil)-piridina-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 40 6-cloro-2-(5-ciclopropoxi-piridina-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 2-metoxi-6-(5-metoxi-piridina-3-il)-7,8-dihidro-6H-[1,6]naftiridina-5-ona;  
 45 5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridina-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-2-(5-fluoro-piridina-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 5-cloro-2-(5-difluorometoxi-piridina-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;  
 50 6-cloro-2-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-ilmetil)-piridina-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-(5-metoximetil-piridina-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piridina-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-[(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-piridina-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 6-cloro-2-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piridina-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 60 6-cloro-2-[5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridina-3-il]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona;  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 65 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

(R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(R o S)-5-cloro-3-etil-2-(5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

10 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-etil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida;

N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;

15 N-[(R o S)-4-((R o S)-5-cloro-3-metil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-propionamida;

5-cloro-3,3-dimetil-2-[5-[(1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

20 6'-cloro-2'-[5-[(1H-pirazol-3-ilamino)metil]piridin-3-il]espiro[ciclopropano-1,1'-isoindol]-3'(2'H)-ona;

N-[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida;

[5-(6-cloro-1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;

25 2-[5-((R)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

2-[5-((S)-1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

30 5-cloro-2-[5-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((R)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-((S)-1-etanosulfonil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

35 2-[5-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

40 2-[5-(4-acetil-piperacina-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

5-cloro-2-[5-(4-metanosulfonil-piperacina-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

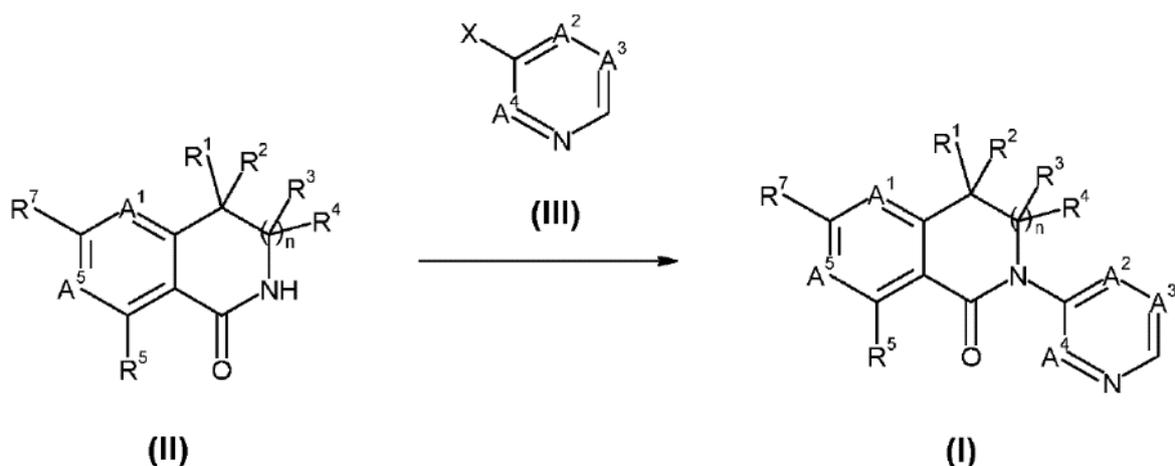
5-cloro-2-[5-(4-etanosulfonil-piperacina-1-il)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

45 2-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, en el que el compuesto es 5-cloro-2-[5-(1-etanosulfonil-acetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

55 5. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



en la que X es halógeno o triflato; y

5 en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, halocicloalquilalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos con R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>;

o R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> conjuntamente forman un doble enlace, en la que en el caso de que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> conjuntamente forman un doble enlace, entonces R<sup>5</sup> es H;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, en la que cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos con R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup>;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, en la que cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos con R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup>;

o R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o un heterocicloalquilo sustituido, en la que cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos con R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup> y R<sup>46</sup>;

A<sup>1</sup> es CR<sup>8</sup> o N;

A<sup>2</sup> es CR<sup>9</sup> o N;

A<sup>3</sup> es CR<sup>10</sup> o N;

A<sup>4</sup> es CR<sup>11</sup> o N;

A<sup>5</sup> es CR<sup>6</sup> o N;

uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona de halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxil y los otros se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, ciano, alcoxi, hidroxialcoxi, haloalcoxi e hidroxil;

R<sup>9</sup> es H, halógeno, hidroxil, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilo, halocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, alcoxilocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilocicloalcoxi, alquilocicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxilocicloalquilalquilo, dialcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, arilalquilo sustituido, arilhidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o heteroarilalquilo sustituido, en la que arilalquilo sustituido, arilhidroxialquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido están sustituidos con R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup> y R<sup>34</sup>;

$R^{10}$  es  $-O_m-(CR^{15}R^{16})_p-(CR^{17}R^{18})_q-(CR^{19}R^{20})_r-R^{21}$ ;

o  $R^9$  y  $R^{10}$  conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, un heterocicloalquilo sustituido, un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en la que cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  y  $R^{37}$ ;

$R^{11}$  es H;

$R^{15}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{19}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo y halocicloalquilo;

$R^{16}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{20}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, hidroxilo, halógeno y alquilo;

o  $R^{15}$  y  $R^{16}$  conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o  $R^{17}$  y  $R^{18}$  conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o  $R^{19}$  y  $R^{20}$  conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

o  $R^{15}$  y  $R^{17}$  conjuntamente forman  $-(CH_2)_v-$ ;

o  $R^{15}$  y  $R^{19}$  conjuntamente forman  $-(CH_2)_w-$ ;

o  $R^{17}$  y  $R^{19}$  conjuntamente forman  $-(CH_2)_x-$ ;

$R^{21}$  es H, halógeno, ciano,  $-OR^{25}$ ,  $-SR^{25}$ ,  $-S(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-NR^{25}R^{26}$ ,  $-NR^{26}SO_2R^{25}$ ,  $-NR^{26}SO_2NR^{25}R^{27}$ ,  $-NR^{26}C(O)R^{25}$ ,  $-NR^{26}C(O)NR^{25}R^{27}$ ,  $-C(O)R^{28}$ ,  $-C(O)NR^{25}R^{26}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido o arilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido y arilo sustituido están sustituidos con  $R^{38}$ ,  $R^{39}$  y  $R^{40}$ ;

$R^{25}$  es H, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxialquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos con  $R^{41}$ ,  $R^{42}$  y  $R^{43}$ ;

$R^{26}$  y  $R^{27}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo o halocicloalquilo;

o  $R^{15}$  y  $R^{26}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  y  $R^{49}$ ;

o  $R^{17}$  y  $R^{26}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  y  $R^{49}$ ;

o  $R^{19}$  y  $R^{26}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o un heteroarilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  y  $R^{49}$ ;

$R^{28}$  es H, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido o arilalquilo sustituido, en la que heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, arilo sustituido y arilalquilo sustituido están sustituidos con  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  y  $R^{52}$ ;

$R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$  y  $R^{52}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, oxo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, alcoxícicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, alquilcicloalcoxi, alquilcicloalcoxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, haloalcoxi,

haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, haloalcoxialcoxi, haloalcoxialcoxialquilo, cloropiridinilcarbonilo y heterocicloalquilo;

n es cero o 1;

5

m es cero o 1;

p, q y r se seleccionan independientemente de cero y 1;

10

v y x se seleccionan independientemente de 1, 2, 3 o 4;

w es cero, 1, 2 o 3;

15

con la condición de que no más de dos de  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  sean N.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

20

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo terapéuticamente inerte.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento o profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.