

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 821**

51 Int. Cl.:

C07D 217/06 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2015 PCT/EP2015/073053**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016 WO16055479**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2015 E 15775688 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3204359**

54 Título: **Derivados de tetrahidroisoquinolina**

30 Prioridad:

08.10.2014 EP 14188174

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

27.04.2021

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**VALADE, ANNE;
JNOFF, ERIC;
ATES, ALI;
BURSSENS, PIERRE;
SKOLC, DAVID;
SANDS, ZARA y
MATHIEU, BENOÎT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 821 821 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahydroisoquinolina

Campo de la invención

5 La invención se refiere a derivados de tetrahydroisoquinolina y su uso en terapia. En particular, la presente invención se refiere a derivados de tetrahydroisoquinolina sustituidos farmacológicamente activos y análogos de estos. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ilo sustituidos y análogos de estos.

Los compuestos según la presente invención son moduladores alostéricos positivos de D1 y, por consiguiente, beneficiosos como agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades en las que participan los receptores D1.

10 Antecedentes de la invención

La monoamina dopamina actúa a través de dos familias de GPCR para modular la motricidad, mecanismos de gratificación, procesos cognitivos y otras funciones fisiológicas. Específicamente, la dopamina actúa sobre las neuronas a través de receptores que comprenden dopamina D1 y D5, similares a D1, que se acoplan principalmente a la proteína G_s G y estimulan, de este modo, la producción de cAMP, y similares a D2, que comprenden los receptores 15 D2, D3 y D4, que se acoplan a las proteínas $G_{i/q}$ G y que atenúan la producción de cAMP. Estos receptores se expresan ampliamente en diferentes regiones del cerebro. En particular, los receptores D1 participan en numerosas funciones fisiológicas y procesos conductuales. Los receptores D1 participan, por ejemplo, en la plasticidad sináptica, la función cognitiva y la motricidad dirigida a un objetivo, pero también en procesos de gratificación. Debido a su participación en 20 varios procesos fisiológicos/neurológicos, los receptores D1 se han relacionado con una variedad de trastornos que incluyen síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, afectación cognitiva relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés), drogadicción, trastornos del sueño, apatía

25 El desarrollo de moléculas pequeñas biodisponibles oralmente dirigidas a receptores D1 ha resultado difícil. Los agonistas de D1 desarrollados hasta el momento se caracterizan por un resto catecol y su uso clínico, por lo tanto, se ha limitado a terapias invasivas. Lograr la selectividad suficiente también ha sido un desafío debido al alto grado de homología en el sitio de unión a ligando entre los subtipos de receptores de dopamina (p. ej., dopamina D1 y D5). Los agonistas de D1 también se asocian a eventos adversos potencialmente limitantes que incluyen disquinesia e 30 hipotensión. Además, el uso de agonistas del receptor D1 se ha asociado al desarrollo de tolerancia en modelos animales.

Por lo tanto, existe la necesidad de diseñar nuevos agentes que no contengan un resto catecol y que puedan modular receptores D1 en un sitio nuevo para mejorar la selectividad y reducir algunos efectos secundarios.

35 Ha habido gran interés en la identificación de moduladores alostéricos de GPCR, como herramientas para comprender los mecanismos del receptor y como posibles agentes terapéuticos. Los GPCR representan la mayor familia de receptores de la superficie celular y una gran cantidad de fármacos comercializados activan o bloquean directamente las vías de señalización mediadas por estos receptores. Sin embargo, para algunos GPCR (p. ej., receptores peptídicos), ha sido un desafío desarrollar moléculas pequeñas o lograr la selectividad suficiente debido al alto grado de homología en el sitio de unión a ligando entre los subtipos (p. ej., dopamina D1 y D5 o D2 y D3). Por consiguiente, 40 gran parte de la investigación de fármacos se ha desplazado a la identificación de moléculas pequeñas que se dirigen a sitios distintos del agonista ortoestérico natural. Los ligandos que se unen a estos sitios inducen un cambio conformacional en el GPCR y, de este modo, modulan alostéricamente la función del receptor. Los ligandos alostéricos tienen una gama diversa de actividades que incluyen la capacidad de potenciar (modulador alostérico positivo, PAM, por sus siglas en inglés) o atenuar (modulador alostérico negativo, NAM, por sus siglas en inglés) los efectos del 45 ligando endógeno, al afectar la afinidad y/o eficacia. Además de selectividad para el subtipo, los moduladores alostéricos pueden presentar otras posibles ventajas desde la perspectiva del descubrimiento de fármacos, tales como una falta de efecto directo o eficacia intrínseca; potenciar solamente el efecto del transmisor natural donde y cuando se libera; propensión reducida a inducir la desensibilización que surge de la exposición constante a un agonista, así como propensión reducida a inducir efectos secundarios relacionados con la diana.

50 Compendio de la invención

Los compuestos según la presente invención potencian el efecto de los agonistas de D1 o el ligando endógeno en los receptores D1 a través de un mecanismo alostérico y son, por lo tanto, moduladores alostéricos positivos de D1 (D1 PAM, por sus siglas en inglés).

55 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son D1 PAM, por lo tanto, son beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos en los que participan los receptores D1. Dichas enfermedades incluyen síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia

antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, enfermedad de Huntington demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, afectación cognitiva relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve (MCI), drogadicción, trastornos del sueño y apatía.

- 5 La presente invención proporciona, en particular, derivados de tetrahydroisoquinolina y análogos de estos, que son beneficiosos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que participan los receptores D1.

Los nombres y/o estructuras químicas de los siguientes derivados de tetrahydroisoquinolina se han ingresado en el registro en línea STN Chemical Abstracts Service, con los siguientes números de registro (RN, por sus siglas en inglés), sin ninguna descripción de medios para preparar y/o usar dichos compuestos:

- 10 RN1340700-29-9 (2-(2-fluorofenil)-1-[(1R)-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-1-etanona);

RN 336825-30-0 (3,4-dihidro-1-metil-N-(2-metilfenil)-2(1H)-isoquinolinacarboxamida);

RN 336825-18-4 (N-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida);

RN 336825-17-3: (N-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida)

RN 336825-16-2 (N-(2,3-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida);

- 15 RN 336825-12-8 (N-(2-bromofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida); y

RN 336825-07-1: (N-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida).

La solicitud de patente internacional núm. WO 2013/051869 A1 describe ciertos derivados de 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo que son antagonistas de NK2.

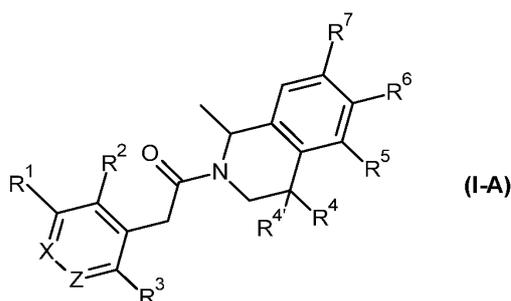
- 20 La solicitud de patente internacional núm. WO2008/109336 A1 describe ciertos compuestos de tetrahydroisoquinolina que son moduladores de los receptores H3 de histamina.

La solicitud de patente internacional núm. WO 2014/193781 A1, publicada el 4 de diciembre de 2014, describe ciertos derivados de 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo útiles para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Parkinson o la esquizofrenia.

- 25 Sin embargo, ningunas de estas solicitudes de patente, describe ni sugiere los derivados de tetrahydroquinolina exactos como se proporcionan en la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I-A)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

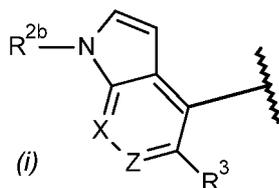


en donde

- 30 R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano o hidroxilo; alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino, cuyos grupos pueden estar cualesquiera sustituidos por uno o más sustituyentes;

R² es hidrógeno, ciano o halógeno; o alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), alquilamido C₁₋₆, (alquilacilo C₁₋₆)amino, (alquilacilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆) o heteroarilo, cuyos grupos pueden estar cualesquiera sustituidos por uno o más sustituyentes; o

- 35 R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un heterociclo de fórmula (i):



en donde R^{2b} es hidrógeno o alquilsulfonilo C₁₋₆;

R³ es halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano;

5 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁴ y R^{4'} juntos forman un grupo oxo;

10 R⁵ es hidrógeno, ciano o hidroxilo; o alquilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; alquilsulfonilamino C₁₋₆; alquilsulfonilamino C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), heterociclo, alquilacilamino C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), alquilureido C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), alquilcarbamato C₁₋₆(alquilo C₁₋₆); amido; alcoxycarbonilo C₁₋₆(alquilo C₁₋₆); grupo amino; N-ciano-S-(alquilo C₁₋₆)sulfonimidoili, N,S-(dialquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo, aminosulfinilo; alquilsulfinilo C₁₋₆; aminosulfonilo; (di-alquilo C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, amino(alquilo C₁₋₆) o amido(alquilo C₁₋₆); cuyos grupos pueden estar cualesquiera opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes;

R⁶ es hidrógeno;

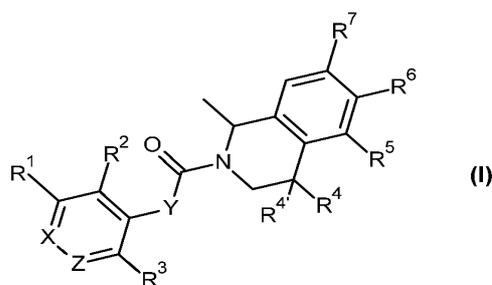
R⁷ es hidrógeno o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino;

15 X es CR⁹ o N; en donde R⁹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo;

Z es CH o N; y

en donde el compuesto no es 2-(2-fluorofenil)-1-[(1R)-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-1-etanona

También se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



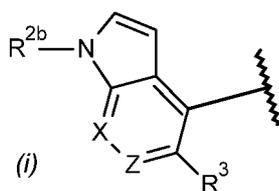
20

en donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano o hidroxilo; o alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino, cuyos grupos pueden estar cualesquiera sustituidos por uno o más sustituyentes;

25 R² es hidrógeno, ciano o halógeno; o alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), alquilamido C₁₋₆, (alquilacilo C₁₋₆)amino, (alquilacilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆) o heteroarilo, cuyos grupos pueden estar cualesquiera sustituidos por uno o más sustituyentes; o

R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un heterociclo de fórmula (i):



en donde R^{2b} es hidrógeno o alquilsulfonilo C_{1-6} ;

R^3 es halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o ciano;

5 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcocarbonilo C_{1-6} o alquilaminocarbonilo C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ; o R^4 y R^4' juntos forman un grupo oxo;

10 R^5 es hidrógeno, ciano o hidroxilo; o alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilamino C_{1-6} ; alquilsulfonilamino C_{1-6} (alquilo C_{1-6}), heterociclo, alquilacilamino C_{1-6} (alquilo C_{1-6}); alquilureido C_{1-6} (alquilo C_{1-6}); alquilcarbamato C_{1-6} (alquilo C_{1-6}); amido; alcocarbonilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6}); grupo amino; N-ciano-S-(alquilo C_{1-6})sulfonimidoilo, N,S-(dialquilo C_{1-6})sulfonimidoilo, aminosulfino; alquilsulfino C_{1-6} ; aminosulfonilo; (di-alquilo C_{1-6})(óxido)- λ^6 -sulfanilideno-amino; amino(alquilo C_{1-6}); o amido(alquilo C_{1-6}); cuyos grupos pueden estar cualesquiera opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno o (alquilsulfonilo C_{1-6})amino;

15 X es CR^9 o N; en donde R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido por hidroxilo o alquilsulfino C_{1-6} ;

Z es CH o N; y

Y es CH_2 o NH.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I-A), según se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en terapia.

20 En otro aspecto, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I-A), según se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y/o trastornos en los que participan los receptores D1.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I-A), según se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento y/o prevención de síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, enfermedad de Huntington; demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, afectación cognitiva relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve (MCI), drogadicción, trastornos del sueño o apatía.

30 En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I-A), según se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Parkinson.

35 Cuando cualquier de los grupos en los compuestos de fórmula (I) indicados anteriormente se señala como opcionalmente sustituido, este grupo puede estar insustituido, o sustituido por uno o más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos estarán insustituidos, o sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen "alquilo C_{1-6} ", "cicloalquilo C_{3-8} ", "amino", "acilo", "aciloxi", "acilamino", "amido", "alcocarbonilo", "ureido", "carbamato", "arilo", "heterociclo", "heteroarilo", "heterocicloalquilo", "sulfanilo", "sulfino", "sulfonilo", "alcoxi", "sulfanilo", "halógeno", "trihalometilo", "ciano", "hidroxilo" y similares. Los sustituyentes adecuados para cada grupo particular de compuestos de fórmula (I) se describen adicionalmente en la presente más adelante en la presente memoria descriptiva.

40 La presente invención incluye dentro de su alcance sales de los compuestos de fórmula (I-A) indicada anteriormente. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I-A) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los principios estándares subyacentes a la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Los ejemplos de sales seleccionados según la presente

invención incluyen sales de trifluoroacetato y sales de hidrocioruro.

La presente descripción incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) indicada anteriormente. Dichos solvatos se pueden formar con disolvente orgánicos comunes o agua.

5 También se describen cocristales de los compuestos de fórmula (I).. El término técnico "cocrystal" se usa para describir la situación donde componentes moleculares neutros están presentes dentro de un compuesto cristalino en una relación estequiométrica definida. La preparación de cocristales farmacéuticos permite que se hagan modificaciones a la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que a su vez pueden alterar las propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica prevista (ver *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012).

10 El término "hidrógeno", según se usa en la presente memoria, abarca todas las formas isotópicas del átomo de hidrógeno. Por lo tanto, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas más adelante en la presente memoria, puede estar presente como un átomo ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferiblemente ^1H .

El término "hidroxi", según se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula -OH.

15 "Halógeno" se refiere a átomos de fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Ciano" se refiere a -CN.

"Nitro" se refiere a -NO₂.

20 "Alquilo C₁₋₆" o "alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo que representa radicales de hidrocarburo saturados, monovalentes que tienen restos lineales (no ramificados) o ramificados o combinaciones de estos, y contiene 1 a 6 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₄ son metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo. Los grupos "alquilo C₁₋₄" o "C₁₋₆" pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, ciano, amido, alcoxi, sulfonilamino. Los grupos alquilo particulares según la presente invención son metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo. Los grupos alquilo adicionales incluyen difluorometilo, trifluorometilo, isopropilo y 2,2-difluoroetilo.

25 El término "alquilo C₁₋₆ hidroxi" o "(hidroxi)alquilo C₁₋₆", según se usa en la presente memoria, se refiere a un alquilo según se definió anteriormente sustituido por uno o más "hidroxi". Un ejemplo de grupo alquilo C₁₋₆ hidroxi grupo según la presente invención es hidroximetilo.

"Alcoxi C₁₋₆" se refiere a grupo de fórmula -O-R donde R es un "alquilo C₁₋₆" sustituido o insustituido. Un ejemplo de grupos alcoxi según la presente invención es metoxi, 2-(metilamino)-2-oxoetoxi o 2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi.

30 "Cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un anillo simple (*p. ej.*, ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (*p. ej.*, norbornilo). Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

35 "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo simple (*p. ej.*, fenilo) o múltiples anillos condensados (*p. ej.*, naftilo). Los grupos "ariilo" pueden estar insustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, ciano, amido, hidroxi o heterociclo. Ariilo incluye fenilo y similares.

40 "Heterociclo" se refiere a un sistema de anillo saturado o insaturado que contiene, además de átomos de carbono, al menos un hetero átomo, tal como nitrógeno, oxígeno y/o azufre. "Heterociclo" incluye "heteroarilo" y "heterocicloalquilo". Los heterociclos insaturados incluyen dihidroimidazolilo, en particular, 1-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo.

45 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o heteroaromático de anillo fusionado bicíclico o tricíclico. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, oxazolilo, pirazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroarilo según la presente invención incluyen 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, piridina-3-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 2-amino-piridin-4-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 3-ciano-1H-pirazol-4-ilo, 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo y 2H-1,2,3-triazol-4-ilo.

50 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₈ según la definición anterior, en el que 1 a 3 átomos de carbono se reemplazan por hetero átomos elegidos del grupo que consiste en O, S, NR, R que se define como hidrógeno, acilo o alquilo C₁₋₆. El heterocicloalquilo preferido incluye pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo y similares. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo según la presente invención son pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azetidín-1-ilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

"Grupo amino" se refiere al grupo -NRR' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterociclo", "ariilo" y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están acoplados, pueden

formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros. "Alquilamino C₁₋₆" se refiere al grupo -NRR' en donde R es H o alquilo C₁₋₆ y R' es alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de grupos amino según la presente invención son amino, metilamino y dimetilamino.

5 "Amido" se refiere al grupo -C(=O)NRR' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterociclo", "arilo" y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están acoplados, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros. "Alquilamido C₁₋₆" se refiere al grupo -C(=O)NRR' en donde R es H o "alquilo C₁₋₆" y R' es "alquilo C₁₋₆". "Heterocicilamido" se refiere al grupo -C(=O)NRR' en donde uno de R o R' es un "heterociclo". "Heterocicloalquilamido C₃₋₈" se refiere al grupo -C(=O)NRR' en donde R, R' junto con el átomo de nitrógeno al cual están acoplados, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros. Los ejemplos de grupos amido según la presente invención incluyen carbamoilo, metilcarbamoilo (también denominado metilaminocarbonilo), dimetilcarbamoilo (también denominado dimetilaminocarbonilo), etilcarbamoilo (también denominado etilaminocarbonilo) e isopropilcarbamoilo (también denominado isopropilaminocarbonilo).

10 "Acilo" se refiere al grupo -C(=O)R donde R es "alquilo C₁₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterociclo" o "arilo". "Alquilacilo C₁₋₆" se refiere al grupo -C(=O)R donde R es "alquilo C₁₋₆". Un ejemplo de grupo acilo según la presente invención es acetilo.

15 "Acilamino" se refiere al grupo -NHC(=O)R donde R es "alquilo C₁₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterociclo" o "arilo". "(Alquilacilo C₁₋₆)amino" se refiere al grupo -NHC(=O)R donde R es "alquilo C₁₋₆". Un ejemplo de grupo acilamino según la presente invención es acetamido.

20 El término "alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR en donde R incluye "alquilo C₁₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterociclo" o "arilo". "Alcoxicarbonilo C₁₋₆" se refiere al grupo -C(O)OR en donde R es "alquilo C₁₋₆". Un ejemplo de grupo alcoxicarbonilo según la presente invención es metoxicarbonilo.

"Alcoxicarboniloxi" se refiere al grupo -OC(O)OR en donde R incluye "alquilo C₁₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterociclo" o "arilo". "Alcoxicarboniloxi C₁₋₆" se refiere al grupo -OC(O)OR en donde R es "alquilo C₁₋₆". Un ejemplo de alcoxicarboniloxi es metoxicarboniloxi.

25 "Aminocarboniloxi" se refiere al grupo -OC(O)NRR' en donde R y R' se definen como anteriormente para los grupos amino. "Aminocarboniloxi C₁₋₆" se refiere al grupo -OC(O)NRR' en donde R es H o "alquilo C₁₋₆" y R' es "alquilo C₁₋₆".

30 "Sulfonilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de fórmula "-SO₂-R" en donde R es "alquilo C₁₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterociclo" o "arilo". "Alquilsulfonilo C₁₋₆" se refiere a un grupo sulfonilo en donde R es un "alquilo C₁₋₆". Los ejemplos de grupo sulfonilo según la presente invención son metilsulfonilo y (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonilo.

"Sulfinilo" se refiere a un grupo de fórmula "-S(O)-R" en donde R es "alquilo C₁₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterociclo" o "arilo". "Alquilsulfinilo C₁₋₆" se refiere a un grupo sulfinilo en donde R es un "alquilo C₁₋₆".

"Sulfanilo" se refiere a un grupo de fórmula "-S-R" en donde R es "alquilo C₁₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterociclo" o "arilo". "Alquilsulfanilo C₁₋₆" se refiere a un grupo sulfanilo en donde R es un "alquilo C₁₋₆".

35 "Sulfonilamino", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de fórmula -NRSO₂-R' en donde R y R' son como se definieron en la presente memoria anteriormente para el grupo amino. "(Alquilsulfonilo C₁₋₆)amino", se refiere a un grupo de fórmula -NHSO₂-R' en donde R' es "alquilo C₁₋₆". Un ejemplo de grupo sulfonilamino según la presente invención es (metilsulfonilo)amino.

40 "Aminosulfonilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de fórmula -SO₂-NRR' en donde R y R' son como se definieron en la presente memoria anteriormente para el grupo amino. "Alquilaminosulfonilo C₁₋₆" se refiere al grupo aminosulfonilo en donde R es H o "alquilo C₁₋₆" y R' es "alquilo C₁₋₆". "Heterocicilaminosulfonilo" se refiere al grupo -SO₂-NRR' en donde uno de R o R' es un "heterociclo". "Heterocicloalquilaminosulfonilo C₃₋₈" se refiere al grupo -SO₂-NRR' en donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están acoplados, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros. Un ejemplo de grupos aminosulfonilo según la presente invención son sulfamoilo, metilsulfamoilo (también denominado metilaminosulfonilo), etilsulfamoilo (también denominado etilaminosulfonilo), (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, propan-2-ilsulfamoilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, azetidín-1-ilsulfonilo, (1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfamoilo, (1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfamoilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfamoilo.

45 "Aminosulfinilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de fórmula -SO-NRR' en donde R y R' son como se definieron en la presente memoria anteriormente para el grupo amino. "Alquilaminosulfinilo C₁₋₆" se refiere al grupo aminosulfinilo en donde R es hidrógeno o "alquilo C₁₋₆" y R' es "alquilo C₁₋₆".

"Oxo", según se usa en la presente memoria, se refiere a =O.

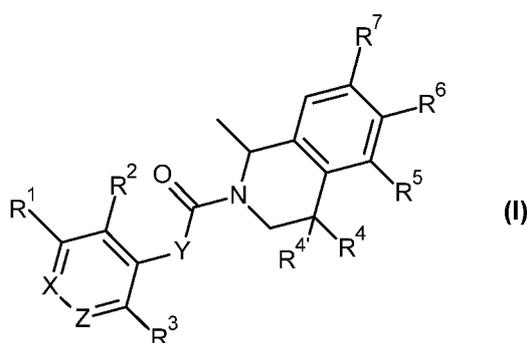
"Ureido", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)NRR' en donde R y R' son como se definieron en la presente memoria anteriormente para el grupo amino. Un ejemplo de ureido es

(metoxicarbonil)amino. "Alquileido C₁₋₆" se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)NRR' en donde R es hidrógeno o "alquilo C₁₋₆" y R' es "alquilo C₁₋₆".

5 "Carbamato", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de fórmula -NRC(O)OR' en donde R y R' son como se definieron en la presente memoria anteriormente para el grupo amino. "Alquilcarbamato C₁₋₆" se refiere a un grupo de fórmula -NRC(O)OR' en donde R es hidrógeno o "alquilo C₁₋₆" y R' es "alquilo C₁₋₆".

10 "Alquilo C₁₋₆ carbamato", según se usa en la presente memoria, se refiere a un "alquilo C₁₋₆" sustituido por un carbamato según se definió anteriormente en la presente memoria. "N-ciano-S-(alquil C₁₋₆)sulfonimidoilo" se refiere a un grupo de fórmula -SR(O)(N-CN) en donde R es "alquilo C₁₋₆". "N,S-(di-alquil C₁₋₆)sulfonimidoilo" se refiere a un grupo de fórmula -SR(O)(N-R') en donde R y R' son "alquilo C₁₋₆". "(Di-alquil C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino" se refiere a un grupo de fórmula -N=S(O)RR' en donde R y R' son "alquilo C₁₋₆" o R y R' junto con el átomo de S forman un "heterocicloalquilo C₃₋₈".

También se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



15 en donde

R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, R⁷, X, Z e Y como se definieron anteriormente, con la excepción de los siguientes compuestos:

2-(2-fluorofenil)-1-[(1R)-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-1-etanona;

3,4-dihidro-1-metil-N-(2-metilfenil)-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;

20 N-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;

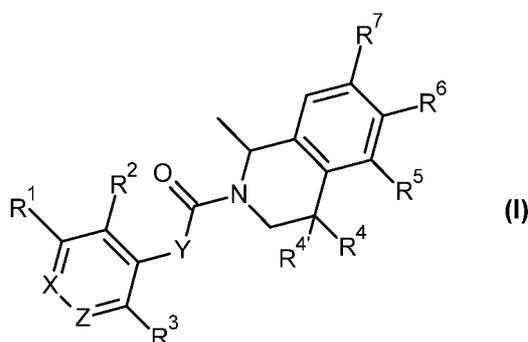
N-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;

N-(2,3-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;

N-(2-bromofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida; y

N-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida.

25 También se describen en la presente memoria derivados de tetrahydroisoquinolina según la fórmula I,



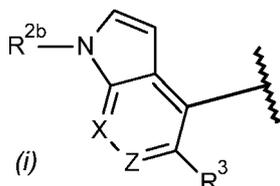
en donde,

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo C₁₋₆ hidroxil, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo

C₁₋₆ o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ insustituido o sustituido por uno o más halógenos, alquilo C₁₋₆ hidroxí, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, ciano, alquilamido C₁₋₆, pirazolilo, o un grupo de fórmula -CH₂R^{2a}, -NHR^{2a} o -CH₂NHR^{2a} en donde R^{2a} se selecciona de alquilacilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆;

5 Alternativamente, R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un biciclo de fórmula (i):



en donde R^{2b} es hidrógeno o alquilsulfonilo C₁₋₆;

R³ es halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆ o aminocarboniloxi C₁₋₆;

10 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆; o R⁴ y R^{4'} juntos forman un grupo oxo;

R⁵ es hidrógeno, ciano, hidroxí, amino, carbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilaminosulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₆ o heterociclo, N-ciano-S-(alquil C₁₋₆)sulfonimidoilo, N,S-(dialquil C₁₋₆)sulfonimidoilo, (di-alquil C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino; o R⁵ es alquilo C₁₋₆ mono o polisustituido por hidroxí, halógeno, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino, (alquilacilo C₁₋₆)amino, alquilureido C₁₋₆, alquilcarbamato C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆; o R⁵ es un heterociclo opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆; o R⁵ es un grupo amido seleccionado de alquilamido C₁₋₆ opcionalmente mono o polisustituido por halógeno, heterociclamido insustituido o sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆, halógeno o hidroxí; o R⁵ es un grupo aminosulfonilo seleccionado de alquilaminosulfonili C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o ciano, heterociclaminosulfonilo o heterocicloalquilaminosulfonilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

15 C₁₋₆)amino, (alquilacilo C₁₋₆)amino, alquilureido C₁₋₆, alquilcarbamato C₁₋₆, alcoxycarboniloxi C₁₋₆; o R⁵ es un heterociclo opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆; o R⁵ es un grupo amido seleccionado de alquilamido C₁₋₆ opcionalmente mono o polisustituido por halógeno, heterociclamido insustituido o sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆, halógeno o hidroxí; o R⁵ es un grupo aminosulfonilo seleccionado de alquilaminosulfonili C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o ciano, heterociclaminosulfonilo o heterocicloalquilaminosulfonilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R⁶ es hidrógeno

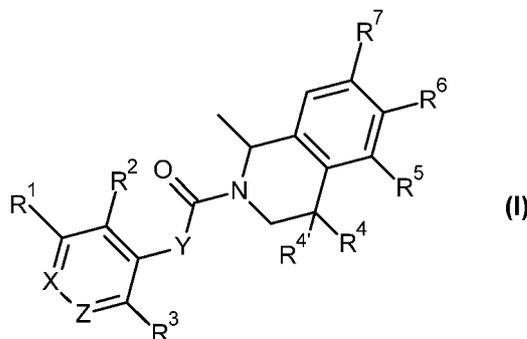
R⁷ es hidrógeno o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino;

X es CR⁹ o N, en donde R⁹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ hidroxí.

Z es CH; y

25 Y es CH₂ o NH.

También se describen en la presente memoria derivados de tetrahydroisoquinolina de fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables de estos,



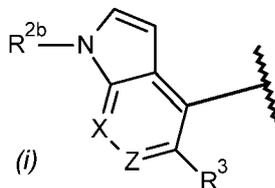
en donde,

30 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₆ hidroxí, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ insustituido o sustituido por uno o más halógenos, alquilo C₁₋₆ hidroxí, alcoxi

C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, ciano, alquilamido C₁₋₆, pirazolilo, o un grupo de fórmula -CH₂R^{2a}, -NHR^{2a} o -CH₂NHR^{2a} en donde R^{2a} se selecciona de alquilacilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆; o

R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un bicyclo de fórmula (i):



5 en donde R^{2b} es hidrógeno o alquilsulfonilo C₁₋₆; y

R³ es halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcocarboniloxi C₁₋₆ o aminocarboniloxi C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆; o R⁴ y R^{4'} juntos forman un grupo oxo;

10 R⁵ es hidrógeno, ciano, hidroxí, amino, carbamilo, sulfamilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilaminosulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₆ o heterociclo, N-ciano-S-(alquil C₁₋₆)sulfonimidoilo, N,S-(dialquil C₁₋₆)sulfonimidoilo, (di-alquil C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino; o R⁵ es alquilo C₁₋₆ mono o polisustituido por hidroxí, halógeno, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino, (alquilacilo C₁₋₆)amino, alquileido C₁₋₆, alquilcarbamato C₁₋₆, alcocarboniloxi C₁₋₆; o R⁵ es un heterociclo opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆; o R⁵ es un grupo amido seleccionado de alquilamido C₁₋₆ opcionalmente mono o polisustituido por halógeno, heterociclamido insustituido o sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆, halógeno o hidroxí; o R⁵ es un grupo aminosulfonilo seleccionado de alquilaminosulfonil C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o ciano, heterocicloalquilaminosulfonilo o heterocicloalquilaminosulfonilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R⁶ es hidrógeno

20 R⁷ es hidrógeno o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino;

X es CR⁹ o N, en donde R⁹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ hidroxí.

Z es CH; y

Y es CH₂ o NH;

con la excepción de los siguientes compuestos:

25 2-(2-fluorofenil)-1-[(1R)-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-1-etanona;

3,4-dihidro-1-metil-N-(2-metilfenil)-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;

N-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;

N-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;

N-(2,3-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;

30 N-(2-bromofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida); y

N-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida.

Las realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria se exponen más adelante.

35 En una primera realización, R¹ es hidrógeno. En una segunda realización, R¹ es halógeno. En un aspecto particular de esta realización, R¹ es bromo. En una tercera realización, R¹ es ciano. En una cuarta realización, R¹ es hidroxí. En una quinta realización, R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de dicha realización, R¹ es alquilo C₁₋₆. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxí. En un aspecto particular de esta realización, R¹ es hidroximetilo. En una sexta realización, R¹ es alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ es alcoxi C₁₋₆. En un aspecto particular de dicha realización, R¹ es metoxi. En una séptima realización, R¹ es alquilsulfanilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ es alquilsulfanilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R¹ es metilsulfanilo. En una octava realización, R¹ es alquilsulfinilo

- C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ es alquilsulfinilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R¹ es metilsulfinilo. En una novena realización, R¹ es alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ es alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R¹ es metilsulfonilo. En una décima realización, R¹ es (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹ es (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino. En un aspecto particular de esta realización, R¹ es (metilsulfonilo)amino.
- Los ejemplos de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen halógeno o hidroxilo. Los ejemplos particulares de sustituyentes opcionales en R¹ incluyen hidroxilo.
- En una realización, la presente descripción proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano o hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino.
- En una realización particular, R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino.
- Adecuadamente, R¹ es hidrógeno, bromo, ciano, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo o (metilsulfonil)amino. Ilustrativamente, R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo o (metilsulfonil)amino.
- Particularmente, R¹ es hidrógeno, bromo, metoxi, metilsulfanilo o (metilsulfonil)amino.
- En una realización particular, R¹ es hidrógeno o (metilsulfonilo)amino. En una realización preferida, R¹ es hidrógeno.
- En una primera realización, R² es hidrógeno. En una segunda realización, R² es ciano. En una tercera realización, R² es halógeno. En un aspecto de esta realización, R² es cloro. En otro aspecto de esta realización, R² es fluoro. En una cuarta realización, R² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es alquilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R² es metilo. En otro aspecto de esta realización, R² es alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo. En un aspecto particular de esta realización, R² es hidroximetilo. En un aspecto adicional de esta realización, R² es alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más halógenos. En un aspecto particular de esta realización, R² es trifluorometilo. En una quinta realización, R² es alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es alcoxi C₁₋₆. En un aspecto particular de dicha realización, R² es metoxi. En una sexta realización, R² es alquilsulfanilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es alquilsulfanilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R² es metilsulfinilo. En una séptima realización, R² es alquilsulfinilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R² es metilsulfinilo. En una octava realización, R² es alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R² es metilsulfonilo. En una novena realización, R² es (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino. En un aspecto particular de esta realización, R² es (metilsulfonilo)amino. En una décima realización, R² es (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆). En un aspecto particular de esta realización, R² es metilsulfonilaminometilo. En una decimoprimerá realización, R² es alquilamido C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es alquilamido C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R² es metilcarbamoilo. En una decimosegunda realización, R² es (alquilacilo C₁₋₆)amino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es (alquilacilo C₁₋₆)amino. En un aspecto particular de esta realización, R² es acetamido. En una decimotercera realización, R² es (alquilacilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es (alquilacilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆). En un aspecto particular de esta realización, R² es acetilaminometilo. En una decimocuarta realización, R² es heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R² es heteroarilo. En un aspecto particular de esta realización, R² es pirazolilo.
- Los ejemplos de sustituyentes opcionales en R² incluyen halógeno, hidroxilo, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquilacilo C₁₋₆. Los sustituyentes adecuados en R² incluyen halógeno e hidroxilo. Los ejemplos particulares de sustituyentes opcionales en R² incluyen fluoro e hidroxilo.
- En una realización, la presente descripción proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R² es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más halógenos, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), alquilamido C₁₋₆, (alquilacilo C₁₋₆)amino, (alquilacilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆) o heteroarilo.
- En otra realización, la presente descripción proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ insustituido o sustituido por uno o más halógenos, alquilo C₁₋₆ hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, ciano, alquilamido C₁₋₆, pirazolilo, o un grupo de fórmula -CH₂R^{2a}, -NHR^{2a} o -CH₂NHR^{2a} en donde R^{2a} se selecciona de alquilacilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆.
- Ilustrativamente, R² es hidrógeno, halógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, ciano, metilcarbamoilo, 1H-pirazol-4-ilo o un grupo de fórmula -CH₂R^{2a}, -NHR^{2a} o -CH₂NHR^{2a} en donde R^{2a} se selecciona de acetilo o metilsulfonilo.

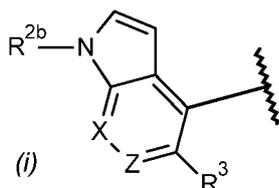
Oportunamente, R² es cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, metilsulfanilo o ciano.

Adecuadamente, R² es halógeno o ciano.

Particularmente, R² es cloro o ciano.

Preferiblemente, R² es cloro.

- 5 En una realización alternativa, R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un biciclo de fórmula (i):



en donde R^{2b} es hidrógeno o metilsulfonilo.

- 10 En una primera realización alternativa, R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un grupo 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo opcionalmente sustituido.

En una segunda realización alternativa, R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un grupo 1H-indol-4-ilo opcionalmente sustituido.

En una realización alternativa particular, R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un 5-metilsulfonyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo o 5-cloro-1H-indol-4-ilo.

- 15 En una primera realización, R³ es halógeno. En un aspecto de esta realización, R³ es cloro. En otro aspecto de esta realización, R³ es bromo. En una segunda realización, R³ es alquilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R³ es metilo. En una tercera realización, R³ es alcoxi C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R³ es metoxi. En una cuarta realización, R³ es ciano.

- 20 En una realización, la presente descripción proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R³ es halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano.

En un aspecto de dicha realización, R³ es halógeno, metilo, metoxi o ciano.

En un aspecto particular de dicha realización, R³ es halógeno o ciano.

En un aspecto particular adicional de dicha realización, R³ es cloro o ciano.

En otra realización, R³ es halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

- 25 En un aspecto de dicha realización, R³ es halógeno, metilo o metoxi.

En un aspecto particular de dicha realización, R³ es bromo o cloro. En un aspecto preferido de dicha realización, R³ es cloro. Generalmente, R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆.

- 30 En una primera realización, R⁴ es hidrógeno. En una segunda realización, R⁴ es halógeno. En un aspecto de esta realización, R⁴ es fluoro. En una tercera realización, R⁴ es alquilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R⁴ es metilo. En una cuarta realización, R⁴ es alcoxi C₁₋₆. En un aspecto particular de dicha realización, R⁴ es metoxi. En una quinta realización, R⁴ es hidroxilo. En una sexta realización, R⁴ es alquilsulfonilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R⁴ es metilsulfonilo. En una séptima realización, R⁴ es alcoxycarbonilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R⁴ es (metoxycarbonil)oxi. En una octava realización, R⁴ es alquilaminocarbonilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R⁴ es (metilcarbamoil)oxi.

Adecuadamente, R⁴ es hidrógeno, halógeno, metilo, hidroxilo, metoxi, metilsulfonilo, (metoxycarbonil)oxi o (metilcarbamoil)oxi.

Particularmente, R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, (metoxycarbonil)oxi o (metilcarbamoil)oxi.

Ilustrativamente, R⁴ es hidrógeno, hidroxilo o (metilcarbamoil)oxi.

- 40 Particularmente, R⁴ es hidrógeno.

Generalmente, R⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

En una primera realización, R⁴ es hidrógeno. En una segunda realización, R⁴ es halógeno. En un aspecto particular de esta realización, R⁴ es fluoro. En una tercera realización, R⁴ es alquilo C₁₋₆. En un aspecto particular de esta realización, R⁴ es metilo.

5 Adecuadamente, R⁴ es hidrógeno, halógeno, metilo.

Particularmente, R⁴ es hidrógeno.

En una realización alternativa, R⁴ y R⁴ forman juntos un grupo oxo.

En una primera realización, R⁵ es hidrógeno. En una segunda realización, R⁵ es ciano. En una tercera realización, R⁵ es hidroxilo.

10 En una cuarta realización, R⁵ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de dicha realización, R⁵ es metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es etilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es isopropilo opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esta realización, R⁵ es propilo opcionalmente sustituido.

15 En una quinta realización, R⁵ es alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es metilsulfonilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es etilsulfonilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es isopropilsulfonilo opcionalmente sustituido.

En una sexta realización, R⁵ es alquilsulfonilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es metilsulfonilamino opcionalmente sustituido.

20 En una séptima realización, R⁵ es alquilsulfonilamino C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆). En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es metilsulfonilaminometilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es metilsulfonilaminoetilo opcionalmente sustituido.

25 En una octava realización, R⁵ es un heterociclo opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es oxazolilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto, R⁵ es piridinilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto, R⁵ es pirazolilo opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto, R⁵ es triazolilo opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto, R⁵ es morfolinilo opcionalmente sustituido. En un sexto aspecto, R⁵ es 4,5-dihidroimidazolilo opcionalmente sustituido.

En una novena realización, R⁵ es alquilacilamino C₁₋₆ (C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es (metilcarbonilamino)metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto, R⁵ es (metilcarbonilamino)etilo opcionalmente sustituido.

30 En una décima realización, R⁵ es alquilureido C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es (metilureido)metilo opcionalmente sustituido.

En una decimoprimera realización, R⁵ es alquilcarbamato C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es (metilcarbamato)metilo opcionalmente sustituido.

35 En una decimosegunda realización, R⁵ es amido opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es carbamoilo. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es alquilamido C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es heterocicloalquilamido C₃₋₈ opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esta realización, R⁵ es heterocicloamido opcionalmente sustituido.

En una decimotercera realización, R⁵ es alcoxicarbonilo C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un aspecto, R⁵ es (metoxicarbonilo)metilo opcionalmente sustituido.

40 En una decimocuarta realización, R⁵ es grupo amino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es amino.

En una decimoquinta realización, R⁵ es N-ciano-S-(alquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es N-ciano-S-(metil)sulfonimidoilo opcionalmente sustituido.

45 En una decimosexta realización, R⁵ es N,S-(di-alquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo opcionalmente sustituido. En un primer aspecto, R⁵ es N-metil-S-metil-sulfonimidoilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto, R⁵ es N-etil-S-metilsulfonimidoilo opcionalmente sustituido.

En una decimoséptima realización, R⁵ es aminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un aspecto, R⁵ es alquilaminosulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

50 En una decimoctava realización, R⁵ es alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es metilsulfonilo opcionalmente sustituido.

En una decimonovena realización, R⁵ es aminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es sulfamoilo. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es alquilaminosulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es heterocicilaminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esta realización, R⁵ es heterocicloalquilaminosulfonilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido.

5 En una vigésima realización, R⁵ es (di-alquilo C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilidenoamino opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es (1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es (di-metil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es (4-óxido-1,4-λ⁴-oxatian-4-ilideno)amino opcionalmente sustituido.

10 En una vigesimoprimera realización, R⁵ es amino(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es heterocicloalquilamino C₃₋₈ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es alquilamino C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido.

15 En una vigesimosegunda realización, R⁵ es amido(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es carbamoilo(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es cicloalquilamido C₃₋₈(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto, R⁵ es heterocicloalquilamido C₃₋₈ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido.

20 En una realización según la presente descripción, R⁵ es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₆ o heterociclo, N-ciano-S-(alquil C₁₋₆)sulfonimidoilo, N,S-(dialquil C₁₋₆)sulfonimidoilo, (di-alquil C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino; o R⁵ es alquilo C₁₋₆ mono o polisustituido por hidroxilo, halógeno, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino, (alquilalco C₁₋₆)amino, alquilureido C₁₋₆, alquilcarbamato C₁₋₆, alcocixarbonilo C₁₋₆; o R⁵ es un heterociclo opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆; o R⁵ es un grupo amido seleccionado de alquilamido C₁₋₆ opcionalmente mono o polisustituido por halógeno, heterocicilamido insustituido o sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆, halógeno o hidroxilo; o R⁵ es un grupo aminosulfonilo seleccionado de alquilaminosulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o ciano, heterocicilaminosulfonilo o heterocicloalquilaminosulfonilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

25 Típicamente, R⁵ es hidrógeno, ciano o hidroxilo; o metilo, etilo, isopropilo, propilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metilsulfonilamino, metilsulfonilaminometilo, metilsulfonilaminoetilo, piridinilo, pirazolilo, triazolilo, morfolinilo, oxazolilo, 4,5-dihidroimidazolilo, (metilcarbonilamino)metilo, (metilcarbonilamino)etilo, (metilureido)metilo, (metilcarbamato)metilo, carbamoilo, metilcarbamoilo, (dimetil)carbamoilo, (isopropil)carbamoilo, (etil)carbamoilo, (diisopropil)carbamoilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, morfolin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, pirridinilamido, (triazolil)amido, (metoxicarbonilo)metilo, (metilsulfanil)metilo, amino, N-ciano-S-(metil)sulfonimidoilo, N-metil-S-metil-sulfonimidoilo, N-etil-S-metil-sulfonimidoilo, (dimetilamino)sulfonilo, metilsulfonilo, sulfamoilo, (metilamino)sulfonilo, (etilamino)sulfonilo, (isopropilamino)sulfonilo, triazolilaminosulfonilo, (pirrolidinil-1-il)sulfonilo, (1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino, (di-metil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, (4-óxido-1,4-λ⁴-oxatian-4-ilideno)amino, (morfolinil)etilo, (metilamino)etilo, carbamoilmetilo, ciclopropilamidometilo o oxetanilamidometilo, cuyos grupos pueden estar cualesquiera opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

30 Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R⁵ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, (metil)oxazolilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, amino, trifluorometilo y (di-metil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino.

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes opcionales en R⁵ incluyen uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, fluoro, hidroxilo, ciano, oxo, metilo, metoxi, metilsulfanilo, metilsulfonilo, [(5-metil)-1,2-oxazol-3-ilo], tetrahidro-piran-4-ilo, morfolin-4-ilo, amino, trifluorometilo y (di-metil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino.

45 En un aspecto particular según la presente descripción, R⁵ es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, metilsulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo, N-ciano-S-metilsulfonimidoilo, N,S-dimetilsulfonimidoilo o (1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino; o R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₄ mono o polisustituido por halógeno, hidroxilo, (metoxicarbonil)oxi, metilsulfanilo o metilsulfonilo; o R⁵ es un heterociclo seleccionado de 1,2-oxazol-4-ilo o 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo y opcionalmente sustituido por metilo o metilsulfonilo; o R⁵ es un grupo seleccionado de -(CH₂)_nNHR^{5a}, -CONR^{5b}R^{5c} o -SO₂R^{5d} en donde R^{5a} es acetilo, metilcarbamoilo, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, o piridinilo sustituido o insustituido; n es 0, 1 o 2; R^{5b} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más fluoro, un triazolilo sustituido o insustituido o un piridinilo sustituido o insustituido.

R^{5c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Alternativamente, R^{5b} y R^{5c} forman junto con el nitrógeno un anillo seleccionado de un pirrolidinilo sustituido o insustituido, un morfolinilo sustituido o insustituido o un piperidinilo sustituido o insustituido.

55 R^{5d} es amino, un pirrolidinilo sustituido o insustituido; o R^{5d} es un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por metoxi, un piridinilo sustituido o insustituido, un 1,2-oxazolilo sustituido o insustituido o un tetrahidro-2H-piranilo sustituido o insustituido; o R^{5d} es un grupo amino mono o disustituido por un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un fluoro,

ciano o un triazolilo sustituido o insustituido.

Los valores típicos de R⁵ incluyen hidrógeno, ciano, hidroxilo, (hidroxilo)metilo, (metilsulfanil)metilo, (metilsulfonil)metilo, (trifluorometil)(hidroxilo)metilo, [(dimetil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino]metilo, (hidroxilo)(difluoro)etilo, (amino)(difluoro)etilo, (morfolinil)(difluoro)etilo, (hidroxilo)isopropilo, (hidroxilo)propilo, metilsulfonilo, [(5 metil)-1,2-oxazol-3-il]metilsulfonilo, (tetrahidro-2H-piran-4-i)metilsulfonilo, (metoxi)metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metilsulfonilamino, metilsulfonilaminometilo, metilsulfonilaminoetilo, oxazolilo, piridinilo, (amino)piridinilo, pirazolilo, (ciano)pirazolilo, (trifluorometil)pirazolilo, (metil)pirazolilo, (dimetil)pirazolilo, triazolilo, (oxo)morfolinilo, (dimetil)oxazolilo, (metilsulfonil)4,5-dihidroimidazolilo, (metilcarbonilamino)metilo, (metilcarbonilamino)(difluoro)etilo, (metilureido)metilo, (metilcarbamato)metilo, carbamoilo, (trifluorometil)metilamido, (dimetil)amido, (isopropil)amido, (etil)amido, (diisopropil)amido, (metil)pirrolidin-1-il-carbonilo, (dimetil)pirrolidin-1-il-carbonilo, (hidroxilo)pirrolidin-1-il-carbonilo, (difluoro)pirrolidin-1-il-carbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, morfolin-1-il-carbonilo, (trifluorometil)piperidin-1-il-carbonilo, piridinilamido, (triazolil)amido, (metoxicarboniloxi)metilo, amino, N-ciano-S-(metil)sulfonimidoilo, N-metil-S-metil-sulfonimidoilo, N-etil-S-metil-sulfonimidoilo, (dimetilamino)sulfonilo, metilsulfonilo, sulfamoilo, (metilamino)sulfonilo, (trifluorometil)metilaminosulfonilo, (ciano)metilaminosulfonilo, (etilamino)sulfonilo, (isopropilamino)sulfonilo, triazolilaminosulfonilo, (difluoro)pirrolidinil-1-il-sulfonilo, (1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino, (di-metil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, (4-óxido-1,4-λ⁴-oxatian-4-ilideno)amino, (morfolinil-il)etilo, (metilamino)(difluoro)etilo, (carbamoil)(difluoro)metilo, ((metil)ciclopropil)amido(difluoro)metilo y ((metil)oxetanil)amido(difluoro)metilo.

En una primera realización particular según la presente descripción, R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, amino, N,S-dimetil-sulfonimidoilo o (1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino; o R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido por hidroxilo, halógeno, metilsulfanilo, metilsulfonilo o (metoxicarbonil)-oxi; o R⁵ es un 1,2-oxazol-4-ilo sustituido por metilo. Los grupos R⁵ adicionales según esta realización particular incluyen grupo alquilo C₁₋₄ sustituido por amino, metilcarbonilo, morfolinilo, carbamoilo, (N-(1-metil)ciclopropil)aminocarbonilo o 1-(metil)oxetanil)aminocarbonilo; piridina-2-ilo, piridina-3-ilo sustituido por amino, piridina-4-ilo sustituido por amino, 1H-pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido por ciano, trifluorometilo o metilo, 2H-1,2,3-triazol-4-ilo o morfolinilo sustituido por un grupo oxo; di-metil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, (4-óxido-1,4-λ⁴-oxatian-4-ilideno)amino, N-etil-S-metil-sulfonimidoilo y [(dimetil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino]metilo.

En un primer aspecto de la realización, R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, amino, N,S-dimetil-sulfonimidoilo, (1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino, hidroximetilo, (metilsulfanil)metilo, (metilsulfonil)metilo, [(metoxicarbonil)oxi]metilo, 1-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo o 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo. Los grupos R⁵ adicionales según este aspecto particular incluyen 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, 2-amino-1,1-difluoroetilo, 1-acetamido-2,2-difluoroetilo, 1,1-difluoro-2(morfolin-4-il)etilo, 1,1-difluoro-2-(metilamino)etilo, (carbamoil)(difluoro)metilo, (N-(1-metil)ciclopropil)aminocarbonil)(difluoro)metilo, N-(1-metil)oxetan-3-il)aminocarbonil)(difluoro)metilo, 1-hidroxipropilo, piridina-2-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 2-amino-piridin-4-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 3-ciano-1H-pirazol-4-ilo, 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 2H-1,2,3-triazol-4-ilo, morfolin-3-ona, (di-metil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, (4-óxido-1,4-λ⁴-oxatian-4-ilideno)amino, N-etil-S-metil-sulfonimidoilo y [(di-metil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino]metilo.

En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, hidroximetilo, (metilsulfanil)metilo, 1-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo o 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo.

En una segunda realización particular según la presente descripción, R⁵ es un grupo de fórmula -(CH₂)_nNHR^{5a} en donde R^{5a} es acetilo, metilsulfonilo o metoxicarbonilo, y n es 0, 1 o 2.

En un aspecto particular de esta realización, R⁵ es un grupo de fórmula -(CH₂)_nNHR^{5a} en donde R^{5a} es metilsulfonilo y n es 0 o 1.

En una tercera realización particular según la presente descripción, R⁵ es -CONR^{5b}R^{5c} en donde R^{5b} es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más fluoro, o triazolilo; R^{5c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o R^{5b} y R^{5c} forman junto con el nitrógeno un anillo seleccionado de pirrolidinilo opcionalmente mono o disustituido por metilo o fluoro, morfolinilo, o piperidinilo sustituido por trifluorometilo.

En un aspecto particular de esta realización, R⁵ es -CONR^{5b}R^{5c} en donde R^{5b} es etilo, 2-propanilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilo; R^{5c} es hidrógeno o 2-propanilo; o R^{5b} y R^{5c} forman junto con el nitrógeno un anillo seleccionado de pirrolidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, morfolinilo o 4-(trifluorometil)-piperidin-1-ilo.

En un otro aspecto particular de esta realización, R⁵ es -CONR^{5b}R^{5c} en donde R^{5b} es etilo, 2-propanilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilo; R^{5c} es hidrógeno o 2-propanilo; o R^{5b} y R^{5c} forman junto con el nitrógeno 2,5-dimetilpirrolidin-1-ilo.

En una cuarta realización particular según la presente descripción, R⁵ es -SO₂R^{5d} en donde R^{5d} es amino, pirrolidinilo sustituido por uno o más fluoro; o R^{5d} es un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por metoxi, piridinilo, metil-1,2-oxazolilo o tetrahidro-2H-piranilo; o R^{5d} es un grupo amino sustituido por un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más fluoro, ciano o triazolilo.

En un aspecto particular de esta realización, R⁵ es -SO₂R^{5d} en donde R^{5d} es amino, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, metilo, metoximetilo, etilo, 2-propanilo, piridin-3-ilmetilo, (5-metil-1,2-oxazol-3-il)metilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, metilamino, (cianometil)amino, etilamino, (2,2,2-trifluoroetil)amino, propan-2-ilamino o (4H-1,2,4-triazol-3-il)amino.

5 En otro aspecto particular de esta realización, R⁵ es -SO₂R^{5d} en donde R^{5d} es metilo, metoximetilo, etilo, 2-propanilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, metilamino, (cianometil)amino, etilamino, (2,2,2-trifluoroetil)amino, propan-2-ilamino o (4H-1,2,4-triazol-3-il)amino.

Los ejemplos seleccionados de grupos R⁵ son hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano, metilsulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo, N,S-dimetilsulfonimidoilo, (1-oxidotetrahydro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino, N-ciano-S-metilsulfonimidoilo, hidroximetilo, (metilsulfanil)metilo, (metilsulfonil)metilo, [(metoxicarbonil)oxi]metilo, 1-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo, 1-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, (acetilamino)metilo, (metil-sulfonil)amino, [(metilsulfonil)amino]metilo, 2-[(metilsulfonil)amino]etilo, [(metil-carbamoil)amino]metilo, [(metoxicarbonil)amino]metilo, carbamoilo, metil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, etilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, propan-2-ilcarbamoilo, dipropan-2-ilcarbamoilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilcarbamoilo, piridin-2-ilcarbamoilo, pirrolidin-1-ilcarbamoilo, (2-metilpirrolidin-1-il)carbamoilo, (2,5-dimetilpirrolidin-1-il)carbamoilo, (3-hidroxipirrolidin-1-il)carbamoilo, (3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbamoilo, morfolin-4-ilcarbamoilo, [4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbamoilo, sulfamoilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, (3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonilo, metilsulfonilo, (metoximetil)sulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, (piridin-3-ilmetil)sulfonilo, [(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]sulfonilo, (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonilo, metilsulfamoilo, (ciano-metil)sulfamoilo, etilsulfamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, propan-2-ilsulfamoilo, (4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoilo, 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, 2-amino-1,1-difluoroetilo, 1 acetamido-2,2-difluoroetilo, 1,1-difluoro-2(morfolin-4-il)etilo, 1,1-difluoro-2(metilamino)etilo, (carbamoil)(difluoro)metilo, (N-(1-metil)ciclopropil)aminocarbonil)(difluoro)metilo, N-(1-metil)oxetan-3-il)aminocarbonil)(difluoro)metilo, 1-hidroxipropilo, piridina-2-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 2-amino-piridin-4-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 3-ciano-1H-pirazol-4-ilo, 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 2H-1,2,3-triazol-4-ilo, morfolin-3-ona, (di-metil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, (4-oxido-1,4-λ⁴-oxatian-4-ilideno)amino, N-etil-S-metil-sulfonimidoilo o [(dimetil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino]metilo.

Los ejemplos seleccionados de grupos R⁵ son hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano, metilsulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo, N,S-dimetilsulfonimidoilo, (1-oxidotetrahydro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino, N-ciano-S-metilsulfonimidoilo, hidroximetilo, (metilsulfanil)metilo, (metilsulfonil)metilo, [(metoxicarbonil)oxi]metilo, 1-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo, 1-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, (acetilamino)metilo, (metil-sulfonil)amino, [(metilsulfonil)amino]metilo, 2-[(metilsulfonil)amino]etilo, [(metil-carbamoil)amino]metilo, [(metoxicarbonil)amino]metilo, carbamoilo, metil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, etilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, propan-2-ilcarbamoilo, dipropan-2-ilcarbamoilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilcarbamoilo, piridin-2-ilcarbamoilo, pirrolidin-1-ilcarbamoilo, (2-metilpirrolidin-1-il)carbamoilo, (2,5-dimetilpirrolidin-1-il)carbamoilo, (3-hidroxipirrolidin-1-il)carbamoilo, (3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbamoilo, morfolin-4-ilcarbamoilo, [4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbamoilo, sulfamoilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, (3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonilo, metilsulfonilo, (metoximetil)sulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, (piridin-3-ilmetil)sulfonilo, [(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]sulfonilo, (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonilo, metilsulfamoilo, (ciano-metil)sulfamoilo, etilsulfamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, propan-2-ilsulfamoilo o (4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoilo.

En una realización preferida, los grupos R⁵ pueden seleccionarse de hidrógeno, hidroxilo, amino, N,S-dimetilsulfonimidoilo, (1-oxidotetrahydro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino, hidroximetilo, (metilsulfanil)metilo, (metilsulfonil)metilo, [(metoxicarbonil)oxi]metilo, 1-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo, (acetilamino)metilo, (metilsulfonil)amino, [(metilsulfonil)amino]metilo, 2-[(metilsulfonil)amino]etilo, [(metil-carbamoil)amino]metilo, [(metoxicarbonil)amino]metilo, etilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, dipropan-2-ilcarbamoilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilcarbamoilo, pirrolidin-1-ilcarbamoilo, (2-metilpirrolidin-1-il)carbamoilo, (2,5-dimetilpirrolidin-1-il)carbamoilo, (3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbamoilo, morfolin-4-ilcarbamoilo, [4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbamoilo, sulfamoilo, (3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonilo, metilsulfonilo, (metoximetil)sulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, (piridin-3-ilmetil)sulfonilo, [(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]sulfonilo, (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonilo, metilsulfamoilo, (cianometil)sulfamoilo, etilsulfamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, propan-2-ilsulfamoilo y (4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoilo. En una realización particularmente preferida, los grupos R⁵ pueden seleccionarse de hidrógeno, hidroxilo, hidroximetilo, (metilsulfanil)metilo, (metilsulfonil)metilo, [(metoxicarbonil)oxi]metilo, 1-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo, (metilsulfonil)amino, [(metilsulfonil)amino]metilo, 2-[(metilsulfonil)amino]etilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, dipropan-2-ilcarbamoilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilcarbamoilo, (2,5-dimetilpirrolidin-1-il)carbamoilo, [4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbamoilo, metil-sulfonilo, (metoximetil)sulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonilo, metilsulfamoilo, (cianometil)sulfamoilo, etilsulfamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, propan-2-ilsulfamoilo y (4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoilo.

Típicamente, R⁶ es hidrógeno.

En una primera realización, R⁷ es hidrógeno. En una segunda realización, R⁷ es (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino.

Ilustrativamente, R⁷ es hidrógeno o (metilsulfonil)amino. En una realización preferida, R⁷ es hidrógeno. En una primera realización, X es CR⁹. En un primer aspecto de esta realización, R⁹ es hidrógeno. En un segundo aspecto de esta realización, R⁹ es halógeno. En un tercer aspecto de dicha realización, R⁹ es alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo. En un

cuarto aspecto de dicha realización, R⁹ es alquilsulfinilo C₁₋₆, por ejemplo, metilsulfinilo.

En una segunda realización, X es N.

En una realización específica, X es CR⁹ o N, en donde R⁹ es hidrógeno, halógeno o hidroximetilo.

En una realización específica adicional, X es CR⁹, en donde R⁹ es hidrógeno o fluro, preferiblemente, hidrógeno.

5 En una realización particular, X es N. En otra realización particular, X es CH.

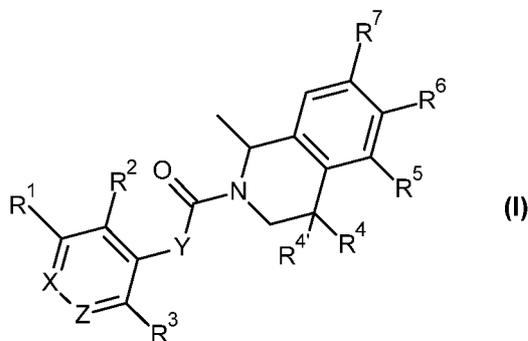
En una realización, Z es CH.

En una realización, Y es CH₂.

En una segunda realización, Y es NH.

En una realización particular, el 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilo tiene la configuración (S).

10 En otra realización particular, el 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilo tiene la configuración (R). También se describen en la presente memoria derivados de tetrahidroisoquinolina según la fórmula I,

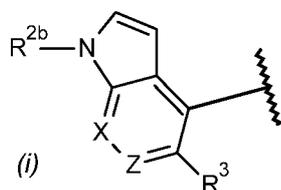


en donde

15 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroximetilo o (metilsulfonil)amino;

R² es hidrógeno, halógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, ciano, metilcarbamoilo, 1H-pirazol-4-ilo o un grupo de fórmula -CH₂R^{2a}, -NHR^{2a} o -CH₂NHR^{2a} en donde R^{2a} se selecciona de acetilo o metilsulfonilo;

o R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un biciclo de fórmula (i):



20

en donde R^{2b} es hidrógeno o metilsulfonilo.

R³ es halógeno, metilo o metoxi.

R⁴ es hidrógeno, halógeno, metilo, hidroxilo, metoxi, metilsulfonilo, (metoxicarbonil)oxi o (metilcarbamoil)oxi.

R^{4'} es hidrógeno, halógeno, metilo; o R⁴ y R^{4'} juntos forman un grupo oxo.

25 R⁵ es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, metilsulfinilo, (dimetilamino)sulfinilo, N-ciano-S-metilsulfonimidoilo, N,S-dimetilsulfonimidoilo o (1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino; o R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₄ mono o polisustituido por halógeno, hidroxilo, (metoxicarbonil)oxi, metilsulfanilo o metilsulfonilo; o R⁵ es un heterociclo seleccionado de 1,2-oxazol-4-ilo o 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo y opcionalmente sustituido por metilo o metilsulfonilo; o R⁵ es un grupo seleccionado de -(CH₂)_nNHR^{5a}, -CONR^{5b}R^{5c} o -SO₂R^{5d} en donde

30 R^{5a} es acetilo, metilcarbamoilo, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, o piridinilo sustituido o insustituido. n es 0, 1 o 2.

R^{5b} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más fluoro, un triazolilo sustituido o insustituido o un piridinilo sustituido o insustituido.

R^{5c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 o R^{5b} y R^{5c} forman junto con el nitrógeno un anillo seleccionado de un pirrolidinilo sustituido o insustituido, un morfolinilo sustituido o insustituido o un piperidinilo sustituido o insustituido.

R^{5d} es amino, un pirrolidinilo sustituido o insustituido; o R^{5d} es un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por metoxi, un piridinilo sustituido o insustituido, un 1,2-oxazolilo sustituido o insustituido o un tetrahidro-2H-piranilo sustituido o insustituido; o R^{5d} es un grupo amino mono o disustituido por un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un fluoro, ciano o un triazolilo sustituido o insustituido.

10 R⁶ es hidrógeno.

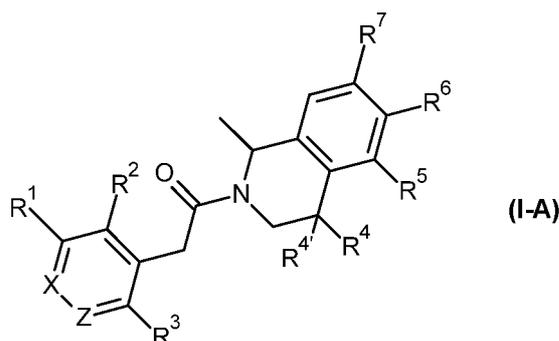
R⁷ es hidrógeno o (metilsulfonil)amino.

X es CR⁹ o N, en donde R⁹ es hidrógeno, halógeno o hidroximetilo.

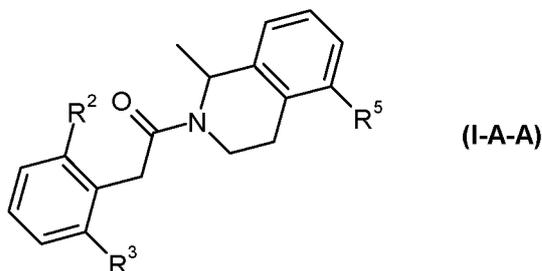
Z es CH o N; y

Y es CH₂ o NH.

15 Una subclase particular de compuesto de fórmula (i) según la presentes descripción se representa mediante derivados de tetrahydroisoquinolina de fórmula I-A,



20 en donde R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, R⁷, X y Z se definen como anteriormente para compuestos de fórmula I. con la excepción de 2-(2-fluorofenil)-1-[(1R)-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-1-etanona. Un subgrupo particular de compuestos de fórmula (I-A) según la presente invención se representa mediante compuestos de fórmula (I-A-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,



en donde R², R³ y R⁵ son como se definieron anteriormente.

Adecuadamente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-A-A) en donde

25 R² y R³ son independientemente halógeno o ciano y

30 R⁵ es hidrógeno, ciano o hidroxilo; o alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆; alquilsulfonilamino C₁₋₆; alquilsulfonilamino C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), heterociclo, alquilacilamino C₁₋₆(alquilo C₁₋₆); alquilureido C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), alquilcarbamato C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), amido, alcocarbonilo C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), amino; N-ciano-S-(alquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo, N,S-(di-alquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆; aminosulfonilo, (di-alquilo C₁₋₆)-λ⁶-sulfanilideno-amino; amino(alquilo C₁₋₆), o amido(alquilo C₁₋₆); cuyos grupos pueden estar cualesquiera opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

Las realizaciones y aspectos adicionales de los compuestos de fórmula (I-A-A) se describen en la presente memoria y se exponen más adelante.

En una realización, R² representa halógeno. En un aspecto particular de esta realización, R² representa cloro. En otra realización, R² representa ciano.

- 5 En una realización, R³ representa halógeno. En un aspecto particular de esta realización, R³ representa cloro. En otra realización, R³ representa ciano.

- 10 En una primera realización, R⁵ es hidrógeno. En una segunda realización, R⁵ es ciano. En una tercera realización, R⁵ es hidroxilo. En una cuarta realización, R⁵ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de dicha realización, R⁵ es metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es etilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es isopropilo opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esta realización, R⁵ es propilo opcionalmente sustituido.

En una quinta realización, R⁵ es alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es metilsulfonilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es etilsulfonilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es isopropilsulfonilo opcionalmente sustituido.

- 15 En una sexta realización, R⁵ es alquilsulfonilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es metilsulfonilamino opcionalmente sustituido.

En una séptima realización, R⁵ es alquilsulfonilamino C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆). En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es metilsulfonilaminometilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es metilsulfonilaminoetilo opcionalmente sustituido.

- 20 En una octava realización, R⁵ es heterociclo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es oxazolilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es piridinilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es pirazolilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es triazolilo opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esta realización, R⁵ es morfolinilo opcionalmente sustituido. En un quinto aspecto de esta realización, R⁵ es 4,5-dihidroimidazolilo opcionalmente sustituido.

En una novena realización, R⁵ es alquilacilamino C₁₋₆ (C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es (metilcarbonilamino)metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto, R⁵ es (metilcarbonilamino)etilo opcionalmente sustituido.

- 30 En una décima realización, R⁵ es alquilureido C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es (metilureido)metilo opcionalmente sustituido.

En una decimoprimera realización, R⁵ es alquilcarbamato C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización; R⁵ es (metilcarbamato)metilo opcionalmente sustituido.

- 35 En una decimosegunda realización, R⁵ es amido opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es carbamoilo. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es alquilamido C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es heterocicloalquilamido C₃₋₈ opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esta realización, R⁵ es heterocicloamido opcionalmente sustituido.

En una decimotercera realización, R⁵ es alcoxicarbonilo C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un aspecto, R⁵ es (metoxicarbonilo)metilo opcionalmente sustituido.

- 40 En una decimocuarta realización, R⁵ es grupo amino opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es amino.

En una decimoquinta realización, R⁵ es N-ciano-S-(alquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es N-ciano-S-(metil)sulfonimidoilo opcionalmente sustituido.

- 45 En una decimosexta realización, R⁵ es N,S-(di-alquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo opcionalmente sustituido. En un primer aspecto, R⁵ es N-metil-S-metil-sulfonimidoilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto, R⁵ es N-etil-S-metilsulfonimidoilo opcionalmente sustituido.

En una decimoséptima realización, R⁵ es aminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un aspecto, R⁵ es alquilaminosulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En una decimoctava realización, R⁵ es alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R⁵ es metilsulfonilo opcionalmente sustituido.

- 50 En una decimonovena realización; R⁵ es aminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es sulfamoilo. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es alquilaminosulfonilo C₁₋₆ opcionalmente

sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es heterocicilaminosulfonilo opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esta realización, R⁵ es heterocicloalquilaminosulfonilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido.

5 En una vigésima realización, R⁵ es (di-alquilo C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilidenoamino opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es (1-oxidotetrahydro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es (di-metil)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ es (4-óxido-1,4-λ⁴-oxatian-4-ilideno)amino opcionalmente sustituido.

En una vigesimoprimera realización, R⁵ es amino(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es heterocicloalquilamino C₃₋₈ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es alquilamino C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido.

10 En una vigesimosegunda realización, R⁵ es amido(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ es carbamoilo(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ es cicloalquilamido C₃₋₈(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto, R⁵ es heterocicloalquilamido C₃₋₈ (alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido.

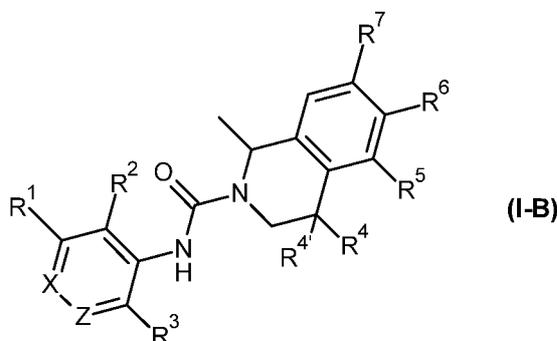
15 En una realización particular, R⁵ es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₆ o heterociclo, N-ciano-S-(alquil C₁₋₆)sulfonimidoilo, N,S-(dialquil C₁₋₆)sulfonimidoilo, (di-alquil C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino; o R⁵ es alquilo C₁₋₆ mono o polisustituido por hidroxilo, halógeno, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino, (alquilacilo C₁₋₆)amino, alquileureido C₁₋₆, alquilcarbamoilo C₁₋₆, alcocicarbonilo C₁₋₆; o R⁵ es un heterociclo opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆; o R⁵ es un grupo amido seleccionado de alquilamido C₁₋₆ opcionalmente mono o polisustituido por halógeno, heterocicilamido insustituido o sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆, halógeno o hidroxilo; o R⁵ es un grupo aminosulfonilo seleccionado de alquilaminosulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o ciano, heterocicilaminosulfonilo o heterocicloalquilaminosulfonilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

25 En una realización particular adicional, R⁵ es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, metilsulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo, N-ciano-S-metilsulfonimidoilo, N,S-dimetilsulfonimidoilo o (1-oxidotetrahydro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino; o R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₄ mono o polisustituido por halógeno, hidroxilo, (metoxicarbonil)oxi, metilsulfanilo o metilsulfonilo; o R⁵ es un heterociclo seleccionado de 1,2-oxazol-4-ilo o 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo y opcionalmente sustituido por metilo o metilsulfonilo; o R⁵ es un grupo seleccionado de -(CH₂)_nNHR^{5a}, -CONR^{5b}R^{5c} o -SO₂R^{5d} en donde R^{5a} es acetilo, metilcarbamoilo, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, o piridinilo sustituido o insustituido; n es 0, 1 o 2; R^{5b} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más fluoro, un triazolilo sustituido o insustituido o un piridinilo sustituido o insustituido.

30 Ilustrativamente, R⁵ es alquilo C₁₋₆ aminosulfonilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno, carbamoilo o trifluorometilo; pirazolilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo o metilo; o (di-alquilo C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino.

En un aspecto particular, la presente invención se refiere al subgrupo de tetrahydroisoquinolinas representadas por la fórmula (I-A-A) como se definió anteriormente con la excepción de 2-(2-fluorofenil)-1-[(1 R)-1-metil-3,4-dihidro-2(1 H)-isoquinolinil]-1-etanona.

40 Otra subclase particular de compuesto de fórmula (I) según la presentes descripción se representa mediante derivados de tetrahydroisoquinolina de fórmula (I-B),



en donde R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, R⁷, X y Z se definen como anteriormente para compuestos de fórmula I.

La presente descripción también se refiere a la subclase de tetrahydroisoquinolinas representadas por la fórmula (I-B) como se definió anteriormente con la excepción de

3,4-dihidro-1-metil-N-(2-metilfenil)-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;
 N-(2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;
 N-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;
 N-(2,3-diclorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida;
 5 N-(2-bromofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida); y
 N-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-isoquinolinacarboxamida.

Los compuestos específicos según la presente descripción incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos acompañantes, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos y cocrystalos de estos.

10 Los compuestos específicos según la presente descripción son los seleccionados del grupo que consiste en:

2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1R)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;

15 N-[(1R)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida;
 N-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida;
 2,4-dicloro-3-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzonitrilo;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4,4-difluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[4,4-difluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona,;

20 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1,4,4-trimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona;
 2-(3-bromo-2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(5-cloro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 N-[(1S)-2-[(2-cloro-6-metilfenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida;

25 N-[(1S)-2-[(2-cloro-6-cianofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida;
 2-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2-bromo-6-metoxifenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(3-cloro-5-metilpiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 3-cloro-2-[2-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzonitrilo;

30 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 3-cloro-2-[2-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzonitrilo;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzonitrilo;

35 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2-cloro-6-metoxifenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;

- 2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 5-cloro-4-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}piridina-3-carbonitrilo;
- N-({2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metil)metanosulfonamida;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 5 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbonitrilo;
- N-{2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}metanosulfonamida;
- N-((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metil)metanosulfonamida;
- N-((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metil)acetamida;
- 1-((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metil)-3-metilurea;
- 10 ((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metil)carbamato de metilo;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,N,1-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida;
- 15 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(2-metilpirrolidin-1-il)carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N-etil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida;
- 20 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 25 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N,N-di(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida;
- 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 3-cloro-N-metil-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzamida;
- 30 2-[2,6-dicloro-4-(hidroximetil)fenil]-1-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona;
- metil carbonato de {(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metilo;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- N-(2,4-dicloro-3-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}fenil)metanosulfonamida;
- 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 35 N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}bencil)metanosulfonamida;
- N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}bencil)acetamida;
- 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfonil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;

- 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfinil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}fenil)metanosulfonamida;
- 5 N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}fenil)acetamida;
- 1-[(1S)-5-amino-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1-hidroxietil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- N-2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etil)metanosulfonamida;
- 10 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[1-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- trifluoroacetato de 2-[2-cloro-6-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona;
- 2-{2,6-dicloro-4-[metilsulfinil]fenil}-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- [2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N-ciano-S-metilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 15 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,N,1-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(S)-metilsulfinil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[metilsulfinil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- 20 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-[2-cloro-6-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-[2-cloro-6-(metilsulfinil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-[2-cloro-6-(metilsulfonil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 25 trifluoroacetato de 2-[5-cloro-1-(metilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 3,5-dicloro-4-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}piridin-2(1H)-ona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(propan-2-ilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(etilsulfonil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 3-metoxi-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 30 2-{2-cloro-6-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(metilsulfonil)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-metoxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4R)-4-metoxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- metilcarbamato de (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo;
- 35 metilcarbonato de (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo;
- metilcarbonato de (1S,4R)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo;
- 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;

- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N-etil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- 5 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-N-(cianometil)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- 10 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[[5-metil-1,2-oxazol-3-il]metil]sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(piridin-3-ilmetil)sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(metoximetil)sulfonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 15 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(1-oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -tiofen-1-ilideno)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxo-etil}benzonitrilo;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 20 N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1R)-N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1S,4S)-N-(2,6-diclorofenil)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- 25 (1S,4R)-N-(2,6-diclorofenil)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1S)-N-(2-bromo-6-fluorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1S)-N-(2-bromofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- 30 (1S)-N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1S)-N-(5-bromo-2-clorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1S)-N-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- (1S)-N-(2-bromo-6-metoxifenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
- 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 35 2-(5-cloro-1H-indol-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(piridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;

- trifluoroacetato de 2-{2-[(1S)-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}-3-clorobenzonitrilo;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 5 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo; 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 1-[(1S)-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 1-[(1S)-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;
- 10 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[[dimetil(óxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(4-óxido-1,4-λ⁴-oxatian-4-ilideno)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-5-[[dimetil(óxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 15 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N-etil-S-metilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[[dimetil(óxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino]metil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 1-[(1S)-5-(2-amino-1,1-difluoroetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;
- 20 N-2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoroetil)acetamida;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1,1-difluoro-2-(morfolin-4-il)etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1,1-difluoro-2-(metilamino)etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacetamida;
- 25 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoro-N-(1-metilciclopropil)acetamida;
- 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoro-N-(3-metiloxetan-3-il)acetamida;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(3-hidroxi-propil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 30 6-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]morfolin-3-ona;
- 4-[(1S)-2-[(2-cloro-6-cianofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- trifluoroacetato de 2-{2-[(1S)-5-(2-aminopiridin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}-3-clorobenzonitrilo; y
- 35 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo.
- Los compuestos según la presente invención se pueden usar en monoterapia o politerapia.
- Según se usa en la presente memoria, el término "politerapia" se refiere a la administración del compuesto de fórmula I junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (p. ej., agente antiparkinsoniano o antiesquizofrenia), en modo secuencial o simultáneo.
- 40 También se describen en la presente memoria, el uso de una combinación de un compuesto de fórmula I y uno o más agente(s) farmacéuticamente activo(s) adicional(es). Si se administra una combinación de agentes activos, se pueden

administrar secuencialmente o simultáneamente, en formas de dosificación separadas o combinados en una forma de dosificación unitaria.

Se pueden seleccionar varios agentes farmacéuticamente activos para su uso junto con el compuesto de Fórmula I, dependiendo de la enfermedad, trastorno o afección que se tratará.

- 5 Los agentes farmacéuticamente activos que se pueden usar en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación:

Levodopa (o su éster de metilo o etilo), solo o en combinación con un inhibidor de dopa descarboxilasa (p. ej., carbidopa (SINEMET®, CARBILEV®, PARCOPA®));

- 10 Antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA, por sus siglas en inglés) tal como memantina (NAMENDA®, AXURA®, EBIXA®) o amantadina (SYMMETREL®);

Inhibidores de monoamina oxidasa (MAO, por sus siglas en inglés) tal como selegilina (EMSAM®, ZELAPAR®) o rasagilina (AZILATECT®);

Inhibidores de catocol-O-metil transferasa (COMT, por sus siglas en inglés) como entacapona (COMTAN®, STALEVO®) o tolcapona (TASMAR®);

- 15 Agonistas del receptor de dopamina tal como ropinirol (REQUIP®, REPREVE®, RONIROL®, ADARTEL®), pramipexole (MIRAPEX®, MIRAPEXIN®, SIFROL®), rotigotina (NEUPRO®), piribedil (TRASTAL®, TRIVASTAN®, PRONORAN®), apomorfina (APOKYN®);

Antagonista de adenosina 2A tal como istradefilina (NOURIAST®); Anticolinérgicos como benzotropina (COGENTIN®); e

- 20 Inhibidores de acetilcolinesterasa tal como hidrocloreuro de donepezil (ARICEPT®, MEMAC®), rivastigmina (EXELON®, NIMVASTID®).

- 25 Los ejemplos de agentes terapéuticos o clases adicionales incluyen, sin limitación: antipsicóticos (antiesquizofrenia) como paliperidona, bifeprunox, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina y quietapina; antidepresivos como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI, por sus siglas en inglés), tricíclicos de amina terciaria o secundaria (amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina); antiansiedad como benzodiazepinas (alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam);

Estimulantes como metilfenidato, dextroamfetamina, modafinilo, atomoxetina, clonidina; y agentes sedativos-hipnóticos como zolpidem, eszopiclona, ramelteon.

- 30 Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen formas de sal de ácido o base no tóxicas, terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula I son capaces de formar.

- 35 La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I-A que se produce en su forma libre como una base se puede obtener al tratar la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidrácido como clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acético, trifluoroacético, oxálico, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

- 40 La invención también se refiere a todas las formas estereoisoméricas tales como las formas enantioméricas y diastereoisoméricas de los compuestos de fórmula I o mezclas de estos (incluidas todas las mezclas posibles de estereoisómeros).

Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos pretende abarcar dicho compuesto en cada una de sus formas isoméricas posibles y mezclas de estas, a menos que se haga referencia a la forma isomérica particular específicamente. Además, están comprendidas cualesquiera variantes deuteradas de los compuestos de fórmula I-A, con lo cual la deuteración podría significar en cualquier posición.

- 45 Los compuestos según la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que dichas formas estén incluidas en el alcance de la presente invención.

- 50 Algunos de los compuestos de fórmula I también pueden existir en formas tautoméricas. Aunque dichas formas no se indican explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que estén incluidas en el alcance de la presente invención. Los ejemplos de tautómeros incluyen tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$)→enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros amida ($\text{NHC}=\text{O}$)→hidroxiimina ($\text{N}=\text{COH}$). La fórmula (I) y las fórmulas representadas más adelante en la presente memoria pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de estos, a menos que se indique

o muestre de cualquier otra manera.

La presente descripción también incluye dentro de su alcance formas de profármaco de los compuestos de fórmula I y sus diversos subalcances y subgrupos.

5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de varias dolencias humanas. Estas incluyen síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, enfermedad de Huntington demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, afectación cognitiva relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve (MCI), drogadicción, trastornos del sueño y apatía.

10 La actividad en cualquiera de las indicaciones terapéuticas o trastornos mencionados anteriormente se puede determinar, por supuesto, al llevar a cabo ensayos clínicos adecuados de un modo conocido para un experto en la técnica relevante para la indicación particular y/o en el diseño de ensayos clínicos en general.

Para tratar enfermedades, los compuestos de fórmula I-A o I-A-A o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear en una dosificación diaria eficaz y administrar en forma de una composición farmacéutica.

15 Por lo tanto, otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I-A o I-A-A o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

20 Para preparar una composición farmacéutica según la invención, uno o más de los compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de estos se mezcla íntimamente con un diluyente o portador farmacéutico según las técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales conocidas por el profesional experto.

Los diluyentes y portadores adecuados pueden tomar una amplia variedad de formas que dependen de la vía de administración deseada, p. ej., oral, rectal, parenteral o intranasal.

25 Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la invención pueden, por ejemplo, administrarse oralmente, parenteralmente, es decir, intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente, intratecalmente, por inhalación o intranasalmente.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden ser sólidos o líquidos y pueden, por ejemplo, estar en forma de comprimidos, pastillas, grageas, cápsulas de gelatina, disoluciones, jarabes, gomas de mascar y similares.

30 Con este fin, el ingrediente activo se puede mezclar con un diluyente inerte o un portador farmacéuticamente aceptable no tóxico tal como almidón o lactosa. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas también pueden contener un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, un desintegrante tal como ácido algínico, un lubricante tal como estearato de magnesio, un fluidificante tal como dióxido de silicio coloidal, un edulcorante tal como sacarosa o sacarina o agentes colorantes o un agente saborizante tal como menta piperita o salicilato de metilo.

35 La invención también contempla composiciones que pueden liberar la sustancia activa de manera controlada. Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar para administración parenteral están en una forma convencional tal como disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas, generalmente contenidas en ampollas, jeringas desechables, viales de cristal o plástico o contenedores para infusión.

40 Además del ingrediente activo, estas disoluciones o suspensiones pueden contener también, opcionalmente, un diluyente estéril tal como agua para inyección, una disolución salina fisiológica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético, tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la osmolaridad tales como cloruro de sodio o dextrosa.

Estas formas farmacéuticas se preparan al usar métodos que usan habitualmente los farmacéuticos.

45 La cantidad de ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas puede estar dentro de un amplio intervalo de concentraciones y depende de una variedad de factores tales como el sexo, la edad, el peso y la afección médica del paciente, así como del método de administración. Por lo tanto, la cantidad de compuesto de fórmula I en composiciones para administración oral es al menos 0,5 % en peso y puede ser de hasta 80 % en peso con respecto al peso total de la composición.

50 También se describe en la presente memoria que los compuestos de fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar solos o en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos. Los ejemplos no limitantes de dichos compuestos adicionales que se pueden mencionar para su uso en combinación con los compuestos según la invención son antivíricos, antiespásticos (p. ej., baclofen), antieméticos, agentes estabilizantes del estado anímico antimaníacos, analgésicos (p. ej., aspirina, ibuprofeno, paracetamol), analgésicos

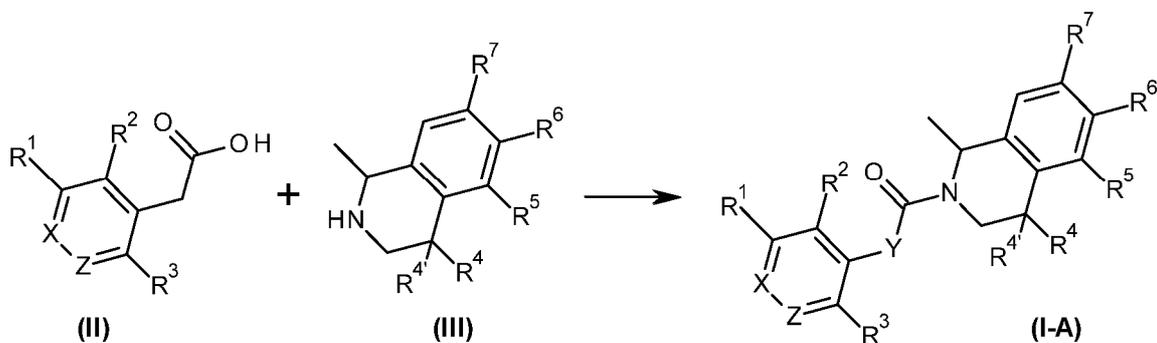
- 5 narcóticos, anestésicos tópicos, analgésicos opiáceos, sales de litio, antidepresivos (p. ej., mianserina, fluoxetina, trazodona), antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, desipramina), anticonvulsivos (p. ej., ácido valproico, carbamazepina, fenitoína), antipsicóticos (p. ej., risperidona, haloperidol), neurolépticos, benzodiazepinas (p. ej., diazepam, clonazepam), fenotiazinas (p. ej., clorpromazina), bloqueantes de canales de calcio, anfetamina, clonidina, lidocaína, mexiletina, capsaicina, cafeína, quetiapina, antagonistas de serotonina, β -bloqueantes, antiarrítmicos, triptanos, derivados de ergot y amantadina.

En composiciones para administración parenteral, la cantidad de compuesto de fórmula I presente es al menos 0,5 % en peso y puede ser de hasta 33 % en peso con respecto al peso total de la composición. Para las composiciones parenterales preferidas, la unidad de dosificación está en el intervalo de 0,5 mg a 3000 mg de compuestos de fórmula I.

- 10 La dosis diaria puede estar dentro de un amplio intervalo de unidades de dosificación del compuesto de fórmula I y está generalmente en el intervalo de 0,5 a 3000 mg. Sin embargo, debe entenderse que las dosis específicas se pueden adaptar a casos particulares dependiendo de los requisitos individuales, según la opinión del médico.

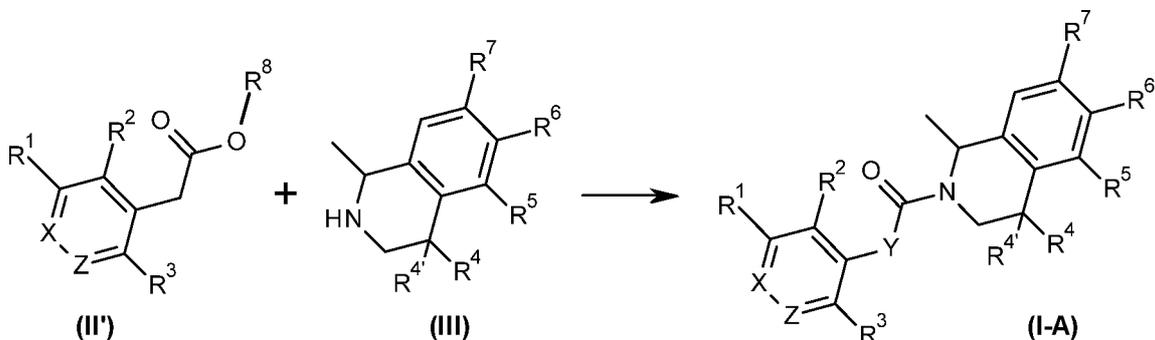
Los compuestos de fórmula I según la presente descripción se pueden preparar de manera análoga a métodos convencionales como los entiende el experto en la técnica de la química orgánica sintética.

- 15 Según una realización, algunos compuestos de fórmula general I-A (compuestos de fórmula I en donde Y es CH₂) se pueden preparar mediante la reacción de un ácido de fórmula II con una amina de fórmula III (o una sal correspondiente) según la ecuación:



- 20 Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de agentes de acoplamiento clásicos tales como derivados de benzotriazolilo (BOP y similares) o derivados de uronio (COMU® y similares) u otros reactivos conocidos para el experto en la técnica, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano a una temperatura que varía de 20 a 60 °C.

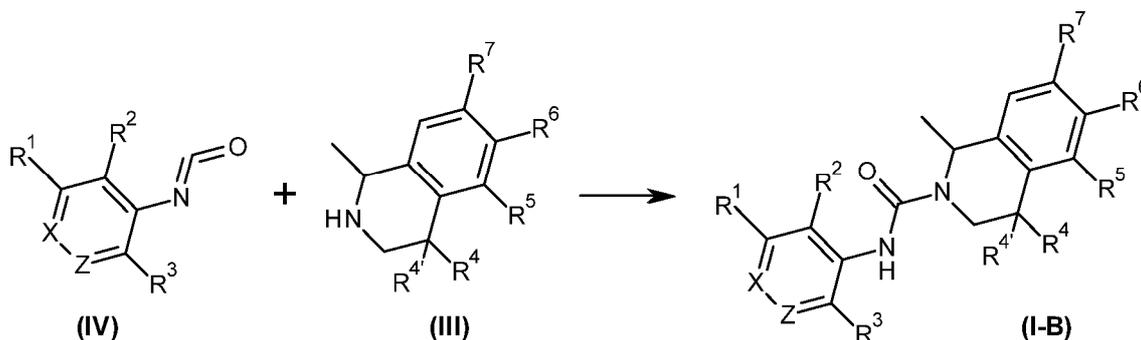
- 25 Alternativamente, algunos compuestos de fórmula I-A (compuestos de fórmula I en donde Y es CH₂ y en donde X es nitrógeno) se pueden preparar a partir de éster de alquilo correspondiente II', en el que R⁸ es un grupo alquilo, con una amina de fórmula III (o una sal correspondiente) en presencia de un derivado de trialkilaluminio según la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente.

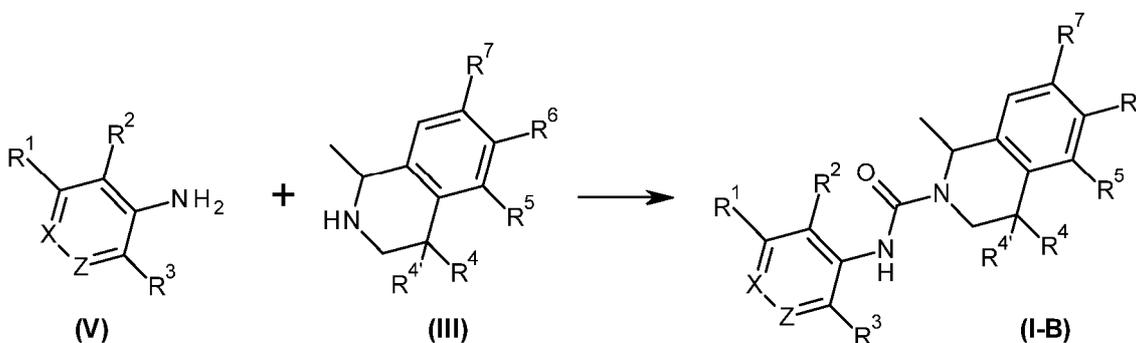
- 30 Los compuestos II' se pueden preparar de manera análoga a métodos convencionales como los entiende el experto en la técnica de la química orgánica sintética.

Según otra realización, algunos compuestos de fórmula general I-B (compuestos de fórmula I en donde Y es NH) se pueden preparar mediante la reacción de un isocianato de fórmula IV con una amina de fórmula III (o una sal correspondiente) según la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiltilamina en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano de 20 a 60 °C.

5 Alternativamente, algunos compuestos de fórmula **I-B** se pueden preparar mediante la reacción de una anilina de fórmula **V** con una amina de fórmula **III** (o una sal correspondiente) según la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo al usar trifosgeno en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano a 60 °C.

10 Las anilinas de fórmula **V** están disponibles comercialmente o se pueden preparar según cualquier método adecuado conocido para el experto en la técnica.

Alternativamente, algunos compuestos que tienen la fórmula general **I** se pueden preparar mediante conversión del grupo funcional en análogos ya ensamblados de compuestos que tienen la fórmula general **I** (**I-A**, **I-B**), al usar procedimientos descritos en la literatura o conocidos para el experto en la técnica.

15 En particular, los compuestos **I** en donde R^5 es $-(CH_2)_n-NHR^{5a}$, $n=1$ y R^{5a} es metilsulfonilo, acetilo, metilcarbamoilo o metoxycarbonilo se pueden preparar a partir de los compuestos **VI** en donde R^5 es $-(CH_2)-NH_2$ según cualquier procedimiento conocido para el experto en la técnica. El compuesto **VI** en donde R^5 es $-(CH_2)-NH_2$ se puede preparar según cualquier método conocido para el experto en la técnica a partir de un intermediario **VII** en donde R^5 es un átomo de halógeno, preferencialmente, bromo o yodo.

20 Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por hidroxilo o (metoxycarbonil)oxi se pueden preparar a partir de un intermediario **VIII** en donde R^5 es alcóxicarbonilo según métodos conocidos para el experto en la técnica. El intermediario **VIII** se puede preparar a partir de un intermediario **VII** en donde R^5 es un átomo de halógeno, preferencialmente, bromo o yodo.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es $-CONR^{5b}R^{5c}$ se pueden preparar mediante acoplamiento a partir de un intermediario **IX** en donde R^5 es ácido carboxílico. El intermediario **IX** se puede preparar a partir de un intermediario **VIII** en donde R^5 es alcóxicarbonilo según métodos conocidos para el experto en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por metilsulfanilo o metilsulfonilo se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula **I** en donde R^5 es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por hidroxilo según métodos conocidos para el experto en la técnica.

30 Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es $-S(O)_nR^{5d}$, $n=1$ o 2 y R^{5d} es un alquilo C_{1-4} se pueden preparar mediante la oxidación de un intermediario **X** en donde R^5 es SR^{5d} , R^{5d} tiene la misma definición que la indica anteriormente según cualquier método conocido para el experto en la técnica. El intermediario **X** en donde R^5 es SR^{5d} se puede preparar a partir de un intermediario **VII** en donde R^5 es un átomo de halógeno, preferencialmente, bromo o yodo.

Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es $-\text{SO}_2R^{5d}$ y R^{5d} es un amino, un pirrolidinilo sustituido o insustituido; o R^{5d} es un alquilo C_{1-4} sustituido por un piridinilo sustituido o insustituido, un 1,2-oxazolilo sustituido o insustituido o un tetrahydro-2H-pirano sustituido o insustituido; o R^{5d} es un grupo amino mono o disustituido por un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por un fluoro, ciano o un triazolilo sustituido o insustituido

- 5 se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario **XI** en donde R^5 es una sal de sulfonato de sodio con una amina primaria o secundaria en presencia de N-bromosuccinimida; o con un alquil bromuro en un disolvente polar tal como dimetilsulfóxido. El intermediario **XI** en donde R^5 es una sal de sulfonato de sodio se puede preparar mediante acoplamiento a partir del intermediario **VII** en donde R^5 es un átomo de halógeno, preferencialmente bromo o yodo, en presencia de metabisulfito de sodio, bromuro de tetrabutilamonio, una sal de paladio, preferiblemente, acetato de paladio (II), 1,10-fenantrolinea y trifenilfosfina en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano.

- 10 Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es un heterociclo sustituido o insustituido tal como 1,2-oxazol-4-ilo se pueden preparar mediante acoplamiento de tipo Suzuki a partir de un intermediario **VII** en donde R^5 es un átomo de halógeno, preferencialmente, bromo o yodo, en presencia del ácido borónico o éster correspondiente, una sal de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base tal como carbonato de potasio según métodos conocidos para el experto en la técnica.

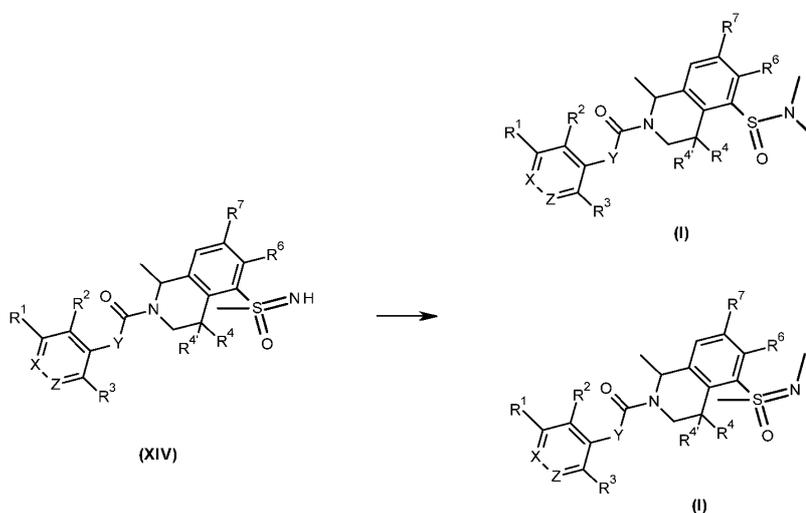
- 15 Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es un grupo amino se pueden preparar mediante acoplamiento del intermediario **VII** en donde R^5 es un átomo de halógeno, preferencialmente, bromo, con azida de sodio en presencia de una sal de cobre tal como yoduro de cobre en presencia de una base tal como fosfato de potasio en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida; o mediante cualquier método conocido para el experto en la técnica.

- 20 Alternativamente, los compuestos **I** en donde R^5 o R^7 es $-(\text{CH}_2)_n\text{-NHR}^{5a}$, $n=0$ y R^{5a} es metilsulfonilo se pueden preparar a partir de los compuestos **I** en donde R^5 o R^7 es un grupo amino según cualquier procedimiento conocido para el experto en la técnica. Alternativamente, dichos compuestos podrían prepararse a partir del intermediario **VII** en donde R^5 es un átomo de halógeno, preferencialmente, yodo o bromo. Alternativamente, los compuestos **I** en donde R^5 es $-(\text{CH}_2)_n\text{-NHR}^{5a}$, $n=2$ y R^{5a} es metilsulfonilo se pueden preparar a partir del intermediario **XII** en donde R^5 es $\text{CH}_2\text{-X}$ en donde X es un halógeno, preferiblemente, bromo, según cualesquiera métodos conocidos para el experto en la técnica. El intermediario **XII** se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula **I** en donde R^5 es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por hidroxilo.

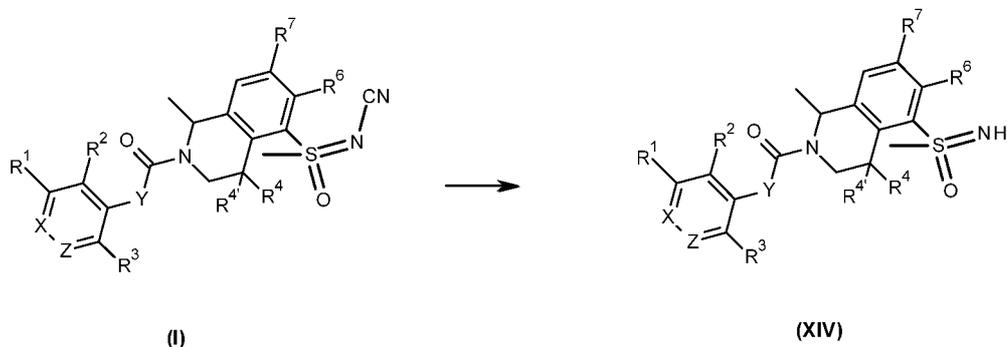
- 25 Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es un heterociclo sustituido o insustituido tal como 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo se pueden preparar mediante la conversión de un intermediario **XIII** en donde R^5 es un aldehído mediante cualquier método conocido para el experto en la técnica. El intermediario **XIII** se puede preparar mediante oxidación del compuesto de fórmula **I** en donde R^5 es un grupo metilo sustituido por hidroxilo.

- 30 Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** e intermediarios **III** (sección B.12) en donde R^5 es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por 1-hidroxietilo o 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo se pueden preparar a partir de un intermediario **XIII** en donde R^5 es un aldehído al usar reactivos de metal alquilo o (trifluorometil)trimetilsilano en presencia de fluoruro de cesio en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida a una temperatura alta tal como 75° ; o mediante cualquier método conocido para el experto en la técnica.

- 35 Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es un (dimetilamino)sulfinilo se pueden preparar mediante la reacción del intermediario **XIV** con un agente metilante tal como yodometano en un disolvente tal como acetonitrilo a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es N,S-dimetilsulfinimidoilo se pueden preparar mediante la reacción del intermediario **XIV** con un formaldehído o ácido fórmico a una temperatura alta tal como 70°C según la ecuación:

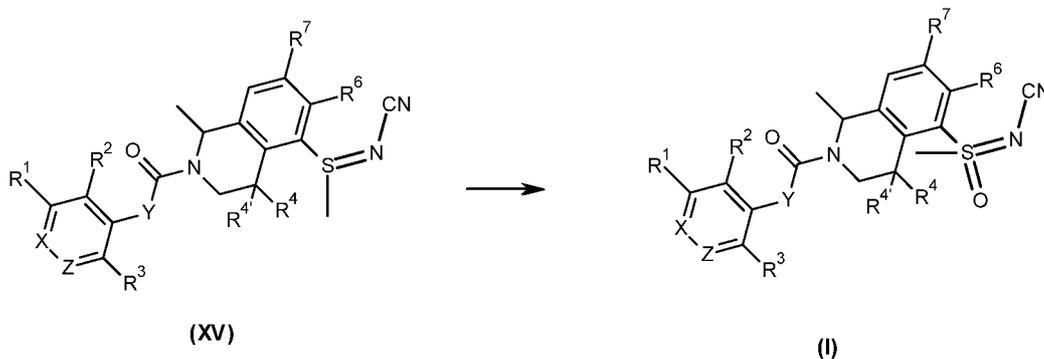


El intermediario **XIV** se puede preparar mediante descianación de un compuesto de fórmula **I** en el que R^5 es (metil)óxido- λ^6 -sulfanilideno cianamida según la ecuación:



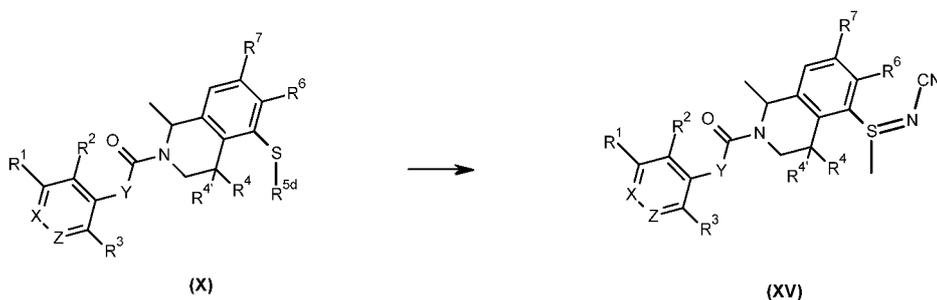
Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una disolución acuosa de ácido sulfúrico a 100 °C.

- 5 Alternativamente, el compuesto de fórmula **I** en el que R^5 es (metil)óxido- λ^6 -sulfanilideno cianamida se puede preparar mediante la oxidación de un intermediario **XV** en el que R^5 es metil sulfanilideno cianamida según la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente oxidante tal como m-CPBA en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente polar tal como etanol a temperatura ambiente.

- 10 El intermediario **XV** se puede preparar mediante la reacción de un intermediario **X** en donde R^5 es SR^{5d} , R^{5d} es un grupo metilo, según la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo al usar cianamida en presencia de N-bromosuccinimida y una base tal como terc-butóxido de potasio en un disolvente polar tal como metanol a temperatura ambiente.

- 15 Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es un heterociclo tal como (1-oxidotetrahydro-1H-1 λ^4 -tiofen-1-ilideno)amino se pueden preparar mediante el acoplamiento del intermediario **VII** en donde R^5 es un halógeno, preferiblemente, bromo o yodo, con sulfoximina en presencia de una sal de paladio, tal como acetato de paladio(II), una fosfina tal como bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y una base tal como carbonato de cesio.

- 20 Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es $-(CH_2)_n-R^{5e}$, $n=1$ y R^{5e} es (dialquioxidosulfanilideno)amina se pueden preparar a partir del intermediario **XII** en donde R^5 es CH_2-X en donde X es un halógeno, preferiblemente, bromo o yodo, según cualesquiera métodos conocidos para el experto en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R^5 es 1,1-difluoro-2-hidroxietilo se pueden preparar mediante

- la reducción de un intermediario **XXVIII** en donde R⁵ es alquil-2,2-difluoroacetato según métodos conocidos para el experto en la técnica. El intermediario **XXVIII** se pueden preparar mediante el acoplamiento del intermediario **VII** en donde R⁵ es un halógeno, preferiblemente, bromo o yodo, con bromodifluoroacetato de alquilo en presencia de cobre. Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R⁵ es 1,2,3-triazol-4-ilo se pueden preparar mediante la condensación de un intermediario **XXIX** en donde R⁵ es alquino con azida de sodio según métodos conocidos para el experto en la técnica. El intermediario **XXIX** se puede preparar mediante el acoplamiento del intermediario **VII** en donde R⁵ es un halógeno, preferiblemente, bromo o yodo, con un alquino en presencia de una sal de cobre tal como yoduro de cobre, una sal de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y una base tal como trietilamina.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R² o R⁹ es hidroximetilo se pueden preparar mediante la reducción de un intermediario **XVI** en donde R² o R⁹ es alcoxicarbonilo según cualquier método conocido para el experto en la técnica.
- El intermediario **XVI** se puede preparar a partir de un intermediario **XVII** en donde R² o R⁹ es un halógeno, preferiblemente, yodo, según cualquier método conocido para el experto en la técnica.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R² es alquilcabamoilo se pueden preparar mediante el acoplamiento de un intermediario **XVIII** en donde R² es un ácido carboxílico con una amina según cualquier método conocido para el experto en la técnica. El intermediario **XVIII** se puede preparar mediante hidrólisis de un intermediario **XVI**.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R² o R⁹ es un grupo de fórmula -CH₂NHR^{2a} o -CH₂NHR⁹ en donde R^{2a} se selecciona de acetilo o metilsulfonilo y R⁹ se selecciona de acetilo, metoxicarbonilo o metilsulfonilo se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula **I** en donde R² o R⁹ es ciano según cualquier método conocido para el experto en la técnica.
- Los compuestos de fórmula **I** en donde R² o R⁹ es ciano se pueden preparar mediante el acoplamiento con paladio de un intermediario **XVII** con cianuro de zinc o según cualquier método conocido para el experto en la técnica.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R² es -NHR^{2a} en donde R^{2a} tiene la misma definición que se indicó anteriormente, se pueden preparar a partir de un intermediario **XIX** en donde R² es amino según cualquier método conocido para el experto en la técnica. El intermediario **XIX** se puede preparar mediante la reducción de un intermediario **XX** en donde R² es nitro según cualquier método conocido para el experto en la técnica.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R¹, R² o R⁹ es un metilsulfonilo o un metilsulfonilo, se pueden preparar mediante la oxidación de un compuesto de fórmula **I** en donde R¹, R² o R⁹ es un metilsulfanilo según cualquier método conocido para el experto en la técnica. Los compuestos de fórmula **I** en donde R¹, R² o R⁹ es un metilsulfanilo se pueden preparar mediante el acoplamiento con paladio de un intermediario **XVII** con tiometóxido de sodio o según cualquier método conocido para el experto en la técnica. Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R¹, R² o R⁹ es un metilsulfanilo se pueden preparar mediante intercambio metal-halógeno y la posterior sustitución con dimetildisulfuro a partir de un intermediario **XVII**.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R¹ es un grupo (metilsulfonil)amino se pueden preparar mediante el acoplamiento de un intermediario **XVII** en donde R¹ es un halógeno, preferiblemente, bromo o yodo, con metanosulfonamida en presencia de una sal de cobre tal como yoduro de cobre en presencia de una base tal como fosfato de potasio en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R² es un heterociclo tal como 1H-pirazol-4-ilo se pueden preparar mediante acoplamiento de tipo Suzuki a partir de un intermediario **XVII** en donde R² es un átomo de halógeno, preferiblemente, bromo o yodo, en presencia del ácido borónico correspondiente y una sal de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) según métodos conocidos para el experto en la técnica.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R² es un grupo de fórmula -CH₂R^{2a} y R^{2a} se selecciona de acetilo o metilsulfonilo, se pueden preparar según cualquier método conocido para el experto en la técnica a partir de compuestos de fórmula **I** en donde R² es hidroximetilo.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en los que R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un biciclo y en donde R^{2b} es alquilsulfonilo se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula **I** en donde R^{2b} es hidrógeno con cloruro de alquilsulfonilo según métodos conocidos para el experto en la técnica.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R⁴ y R⁴ forman juntos un grupo carbonilo se pueden preparar mediante la oxidación de compuestos de fórmula **I** en donde R⁴ es hidroxilo al usar un agente oxidante tal como periodinano de Dess-Martin o según cualquier otro método conocido para el experto en la técnica.
- Alternativamente, los compuestos de fórmula **I** en donde R⁴ es metoxi se pueden preparar mediante la metilación de compuestos de fórmula **I** en donde R⁴ es hidroxilo con una base tal como hidruro de sodio y un agente alquilante tal como yoduro de metilo o según cualquier otro método conocido para el experto en la técnica.

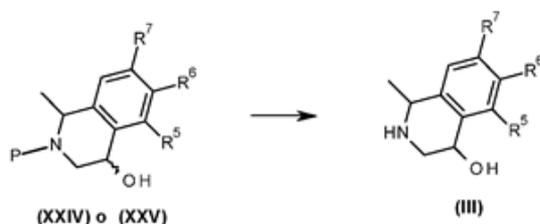
Alternativamente, los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es (metoxicarbonil)oxi o (metilcarbamoil)oxi se pueden preparar mediante la alquilación de compuestos de fórmula I en donde R⁴ es hidroxilo con una base tal como diidopropilamina y un agente alquilante según cualquier método conocido para el experto en la técnica.

5 Alternativamente, los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es metilsulfonilo se pueden preparar mediante la oxidación de un intermediario XXI en donde R⁴ es metilsulfanilo según cualquier método conocido para el experto en la técnica. El intermediario XXI se puede preparar mediante la sustitución de compuestos de fórmula I en donde R⁴ es hidroxilo según cualquier método conocido para el experto en la técnica.

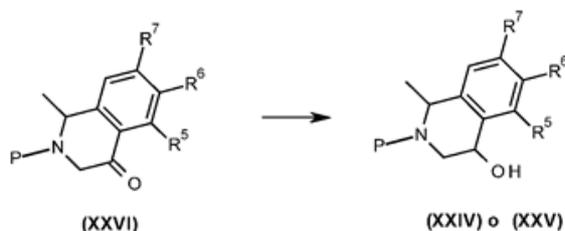
10 Los ácidos de fórmula II se pueden preparar mediante conversión del grupo funcional al usar procedimientos descritos en la literatura o conocidos para el experto en la técnica. En particular, se pueden preparar mediante hidrólisis de los cianuros correspondientes de fórmula XXII o ésteres de alquilo de fórmula XXIII. Los cianuros o ésteres de alquilo se pueden preparar según procedimientos clásicos descritos en la literatura o conocidos para el experto en la técnica.

Las aminas de fórmula III están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante transformaciones de grupos funcionales clásicas según métodos conocidos para el experto en la técnica.

15 Algunas aminas de fórmula III en donde R⁴ o R^{4'} es hidroxilo se pueden preparar mediante la desprotección de intermediarios protegidos en N de fórmula XXIV o XXV, en donde P es un grupo protector tal como p-toluenosulfonilo según la ecuación:



20 Esta reacción se puede llevar a cabo al usar agentes desprotectores clásicos tales como sodio en amoníaco líquido en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano. Los intermediarios de fórmula XXIV o XXV se pueden preparar mediante reducción enantioselectiva de un intermediario de fórmula XXVI en donde R⁴ y R^{4'} forman juntos un grupo ceto según la ecuación:



25 Esta reacción se puede llevar a cabo al usar un agente reductor quiral tal como un derivado borano de oxazaborolidina en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano. El intermediario de fórmula XXVI se puede preparar mediante la ciclización de un intermediario XXVII, por ejemplo, al usar la reacción de tipo Friedel-Crafts o mediante cualquier método conocido para el experto en la técnica. El intermediario XXVII se puede preparar mediante transformaciones de grupos funcionales según cualquier procedimiento conocido para el experto en la técnica.

Ejemplos

30 Los siguientes ejemplos ilustran cómo se pueden sintetizar los compuestos abarcados por la fórmula (I). Cualesquiera Ejemplos que no entran dentro de las reivindicaciones se incluyen como referencia.

35 Todas las reacciones que implicaron reactivos sensibles al aire o humedad se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón al usar disolventes secos y cristalería. Los experimentos que requieren irradiación con microondas se llevan a cabo en un horno de microondas Biotage Initiator Sixty actualizado con la versión 2.0 del programa informático operativo. Los experimentos se ejecutan para alcanzar la temperatura requerida lo más rápido posible (potencia de irradiación máxima: 400 W, sin enfriamiento externo). Los disolventes y reactivos comerciales generalmente se usaron sin purificación adicional, incluidos disolventes anhidros, según corresponda (generalmente productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company o AcroSeal™ de ACROS Organics). En general, después de las reacciones se realizaron los análisis de cromatografía de capa delgada, HPLC o espectrometría de masas.

40 Los análisis de HPLC se llevaron a cabo con el sistema de HPLC serie Agilent 1100 ensamblado con una columna Waters XBridge MS C18, 5 pm, 150X4. de 6 mm. El gradiente se ejecuta de 100 % de disolvente A (disolución de agua/ACN/formiato de amonio 85/5/10 (v/v/v)) a 100 % de disolvente B (disolución de agua/ACN/formiato de amonio

ES 2 821 821 T3

5/85/10 (v/v/v) en 6 min, con una retención a 100 % de B de 5 minutos. La velocidad de flujo se fija en 8 mL/min durante 6 min, después se aumenta a 3 mL/min durante 2 min, con una retención en 3 mL/min durante 3 minutos. Se usa una división de 1/25 justo antes de la fuente de API. La cromatografía se lleva a cabo a 45 °C. La disolución de formiato de amonio (pH~8,5) es prepara mediante la disolución de formiato de amonio (630 mg) en agua (1 L) y la adición de hidróxido de amonio al 30 % (500 µL).

Las mediciones de la espectrometría de masas en modo LC-MS se llevan a cabo de la siguiente manera:

- para la elución ácida, los análisis se llevan a cabo con el uso de:

1. *Método A* = Un espectrómetro de masas cuadrupolo simple QDA Waters se usa para el análisis LC-MS. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y una UPLC Acquity Hclass con detector de matriz de diodos (210 a 400 nm). Los datos se adquieren en un barrido de MS completo de m/z 50 a 1000 en modo positivo con una elución ácida. La separación de la fase inversa se lleva a cabo a 45 °C en una columna Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm (2,1 x 50 mm) para la elución ácida. La elución en gradiente se realiza con Agua (disolvente A), ACN (disolvente B), Agua/ACN/Ácido Fórmico 0,5% (disolvente C). Velocidad de flujo de HPLC: 0,6 ml/min a 0,7 mL/min, volumen de inyección: 1 µL. Flujo total en MS.

2. *Método B* = Un espectrómetro de masas cuadrupolo simple SQD Waters se usa para el análisis LC-MS. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y una UPLC Waters con detector de matriz de diodos (210 a 400 nm)

Parámetros de MS: Voltaje de capilar de ESI 3,0 kV. Voltaje de cono y extractor 25 y 2 V, respectivamente. Temperatura del bloque de fuente 130 °C. Temperatura de desolvatación 370 °C. Flujo de gas de cono 120 L/h (Nitrógeno), flujo de gas de desolvatación 800 L/h. Voltaje de multiplicador 470 V. Los datos se adquieren en un barrido de MS completo de m/z 50 a 750 en modo positivo y negativo.

Parámetros de LC: La separación de la fase inversa se lleva a cabo a 45 °C en una columna Acquity UPLC HSS T3 C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm). La elución en gradiente se realiza con ácido fórmico 0,5 mL/L en ACN/agua 5/95 (pH-3) (disolvente A1), ácido fórmico 0,375 mL/L ACN (disolvente B1). Velocidad de flujo de HPLC: 0,4 ml/min a 0,5 mL/min, volumen de inyección: 0,4 µL. Flujo total en MS.

- para la elución básica, los análisis se llevan a cabo con el uso de:

3. *Método C* = Un espectrómetro de masas cuadrupolo triple QM Waters se usa para el análisis LC-MS. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y una bomba cuaternaria de HPLC Waters 2795 con detector de matriz de diodos (210 a 400 nm).

Parámetros de MS: Voltaje de capilar de ESI 2,8 kV, Voltaje de cono y extractor 30 y 2 V, respectivamente, Fuente bloque temperatura 120 °C, Temperatura de desolvatación 320 °C, Flujo de gas de cono 120 L/h (Nitrógeno), flujo de gas de desolvatación 550 L/h. Voltaje de multiplicador 600 V. Los datos se adquieren en un barrido de MS completo de m/z 50 a 750 en modo positivo con una elución ácida y en los modos positivo y negativo con una elución básica.

Parámetros de LC: La separación de la fase inversa se lleva a cabo a 45 °C en una columna Waters XBridge MS C18 (3,5 µm, 100 x 4,6 mm) para la elución básica. La elución con gradiente se realiza con agua (disolvente A), ACN (disolvente B), formiato de amonio en agua 630 mg/L + 500 µL/L NH₄OH al 30 % (disolvente D) (pH-8,5). Velocidad de flujo de HPLC: 8 ml/min a 3 mL/min, volumen de inyección: 5 µL. La relación de división se fija en +/- 150 µL a MS.

Algunas mezclas de reacción se podrían tratar con el uso de cartuchos de separación de fase Isolute® (de Biotage), columnas ácidas o cartuchos de agarre y liberación SPE (Extracción en fase sólida). Los materiales brutos se podrían purificar mediante cromatografía en fase normal, cromatografía en fase inversa (ácida o básica), separación quiral o recristalización.

La cromatografía en fase inversa normal se lleva a cabo con el uso de columnas de gel de sílice (gel de sílice de malla 100:200 o columnas Puriflash®-50SIHC-JP de Interchim).

La cromatografía en fase inversa preparativa se lleva a cabo de la siguiente manera:

- Purificación LC-MS (**modo básico, LC-MS prep**) al usar un espectrómetro de masas cuadrupolo triple SQD o QM Waters que se usa para la purificación LC-MS. Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y una bomba cuaternaria de controlador de Prep LC Waters con detector de matriz de diodos (210 a 400 nm).

Parámetros de MS: Voltaje de capilar de ESI 3 kV. Voltaje de cono y extractor 10. Fuente bloque temperatura 120 °C; Temperatura de desolvatación 300 °C. Flujo de gas de cono 30 L/h (Nitrógeno). Flujo de gas de desolvatación 650 L/h. Los datos se adquieren en un barrido de MS completo de m/z 100 a 700 en modo positivo con una elución ácida o básica.

Parámetros de LC: La separación en fase inversa se llevó a cabo a rt en una columna Sunfire prep OBD C18 (5 µm, 30 x 50 mm) para la elución ácida, una columna XBridge prep OBD C18 (5 µm, 30 x 50 mm) para la elución básica. La elución con gradiente se realiza con agua (disolvente A), ACN (disolvente B), agua/ACN/TFA: 49,5/49,5/1, v/v/v

(disolvente C) (pH-1), bicarbonato de amonio en agua 8 g/L + 500 µL/L NH₄OH al 30 % (disolvente D) (pH-8,5). Velocidad de flujo de HPLC: 35 ml/min a 60 mL/min, volumen de inyección: 1 mL. La relación de división se fija en +/- 1/6000 a MS.

- 5 - La cromatografía en fase inversa ácida o básica estándar (**modo ácido o básico, LC estándar**) se lleva a cabo a rt en una columna Kromasil C18 (10 µm, 8 x 19 cm) para la elución ácida o neutra y una columna Kromasil Eternity o Eternity XT (10 µm, 8 x 14 cm) para la elución básica. La elución con gradiente se realiza con agua (disolvente A), ACN (disolvente B), agua/TFA: 98/2 v/v (pH-1) O: agua/NH₄OH 99,5/0,5 v/v (pH-10) (disolvente C).

Programa de gradiente "40-70" ácido

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)	Flujo (mL/min)
0	55	40	5	180
4	55	40	5	180
14	25	70	5	180
14,2	0	95	5	180
20	0	95	5	180
20,1	55	40	5	180
25	55	40	5	180

- 10 Programa de gradiente "20-50" básico

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)	Flujo (mL/min)
0	75	20	5	180
4	75	20	5	180
14	45	50	5	180
14,2	0	95	5	180
20	0	95	5	180
20,1	75	20	5	180
25	75	20	5	180

Será evidente para el experto en la técnica que se pueden obtener diferentes tiempos de retención (RT, por sus siglas en inglés) para los datos de LCMS que se pueden obtener si se usan condiciones analíticas diferentes.

- 15 Las separaciones cromatográficas quirales preparativas se llevan a cabo con el uso de instrumentos de cromatografía en fase líquida o cromatografía con fluido supercrítico (SFC, por sus siglas en inglés) con varias mezclas de alcoholes inferiores y alcanos C5 A C8 lineales, ramificados o cíclicos en 360 mL/min. Las mezclas de disolventes, así como las columnas se describen en los procedimientos individuales.

Los productos generalmente se secaron al vacío antes de los análisis finales y el envío para la evaluación biológica.

- 20 Los espectros de NMR se registraron en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz NMR ensamblado con una estación de trabajo Linux que ejecutaba el programa informático XWIN NMR 3.5 y un cabezal de sonda de ¹H/BB de 5 mm inverso, o BRUKER DRX 400 NMR ensamblado con SG Fuel que ejecutaba el programa informático XWIN NMR 2.6 y un cabezal de sonda triple ¹H/¹³C/¹⁹F de geometría inversa de 5 mm. El compuesto se estudia en una disolución de d₆-dimetilsulfóxido (o d₃-cloroformo) a una temperatura de sonda de 300 K y a una concentración de 10 mg/mL. El instrumento se bloquea en la señal de deuterio de d₆-dimetilsulfóxido (o d₃-cloroformo). Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm campo abajo desde TMS (tetrametilsilano) tomado como estándar interno.

25

Abreviaturas/reactivos recurrentes

ACN: Acetonitrilo

AcOH: Ácido acético

BINAP: (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)

- BOP: Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
- Salmuera: Disolución de cloruro de sodio acuosa saturada
- t*BuONO: nitrito de terc-butilo
- CBS: Catalizador de Corey-Bakshi-Shibata
- 5 COMU: Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio.
- dba: dibencilidenoacetato
- DCM: Diclorometano
- DIPEA: Diisopropiletilamina
- DMAP: 4-(Dimetilamino)piridina
- 10 DMF: *N,N*-Dimetilformamida
- DMSO: Dimetilsulfóxido
- dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
- ES⁺: Ionización por electronebulización positiva
- EtOH: Etanol
- 15 Et₂O: Éter dietílico
- EtOAc: Acetato de etilo
- h: Hora
- HCl: Ácido clorhídrico
- K₂CO₃: Carbonato de potasio
- 20 LC: Cromatografía de líquidos
- LCMS: Cromatografía de líquidos Espectrometría de masas
- MeOH: Metanol
- MgSO₄: Sulfato de magnesio
- MIDA: Ácido *N*-metiliminodiacético
- 25 min.: minutos
- NaOH: Hidróxido de sodio
- Na₂SO₄: Sulfato de sodio
- NMR: Resonancia magnética nuclear
- PdCl₂(dppf): [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
- 30 Pd₂(dba)₃: Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
- i*PrOH: isopropanol
- PTSA: ácido *p*toluenosulfónico
- rt: temperatura ambiente
- TEA: Trietilamina
- 35 THF: Tetrahidrofurano
- TLC: Cromatografía de capa delgada
- cAMP: adenosinamonofosfato cíclico

CE_{20/50}: concentración que produce el 20 %/50 % de la respuesta máxima

Erel: eficacia relativa

HEPES: Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico

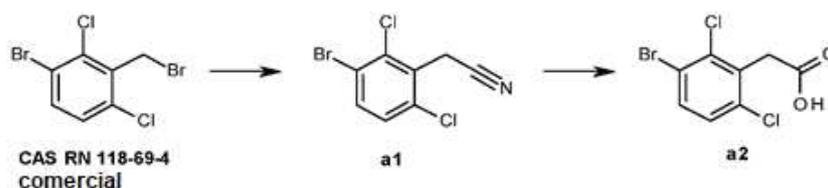
HTRF: fluorescencia con resolución temporal homogénea

5 IBMX: 3-Isobutil-1-metilxantina.

INTERMEDIARIOS

A. Síntesis de ácidos de fórmula II o éster de metilo correspondiente.

A.1 Síntesis de ácido (3-bromo-2,6-diclorofenil)acético **a2**.



10 A.1.1. Síntesis de (3-bromo-2,6-diclorofenil)acetonitrilo **a1**.

A una disolución de 1-bromo-3-(bromometil)-2,4-diclorobenceno (comercial, 15 g, 44,66 mmol) en ACN (250 mL) se agregaron trimetilsililcianuro (7 g, 71,2 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (18,5 g, 71,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 15 min., se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 5 % en hexanos como eluyente para proporcionar 10 g de (3-bromo-2,6-diclorofenil)acetonitrilo **a1**.

15 Rendimiento: 80 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H).

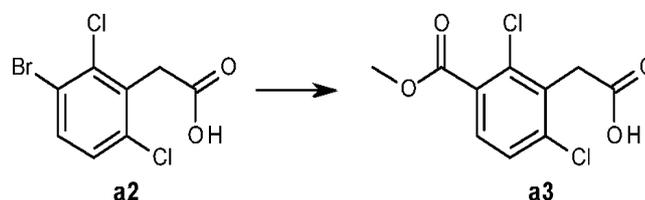
A.1.2. Síntesis de ácido (3-bromo-2,6-diclorofenil)acético **a2**.

Una disolución de (3-bromo-2,6-diclorofenil)acetonitrilo **a1** (10 g, 38 mmol) en ácido sulfúrico/agua concentrados (120 mL, 1:1) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se vertió en agua helada. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 10 g de ácido (3-bromo-2,6-diclorofenil)acético **a2**.

20 Rendimiento: 92 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H).

A.2 Síntesis de ácido [2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil]acético **a3**.

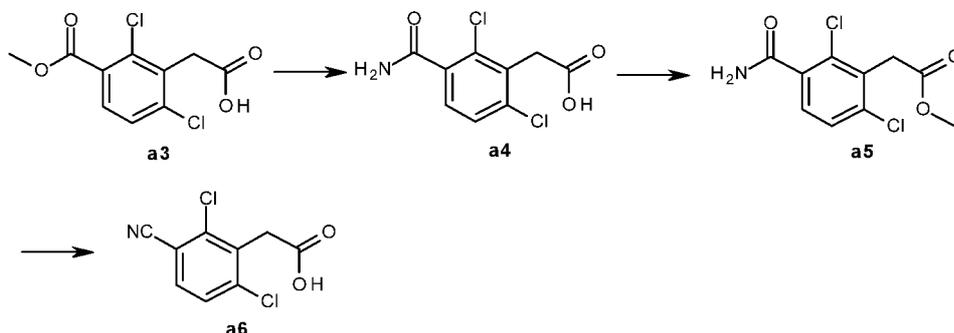


25 A una disolución de ácido (3-bromo-2,6-diclorofenil)acético **a2** (2,3 g, 8,1 mmol) en MeOH (100 mL) se agregaron TEA (1,6 g, 16,24 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,59 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en atmósfera de monóxido de carbono durante 8 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 40 % en hexanos como eluyente para proporcionar 1,5 g de ácido [2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil]acético **a3**.

30 Rendimiento: 70 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,81 (s, 1H), 7,78 - 7,59 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

El ácido [2,6-dicloro-4-(metoxicarbonil)fenil]acético **a3b** se puede sintetizar según un método análogo al método descrito anteriormente al usar ácido (4-bromo-2,6-diclorofenil)acético.

A.3 Síntesis de ácido (2,6-dicloro-3-cianofenil)acético **a6**.A.3.1. Síntesis de ácido (3-carbamoil-2,6-diclorofenil)acético **a4**.

5 Se calentó una disolución de ácido [2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil]acético **a3** (1,5 g, 5,7 mmol) en amoníaco metanólico (40 mL) en una bomba de acero a 120 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se concentró al vacío para proporcionar 1 g de ácido (3-carbamoil-2,6-diclorofenil)acético **a4**.

Rendimiento: 71 % (bruto).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 4,9 Hz, 2H).

10 A.3.2. Síntesis de (3-carbamoil-2,6-diclorofenil)acetato de metilo **a5**.

15 Se agregó TEA (0,81 g, 8 mmol) a una disolución de ácido (3-carbamoil-2,6-diclorofenil)acético **a4** (1 g, 4 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se agregó cloroforniato de metilo (0,8 g, 8,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se agregó EtOAc. El sólido precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 0,7 g de (3-carbamoil-2,6-diclorofenil)acetato de metilo **a5**.

Rendimiento: 66 %.

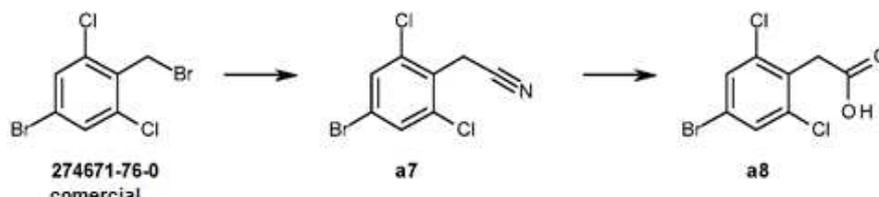
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

A.3.3. Síntesis de ácido (2,6-dicloro-3-cianofenil)acético **a6**.

20 A una disolución de (3-carbamoil-2,6-diclorofenil)acetato de metilo **a5** (0,7 g, 2,83 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se agregaron TEA (2,8 g, 28,34 mmol) y anhídrido trifluoroacético (2,9 g, 14,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h, se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL), después se agregó una disolución acuosa 5N de NaOH (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h y se concentró al vacío. La capa acuosa se acidificó con una disolución acuosa diluida de HCl. El compuesto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,5 g de ácido (2,6-dicloro-3-cianofenil)acético **a6**.

25 Rendimiento: 77 % (bruto).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H).

A.4. Síntesis de ácido (4-bromo-2,6-diclorofenil)acético **a8**.

30

A.4.1. Síntesis de (4-bromo-2,6-diclorofenil)acetonitrilo **a7**.

A una disolución de 5-bromo-2-(bromometil)-1,3-diclorobenceno (comercial, 15 g, 47,6 mmol) en ACN (150 mL) a 0 °C se agregaron trimetilsililcianuro (9 mL, 71,4 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (18,63 g, 71,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna al usar EtOAc al 15 % en hexanos como eluyente para proporcionar 11,7 g de (4-bromo-2,6-diclorofenil)acetronitrilo **a7**. Rendimiento: 93 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (s, 2H), 4,16 (s, 2H).

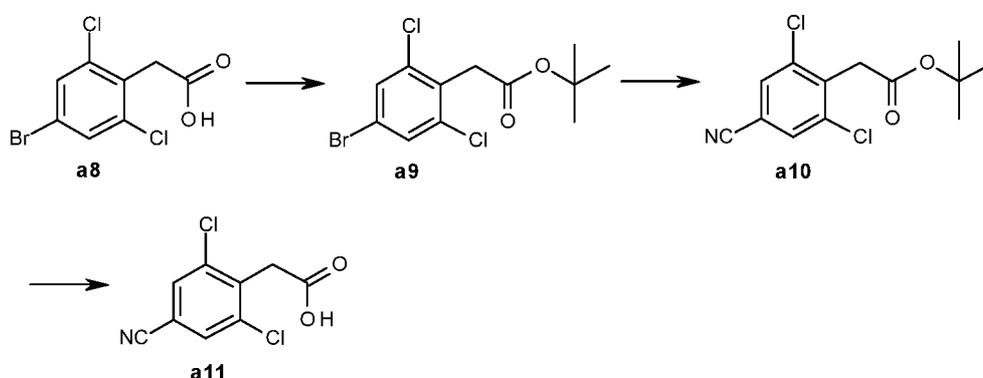
A.4.2. Síntesis de ácido (4-bromo-2,6-diclorofenil)acético **a8**.

5 Se agregó ácido sulfúrico concentrado (50 mL) por goteo a una disolución de (4-bromo-2,6-diclorofenil)acetronitrilo **a7** (10 g, 38 mmol) en agua (50 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min., después se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el compuesto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró tres veces con Et_2O para proporcionar 7,29 g de ácido (4-bromo-2,6-diclorofenil)acético **a8**.

10 Rendimiento: 66 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,77 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 3,85 (s, 2H).

A.5. Síntesis de ácido (2,6-dicloro-4-cianofenil)acético **a11**.



A.5.1. Síntesis de (4-bromo-2,6-diclorofenil)acetato de terc-butilo **a9**.

15 A una disolución de ácido (4-bromo-2,6-diclorofenil)acético **a8** (7,2 g, 25,26 mmol) en terc-butanol (50 mL) se agregaron dicarbonato de di-terc-butilo (8,7 mL, 37,89 mmol) y DMAP (0,31 g, 2,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h, se concentró al vacío y se aplacó con una disolución acuosa 2N de HCl. El compuesto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 10 % en hexanos como eluyente para proporcionar 7,02 g de (4-bromo-2,6-diclorofenil)acetato de terc-butilo **a9**.

20 Rendimiento: 82 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

A.5.2. Síntesis de (2,6-dicloro-4-cianofenil)acetato de terc-butilo **a10**.

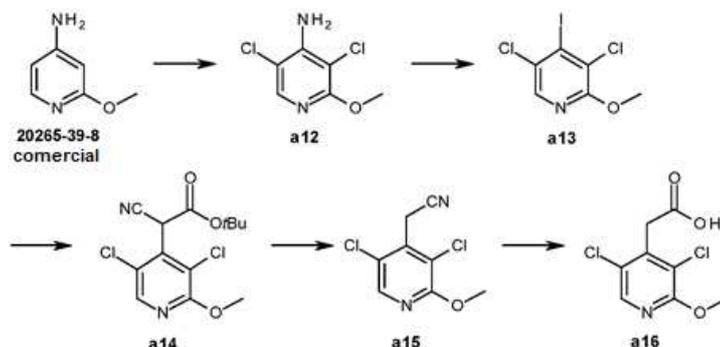
25 Una disolución de (4-bromo-2,6-diclorofenil)acetato de terc-butilo **a9** (2 g, 5,88 mmol) en DMF (20 mL) se desgasificó con argón durante 10 min. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,54 g, 0,59 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,43 g, 0,59 mmol) y cianuro de zinc (0,55 g, 4,7 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente con argón durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h, se filtró a través de Celite® y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 10 % en hexanos como eluyente para proporcionar 0,8 g de (2,6-dicloro-4-cianofenil)acetato de terc-butilo **a10**. Rendimiento: 47 %.

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J = 1,1$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J = 1,3$ Hz, 9H).

A.5.3. Síntesis de ácido (2,6-dicloro-4-cianofenil)acético **a11**.

35 A una disolución de (2,6-dicloro-4-cianofenil)acetato de terc-butilo **a10** (1,8 g, 6,29 mmol) en DCM seco (15 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h, se concentró al vacío y el residuo se lavó tres veces con hexanos para proporcionar 1,38 g de ácido (2,6-dicloro-4-cianofenil)acético **a11** como un sólido gris. Rendimiento: 96 %.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 3,97 (s, 2H).

A.6. Síntesis de ácido (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acético **a16**.A.6.1. Síntesis de 3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-amina **a12**.

5 A una disolución de 2-metoxipiridin-4-amina (comercial, 30 g, 241,6 mmol) en ACN (1 L) a rt, se agregó *N*-clorosuccinimida (129 g, 966,6 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con una disolución acuosa al 20 % de K_2CO_3 (500 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 50 % en hexanos como eluyente para proporcionar 35,1 g de 3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-amina **a12**.

10 Rendimiento: 75 %.

LCMS: 194 (M+H)⁺.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 - 7,91 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,80 - 3,97 (m, 3H).

A.6.2. Síntesis de 3,5-dicloro-4-yodo-2-metoxipiridina **a13**.

15 A una disolución de CuI (59 g, 311 mmol) en ACN (1000 mL) se agregó por goteo a 50 °C tBuONO (93 mL, 777 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min. Una disolución de 3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-amina **a12** (30 g, 155 mmol) en ACN (500 mL) se agregó en fracciones (se observó la evolución del gas nitrógeno) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió con EtOAc (100 mL) y hexanos (2 L). La suspensión resultante se pasó a través de un lecho de sílice corto y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 34,9 g de 3,5-dicloro-4-yodo-2-metoxipiridina **a13** como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 74 %.

20 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 - 8,34 (m, 1H), 3,87 - 4,00 (m, 3H).

A.6.3. Síntesis de ciano(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetato de terc-butilo **a14**.

25 A una disolución de 3,5-dicloro-4-yodo-2-metoxipiridina **a13** (10 g, 32,9 mmol), 2-cianoacetato de terc-butilo (9,4 mL, 65,8 mmol), carbonato de cesio (42,9 g, 131,6 mmol) en DMF (160 mL) se agregó CuI (0,63 g, 3,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se neutralizó con una disolución acuosa 6N de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 20 % en hexanos como eluyente para proporcionar 6,7 g de ciano(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetato de terc-butilo **a14**.

Rendimiento: 64 %.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 - 8,53 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,92 - 4,07 (m, 3H), 1,42 (s, 9H).

A.6.4. Síntesis de (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetónitrilo **a15**.

35 A una disolución de ciano(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetato de terc-butilo **a14** (20 g, 63,05 mmol) en DCM (500 mL) se agregó TFA (80 mL) a rt. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 13,5 g de (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetónitrilo **a15** como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 98 % (bruto).

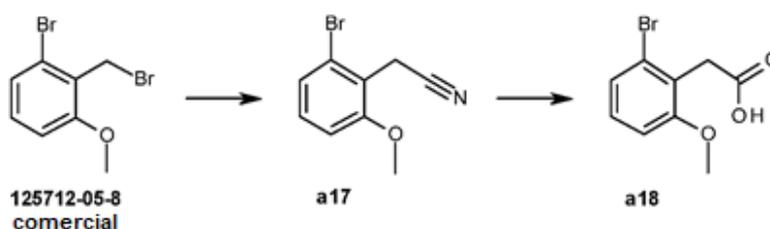
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 - 8,47 (m, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 2H), 3,86 - 4,06 (m, 3H).

A.6.5. Síntesis de ácido (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acético **a16**.

Una disolución acuosa saturada de NaOH (93,5 mL, 933 mmol) se agregó a una disolución de (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acetonitrilo **a15** (13,5 g, 62 mmol) en EtOH (300 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h, después se agregaron agua y cloruro de amonio (60 g). El disolvente se concentró al vacío y la capa acuosa se acidificó hasta pH 5 con una disolución acuosa 6N de HCl. El compuesto se extrajo con una disolución de MeOH al 5 % en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar MeOH al 5 % en DCM como eluyente. El producto de reacción se lavó adicionalmente con DCM al 50 % en hexanos, se filtró y se secó para proporcionar 5 g de ácido (3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)acético **a16** como un sólido blanquecino. Rendimiento: 34 %.

10 LCMS: 237 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,03 - 8,18 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 3,02 Hz, 3H), 3,26 - 3,42 (m, 2H).

A.7. Síntesis de ácido (2-bromo-6-metoxifenil)acético **a18**.A.7.1. Síntesis de (2-bromo-6-metoxifenil)acetonitrilo **a17**.

15 Se agregaron trimetilsililcianuro (7,4 mL, 59,35 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1M en THF, 59,4 mL, 59,35 mmol) por goteo a una disolución de 1-bromo-2-(bromometil)-3-metoxibenceno (comercial, 11 g, 39,56 mmol) en ACN (100 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1,5 h, se concentró al vacío y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 5 % en hexanos como eluyente para proporcionar 6,8 g de (2-bromo-6-metoxifenil)acetonitrilo **a17**.

20

Rendimiento: 76 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,24 - 7,35 (m, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

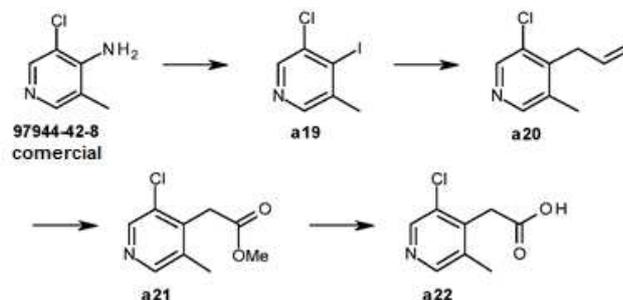
A.7.2. Síntesis de ácido (2-bromo-6-metoxifenil)acético **a18**.

25 A una disolución de (2-bromo-6-metoxifenil)acetonitrilo **a17** (13 g, 58,6 mmol) en EtOH (100 mL) se agregaron una disolución acuosa 10N de NaOH (34,82 g, 870,5 mmol) y agua (87 mL). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 12 h, después se concentró al vacío y la capa acuosa se acidificó hasta pH 2 con una disolución acuosa 1N de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó Cui sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar MeOH al 5 % en DCM como eluyente para proporcionar 8,53 g de ácido (2-bromo-6-metoxifenil)acético **a18**.

30 Rendimiento: 60 %.

LCMS: 245 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,34 (s, 1H), 7,17 - 7,27 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 6,36, 2,85 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 - 3,74 (m, 2H).

A.8. Síntesis de ácido (3-cloro-5-metilpiridin-4-il)acético **a22**.

35

A.8.1. Síntesis de 3-cloro-4-yodo-5-metilpiridina **a19**.

5 A una disolución de 3-cloro-5-metilpiridin-4-amina (comercial, 6 g, 42,25 mmol) en ácido tetrafluorobórico acuoso (60 mL) a 0 °C se agregó por goteo una disolución de nitrito de sodio (29,15 g, 422,5 mmol) en agua (20 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min., después se agregó por goteo a una disolución de yoduro de potasio (11,22 g, 67,6 mmol) en acetona/agua (1:1, 50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min., se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 4 % en hexanos como eluyente para proporcionar 5,1 g de 3-cloro-4-yodo-5-metilpiridina **a19**.

Rendimiento: 48 %.

10 LCMS: 254 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 2,48 (s, 3H).

A.8.2. Síntesis de 3-cloro-5-metil-4-(prop-2-en-1-il)piridina **a20**.

15 Se agregaron 2-allyl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,49 g, 14,82 mmol) y CsF (3 g, 19,76 mmol) a una disolución de 3-cloro-4-yodo-5-metilpiridina **a19** (2,5 g, 9,88 mmol) en DMF/THF (1:1, 60 mL), y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 min. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (1,13 g, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente durante 10 min., después se dejó calentar hasta 120 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 5 % en hexanos como eluyente para proporcionar 805 mg de 3-cloro-5-metil-4-(prop-2-en-1-il)piridina **a20**.

20 Rendimiento: 48 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 5,77 - 5,95 (m, 1H), 5,09 (d, *J* = 9,93 Hz, 1H), 4,91 - 5,00 (m, 1H), 3,54 (d, *J* = 5,87 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

A.8.3. Síntesis de (3-cloro-5-metilpiridin-4-il)acetato de metilo **a21**.

25 A una disolución de 3-cloro-5-metil-4-(prop-2-en-1-il)piridina **a20** (0,4 g, 2,39 mmol) en DCM seco (15 mL) a -78 °C se agregó una disolución metanólica 2,5M de NaOH (12 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h en atmósfera de ozono. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró al vacío. El compuesto se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua, sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 15 % en hexanos como eluyente para proporcionar 225 mg de (3-cloro-5-metilpiridin-4-il)acetato de metilo **a21**.

30 Rendimiento: 47 %.

LCMS: 200 (M+H)⁺.

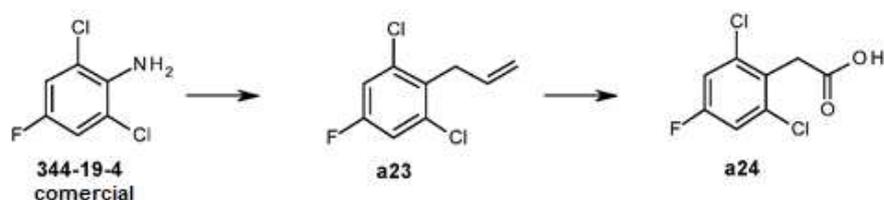
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 8,41 - 8,49 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). A.8.4. Síntesis de ácido (3-cloro-5-metilpiridin-4-il)acético **a22**.

35 Una disolución de NaOH (715 mg, 17,88 mmol) en agua (11 mL) se agregó a una disolución de (3-cloro-5-metilpiridin-4-il)acetato de metilo **a21** (0,89 g, 4,47 mmol) en MeOH (54 mL) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (1,4 g) y agua. La mezcla se concentró al vacío, después se extrajo con MeOH al 5 % en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O para proporcionar 0,45 g de ácido (3-cloro-5-metilpiridin-4-il)acético **a22**.

Rendimiento: 54 %.

40 LCMS: 186 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 3,87 - 3,96 (m, 2H), 2,33 - 2,41 (m, 3H).

A.9 Síntesis de ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)acético **a24**.

A.9.1. Síntesis de 1,3-dicloro-5-fluoro-2-(prop-2-en-1-il)benzeno **a23**.

5 A una disolución de bromuro de alilo (21,6 mL, 249,9 mmol) en ACN desgasificado (80 mL) se agregó nitrito de *terc*-butilo (3,99 mL, 33,22 mmol). Una disolución de 2,6-dicloro-4-fluoroanilina (3 g, 16,66 mmol) en ACN (5 mL) se agregó por goteo en 20 min. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 90 min. y se concentró al vacío. El residuo se recogió con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 1 % en hexanos como eluyente para proporcionar 1,4 g de 1,3-dicloro-5-fluoro-2-(prop-2-en-1-il)benzeno **a23**.

Rendimiento: 41 %

LCMS: 205 (M+H)⁺.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,91-5,82 (m, 1H), 5,07 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

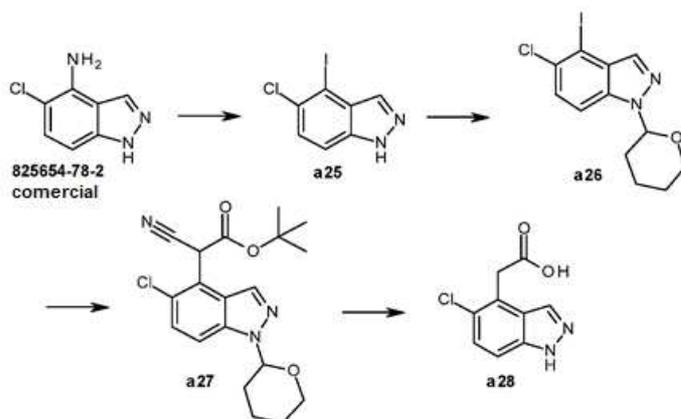
A.9.2. Síntesis de ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)acético **a24**.

15 A una disolución de 1,3-dicloro-5-fluoro-2-(prop-2-en-1-il)benzeno **a23** (2 g, 9,803 mmol) en una mezcla de ACN/CCl₄/agua (1:1:1,5, 70 mL) se agregó RuCl₃ (80 mg, 0,38 mmol) después NaIO₄ (20,88 g, 98,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h, después se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 15 % en hexanos como eluyente para proporcionar 1,15 g de ácido (2,6-dicloro-4-fluorofenil)acético **a24**.

Rendimiento: 53 %

LCMS: 223 (M+H)⁺.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H).

A.10 Síntesis de ácido (5-cloro-1H-indazol-4-il)acético **a28**.A.10.1. Síntesis de 5-cloro-4-yodo-1H-indazol **a25**.

25 A una disolución de 5-cloro-1H-indazol-4-amina (comercial, 2 g, 11,97 mmol) en una disolución acuosa 6N de HCl (150 mL) a 0 °C se agregó una disolución de NaNO₂ (1,23 g, 17,96 mmol) en agua (25 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min., después se agregó una disolución de KI (3,97 g, 23,94 mmol en agua (25 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 20 % en hexanos como eluyente para proporcionar 2,8 g de 5-cloro-4-yodo-1H-indazol **a25**.

30

Rendimiento: 84 %.

LCMS: 279 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,56 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

A. 10.2. Síntesis de 5-cloro-4-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol **a26**.

35 A una disolución de 5-cloro-4-yodo-1H-indazol **a25** (5 g, 17,9 mmol) en cloroformo (250 mL) se agregaron PTSA (0,68 g, 3,5 mmol), después dihidropirano (4,5 g, 53,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h y se

concentró al vacío. El residuo se recogió con EtOAc, después se lavó sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 7 % en hexanos como eluyente para proporcionar 4 g de 5-cloro-4-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol **a26**.

5 Rendimiento: 61 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,87 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 3,82 - 3,57 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 4H).

A.10.3. Síntesis de [5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il](ciano)acetato de terc-butilo **a27**.

10 A una disolución de 5-cloro-4-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol **a26** (2 g, 5,52 mmol) en DMF (15 mL) se agregaron CuI (0,2 g, 1,1 mmol), carbonato de cesio (4,5 g, 13,8 mmol) y 2-cianoacetato de terc-butilo (1,55 g, 11,04 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 6 % en hexanos como eluyente para proporcionar 1,55 g de [5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il](ciano)acetato de terc-butilo **a27**.

15 Rendimiento: 75 %.

LCMS: 376 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,92 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 9H).

A.10.4. Síntesis de ácido (5-cloro-1H-indazol-4-il)acético **a28**.

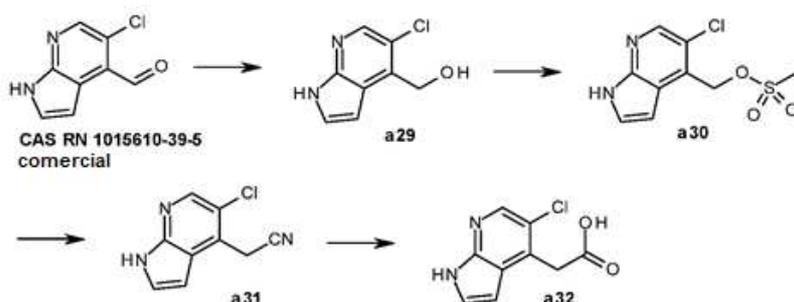
20 Una disolución agitada de [5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il](ciano)acetato de terc-butilo **a27** (3 g, 8,0 mmol) en una disolución acuosa 6 N de HCl (30 mL) se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó hasta pH 5 con una disolución acuosa 6N de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O para proporcionar 1,2 g de ácido (5-cloro-1H-indazol-4-il)acético **a28**.

25 Rendimiento: 71 %.

LCMS: 211 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,21 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H).

A.11. Síntesis de ácido (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)acético **a32**.



30

A. 11.1. Síntesis de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanol **a29**.

35 Se disolvió 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbaldehído (comercial, 450 mg, 2,49 mmol) en MeOH/THF (1:1, 30 mL) a 0 °C. Se agregó borohidruro de sodio (189 mg, 4,98 mmol). La mezcla se agitó durante unos pocos min. a 0 °C después se calentó hasta rt. La mezcla de reacción se vertió sobre una columna ácida de agarre y liberación (5 g). El producto se liberó mediante una disolución 1M de amoníaco en MeOH (20 mL) y se concentró al vacío para proporcionar 474 mg de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanol **a29** bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 104 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 183/185 (M+H)⁺.

A. 11.2. Síntesis de metanosulfonato de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metilo **a30**.

A una disolución de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metanol **a29** (475 mg, 2,60 mmol) en DCM (27 mL) a 0 °C se agregaron DIPEA (686 mg, 5,20 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (448,3 mg, 3,90 mmol). La mezcla se agitó durante unos pocos min. a 0 °C después se calentó hasta rt. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar metanosulfonato de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metilo **a30** bruto como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A.11.3. Síntesis de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)acetoniitrilo **a31**.

Se disolvió metanosulfonato de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metilo **a30** bruto (678 mg, 2,60 mmol) en DMSO (9 mL) a rt. Se agregó cianuro de sodio (255 mg, 5,20 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, después se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa básica para proporcionar 112 mg de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)acetoniitrilo **a31**.

Rendimiento: 22,5 %.

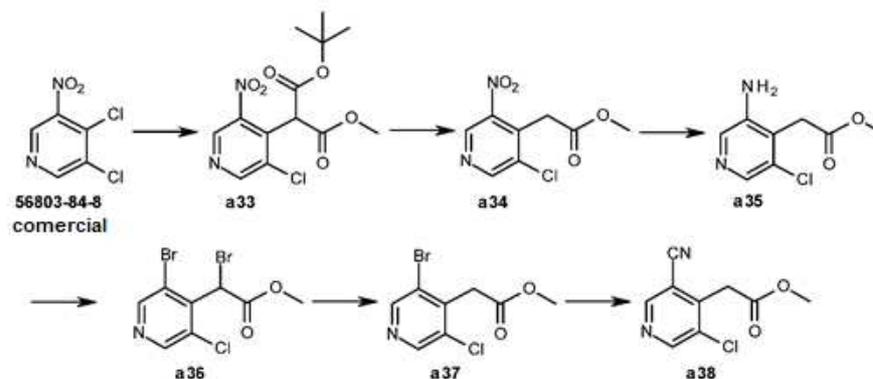
LCMS (ES⁺): 192/194 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

15 A. 11.4. Síntesis de ácido (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)acético **a32**.

Se disolvió (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)acetoniitrilo **a31** (112,4 mg, 0,59 mmol) en una mezcla de agua (2 mL) y H₂SO₄ concentrado (2 mL). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaOH, después se filtró. Se agregó EtOH al filtrado, y la mezcla se filtró una segunda vez. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 121 mg de ácido (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)acético **a32** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 98 %.

LCMS (ES⁺): 210/212 (M+H)⁺.

A.12. Síntesis de (3-cloro-5-cianopiridin-4-il)acetato de metilo **a38**.25 A. 12.1. Síntesis de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)propanodioato de terc-butil metilo **a33**.

A una disolución de hidruro de sodio (1,33 g, 33,42 mmol) en DMF (40 mL) a 0 °C se agregó por goteo malonato de terc-butil metilo (5,65 mL, 33,42 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 min, después se agregó 3,4-dicloro-5-nitropiridina (4,3 g, 22,28 mmol) en DMF (10 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 6 h, después se acidificó hasta pH 3 con una disolución acuosa 2N de HCl. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 20 % en hexanos para proporcionar 3,83 g de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)propanodioato de terc-butil metilo **a33** como un sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 52 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 5,37 - 5,51 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

35 A. 12.2. Síntesis de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)acetato de metilo **a34**.

Se agregó TFA (27 mL) a rt a una disolución de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)propanodioato de terc-butil metilo **a33** (11,5 g, 34,84 mmol) en DCM (200 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se recogió con DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica

se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 7,9 g de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)acetato de metilo **a34** bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento (bruto): 98 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,09 - 9,21 (m, 1H) 8,74 - 8,98 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,64 - 3,83 (m, 3H).

5 A.12.3. Síntesis de (3-amino-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo **a35**.

10 A una disolución de (3-cloro-5-nitropiridin-4-il)acetato de metilo **a34** (1 g, 4,33 mmol) en MeOH (125 mL) se agregaron hierro en polvo (3,63 g, 65 mmol) y cloruro de amonio (3,47 g, 65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar MeOH al 5 % en DCM como eluyente para proporcionar 0,53 g de (3-amino-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo **a35** como un sólido blanco.

Rendimiento: 61 %.

LCMS: 201 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

15 A. 12.4. Síntesis de bromo(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo **a36**.

20 A una disolución de CuBr₂ (1,11 g, 4,98 mmol) en ACN (15 mL) a 50 °C se agregó tBuONO (1,5 mL, 12,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. Se agregó (3-amino-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo **a35** (0,5 g, 2,49 mmol) como un compuesto sólido y la mezcla de reacción se calentó a reflujo adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se recogió con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 0,57 g de bromo(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo **a36** como un sólido pegajoso.

Rendimiento: 68 %.

LCMS: 344 (M+H)⁺.

25 A. 12.5. Síntesis de (3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo **a37**.

30 A una disolución de bromo(3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo **a36** (2,1 g, 6,11 mmol) en MeOH (50 mL) se agregaron por goteo a rt metal indio (1,75 g, 15,28 mmol) y AcOH (3,5 mL, 61,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 12 h y se concentró al vacío. El residuo se recogió con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,6 g de (3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo **a37** bruto como un aceite amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 99 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 265 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,62 - 3,72 (m, 3H).

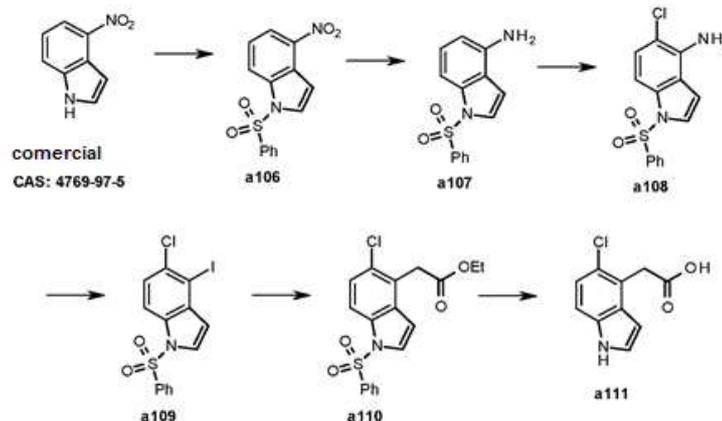
35 A. 12.6. Síntesis de (3-cloro-5-cianopiridin-4-il)acetato de metilo **a38**.

40 Una disolución de (3-bromo-5-cloropiridin-4-il)acetato de metilo **a37** (0,2 g, 0,76 mmol) y cianuro de zinc (60 g, 0,53 mmol) en DMF (8 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. Se agregaron PdCl₂(dppf) (55 mg, 0,76 mmol) y Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,76 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, después se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 10 % en hexanos como eluyente para proporcionar 0,12 g de (3-cloro-5-cianopiridin-4-il)acetato de metilo **a38** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 75 %.

LCMS (ES⁺): 211 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1H) 8,98 (s, 1H) 4,10 (s, 2H) 3,69 (s, 3H).

45

A.13. Síntesis de ácido 2-(5-cloro-1H-indol-4-il)acético **a111**.A.13.1. Síntesis de 1-(bencenosulfonyl)-4-nitro-indol **a106**.

5 A una disolución de 4-nitro-1H-indol (25 g, 154,32 mmol) en ACN (250 mL), se agregó DIPEA (29,5 mL, 169,75 mmol) a rt. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de bencenosulfonylo (23 mL, 185,18 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de completarse, la reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 34,95 g de 1-(bencenosulfonyl)-4-nitro-indol **a106**.

Rendimiento: 97 % (bruto).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 - 8,39 (m, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 2H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 3H), 7,38 - 7,26 (m, 1H).

A.13.2. Síntesis de 1-(bencenosulfonyl)indol-4-amina **a107**.

15 A una disolución agitada de 1-(bencenosulfonyl)-4-nitro-indol **a106** (25 g, 82,78 mmol) en MeOH (250 mL), se agregaron Fe (69,53 g, 1241,72 mmol) y NH₄Cl (67,05 g, 1241,72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 15 h. Después de completarse, la reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 10 % en hexanos como eluyente para proporcionar 7 g de 1-(bencenosulfonyl)indol-4-amina **a107**.

Rendimiento: 31 %

LCMS (ES⁺): 273 (M+H)⁺.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,72 - 7,49 (m, 4H), 7,14 - 6,91 (m, 3H), 6,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H).

A. 13.3. Síntesis de 1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-indol-4-amina **a108**.

25 A una disolución agitada de 1-(bencenosulfonyl)indol-4-amina **a107** (35,36 g, 130 mmol) en DCM (300 mL) a 0 °C, se agregó una disolución de N-clorosuccinimida (17,29 g, 130 mmol) en DCM (100 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, después a rt durante 1 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 10 % en n-hexanos como eluyente para proporcionar 14,8 g de 1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-indol-4-amina **a108**.

30 Rendimiento: 37 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,76 - 7,54 (m, 4H), 7,09 (dd, J = 17,3, 3,3 Hz, 3H), 5,82 (s, 2H).

A.13.4. Síntesis de 1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-4-yodo-indol **a109**.

35 A una disolución de 1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-indol-4-amina **a108** (13,8 g, 45,09 mmol) en una disolución acuosa 12N de HCl (414 mL) a 0 °C, se agregó una disolución de NaNO₂ (7,77 g, 112,74 mmol) en agua (70 mL) por goteo. La mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Después se agregó una disolución de KI (74,84 g, 450,9 mmol) en agua (137 mL) por goteo a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Después de completarse, la reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄,

se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 10 % en hexanos como eluyente para proporcionar 17,2 g de 1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-4-yodo-indol **a109**.

Rendimiento: 92 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 - 7,85 (m, 4H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H).

A. 13.5. Síntesis de 2-[1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-indol-4-il]acetato de etilo **a110**.

A una disolución agitada de zinc activado (12,23 g, 188,2 mmol) en THF seco (75 mL), se agregó clorotrimetilsilano (2,39 mL, 18,82 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 15 min con la posterior adición por goteo de bromo acetato de etilo (8,3 mL, 75,41 mmol) a rt. La molaridad del reactivo de Reformatsky se midió mediante el método de valoración (método con LiCl y yodo). Se disolvió 1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-4-yodo-indol **a109** (5 g, 11,97 mmol) en THF (50 mL) y se purgó con argón durante 15 min. Se agregó Pd(t-Bu₃P)₂ (0,608 g, 1,19 mmol) con la posterior adición del reactivo de Reformatsky. La reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 10 % en hexanos como eluyente para proporcionar 3,34 g de 2-[1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-indol-4-il]acetato de etilo **a110**. Rendimiento: 74 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 378 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 2H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,71 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

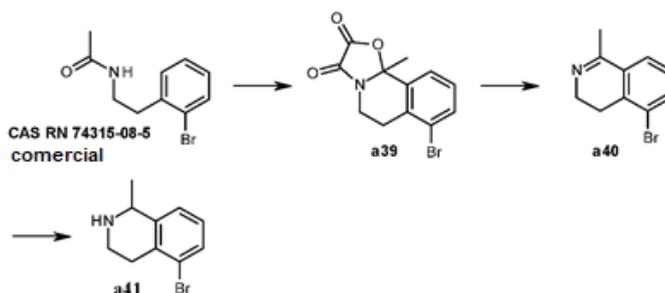
A.13.6. Síntesis de ácido 2-(5-cloro-1H-indol-4-il)acético **a111**.

A una disolución agitada de 2-[1-(bencenosulfonyl)-5-cloro-indol-4-il]acetato de etilo **a110** (4,547 g, 12,06 mmol) en EtOH (40 mL), se agregó una disolución acuosa 3N de NaOH (20 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 8 h. Después de completarse, la reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 2 al usar una disolución acuosa 1N de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,5 g de ácido 2-(5-cloro-1H-indol-4-il)acético **a111**. Rendimiento: 99 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,50-6,52 (m, 1H), 3,91 (s, 2H).

B. Síntesis de aminas de fórmula III.

B.1. Síntesis de 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a41**.



B.1.1. Síntesis de 7-bromo-10b-metil-6,10b-dihidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3-a]isoquinolina-2,3-diona **a39**.

A una disolución de N-[2-(2-bromofenil)etil]acetamida (106,5 g, 439,8 mmol) en DCM (1,5 L) se agregó por goteo a 0 °C cloruro de oxalilo (72 mL, 792,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió después hasta 0 °C y se agregó cloruro férrico (86 g, 530,2 mmol) en 2 porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt, se agitó durante la noche a rt, se diluyó con DCM (2,5 L) y después se inactivó a 0 °C con una disolución concentrada 12M de amoníaco (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 108 g de 7-bromo-10b-metil-6,10b-dihidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3-a]isoquinolina-2,3-diona **a39** como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 83 %.

LCMS (ES⁺): 296/298 (M+H)⁺.

B.1.2. Síntesis de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **a40**.

5 A una suspensión de 7-bromo-10b-metil-6,10b-dihidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3-a]isoquinolina-2,3-diona **a39** (108 g, 364,72 mmol) en MeOH (1,5 L) se agregó por goteo a rt ácido sulfúrico (75 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65 °C, después se inactivó a 0 °C con una disolución concentrada 15M de amoníaco (300 mL). La mezcla se concentró al vacío y se agregó agua (300 mL). La capa acuosa se extrajo 6 veces con DCM (1 L). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 86,44 g de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **a40** como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 95 %.

10 HPLC (modo básico) RT 4,75 min, 87 % de pureza.

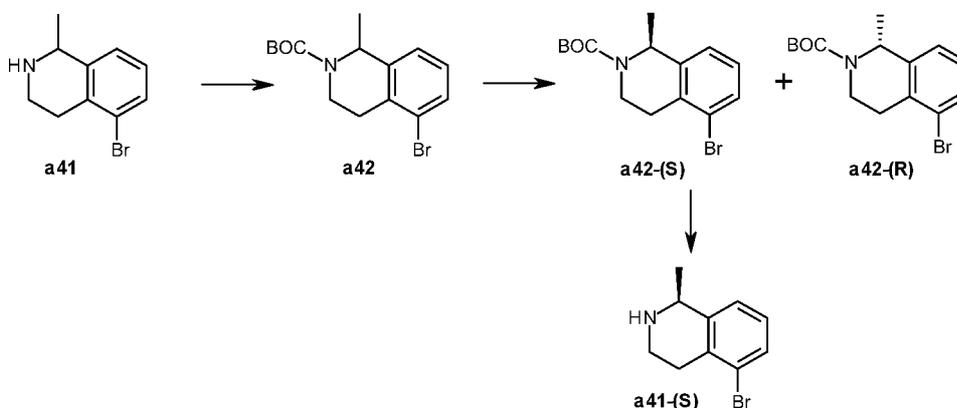
B.1.3. Síntesis de 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a41**.

15 A una disolución de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **a40** (86,44 g, 347,1 mmol) en EtOH (2 L) se agregó a 0 °C borohidruro de sodio (13,2 g, 349 mmol) en porciones (13*1 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se agregó una disolución acuosa 5N de HCl (250 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, después se concentró EtOH al vacío. Se agregó DCM (1 L) y la mezcla se inactivó a 0 °C con una disolución concentrada 6M de amoníaco (400 mL). La capa orgánica se extrajo dos veces con DCM (500 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 83 g de 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a41** como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 85 %.

20 HPLC (modo básico) RT 4,53 min, 80 % de pureza.

B.2. Síntesis de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42** y enantiómeros, y hidrocloreuro de (1S)- 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a41-(S)**-



B.2.1. Síntesis de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42**.

25 A una disolución de 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a41** (78 g, 276 mmol) en DCM (1 L) se agregó TEA (160 mL, 1136 mmol) a 0 °C. Después se agregó una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (65 g, 294,8 mmol) en DCM (250 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt y se inactivó con agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituroó dos veces en una mezcla de MeOH/hexanos (1:2, 450 mL) para proporcionar 63 g de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42** como un sólido blanco.

Rendimiento: 70 %.

HPLC (modo básico) RT 6,59 min, 98 % de pureza.

B.2.2. Síntesis de (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42-(S)** y (1R)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42-(R)**.

35 La separación quiral (SFC, Whelko O1(R,R), 50*227 mm, 360 mL/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: desde iPrOH al 20 %) del racemato 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42** proporcionó:

- 25,1 g de (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42-(S)** como un sólido.

Rendimiento: 40 %.

HPLC (modo básico) RT 6,59 min, 91 % de pureza.

El análisis quiral (LC, Whelko-01 (R,R), 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 4,86 min, 97,7 % ee.

- 5 - 29,3 g de (1R)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42-(R)** como un sólido.

Rendimiento: 46 %.

HPLC (modo básico) RT 6,59 min, 98 % de pureza.

El análisis quiral (LC, Whelko-01 (R,R), 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 5,62 min, 92,4 % ee.

- 10 B.2.3. Síntesis de hidrocloreto de (1S)-5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a41-(S)**.

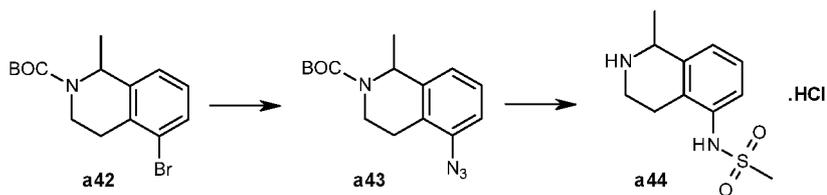
A una disolución de (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42-(S)** (10 g, 30,7 mmol) en EtOH (250 mL) se agregó una disolución 4N de HCl en dioxano (32 mL, 128 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, después se concentró al vacío. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar 8 g de hidrocloreto de (1S)-5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a41-(S)** que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

15

Rendimiento: 99 % (bruto).

HPLC (modo básico) RT 4,41 min, 99,2 % de pureza.

B.3. Síntesis de hidrocloreto de N-(8-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanosulfonamida **a44**.



- 20 B.3.1. Síntesis de 5-azido-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a43**.

A una disolución de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42** (295 mg, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) en un tubo Sclenk se agregaron secuencialmente a rt azida de sodio (145 mg, 2,23 mmol), CuI (35 mg, 0,18 mmol), *N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (60 µL, 0,4 mmol) y una disolución de fosfato de potasio tribásico (590 mg, 2,69 mmol) en agua (500 µL). El tubo se desgasificó al vacío y se agitó durante la noche a 120 °C

25

en un baño de aceite. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) y se extrajo dos veces con DCM (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 282 mg de 5-azido-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a43** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 85 % (bruto).

- 30 LCMS (ES⁺): 233 (M+H)⁺.

B.3.2. Síntesis de hidrocloreto de N-(8-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanosulfonamida **a44**.

A una disolución de 5-azido-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a43** (282 mg, 0,98 mmol) en THF (10 mL) y agua (2 mL) se agregó trifenilfosfina (266 mg, 1 mmol) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 1 h, después se calentó a 60 °C durante la noche. Se agregó agua (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C

35

durante 2 h, después se concentró al vacío. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5-amino-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo bruto. A una disolución de 5-amino-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (256 mg, 0,976 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron a rt TEA (0,7 mL, 5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (150 µL, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 min, después se concentró para proporcionar 5-(metanosulfonamido)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo bruto.

40

LCMS (ES⁺): 339 (M-H).

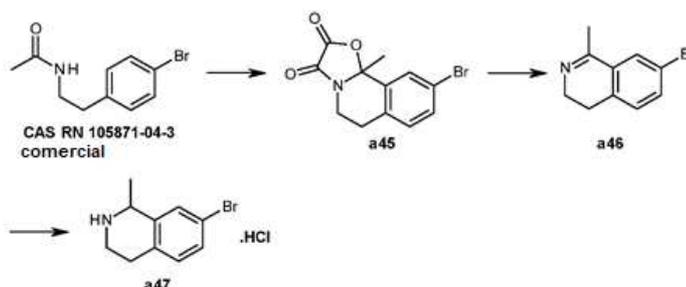
A una disolución de 5-(metanosulfonamido)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (332 mg,

0,97 mmol) en EtOH (3 mL) se agregó a rt una disolución acuosa saturada de HCl en EtOH (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter diisopropílico para proporcionar 83 mg de hidrocloreto de N-(8-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanosulfonamida **a44**.

Rendimiento: 21 % (3 etapas).

5 LCMS (ES⁺): 241 (M+H)⁺.

B.4. Síntesis de hidrocloreto de 7-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a47**.



B.4.1. Síntesis de 9-bromo-10b-metil-6,10b-dihidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3-a]isoquinolina-2,3-diona **a45**.

10 Se disolvió N-[2-(4-bromofenil)etil]acetamida (1,1 g, 4,5 mmol) en DCM (20 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de oxalilo (0,43 mL, 5,0 mmol) por goteo y la mezcla se agitó a rt durante la noche. Se agregó cloruro férrico (0,88 g, 5,5 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, después se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,4 g de 9-bromo-10b-metil-6,10b-dihidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3-a]isoquinolina-2,3-diona **a45** como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Rendimiento: 100 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 296/298 (M+H)⁺.

B.4.2. Síntesis de 7-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **a46**.

20 A 9-bromo-10b-metil-6,10b-dihidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3-a]isoquinolina-2,3-diona **a45** (1,4 g, 4,7 mmol) disuelta en EtOH (20 mL) se agregó ácido sulfúrico (1 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (30 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 días. Se agregó una disolución acuosa de amoníaco (20-30 %) hasta pH básico. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se lavó dos veces con EtOAc, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 800 mg de 7-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **a46** como una goma roja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 76 % (bruto).

25 LCMS (ES⁺): 224/226 (M+H)⁺.

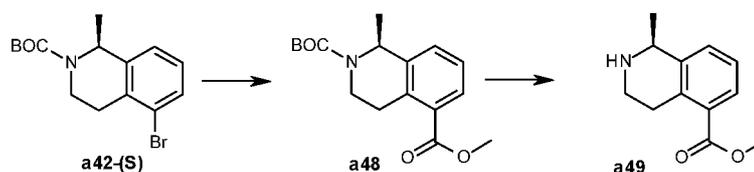
B.4.3. Síntesis de hidrocloreto de 7-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a47**.

30 Se disolvió 7-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **a46** (0,8 g, 3,57 mmol) en EtOH (30 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó borohidruro de sodio (0,15 g, 3,92 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con una disolución acuosa 5N de HCl hasta pH ácido. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. y después se concentró al vacío. El residuo se vertió en iPrOH, se sonicó, se agitó, se filtró, se lavó dos veces con iPrOH, después se concentró al vacío para proporcionar 1,1 g de hidrocloreto de 7-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a47** como un aceite anaranjado que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 120 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 226/228 (M+H)⁺.

35

B.5 Síntesis de (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a49**.B.5.1. Síntesis de (1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2,5(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butil 5-metilo **a48**.

5 A una suspensión de (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42-(S)** (4 g, 12,26 mmol) en MeOH (100 mL) en un autoclave se agregaron DIPEA (7 mL, 39,38 mmol) y dibromo[(S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil]paladio(II) (480 mg, 0,52 mmol). El autoclave después se presurizó con monóxido de carbono a 8 bars, y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se vertió en DCM (300 mL). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de HCl (100 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3,6 g de (1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2,5(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butil 5-metilo **a48** como un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 87 % (bruto).

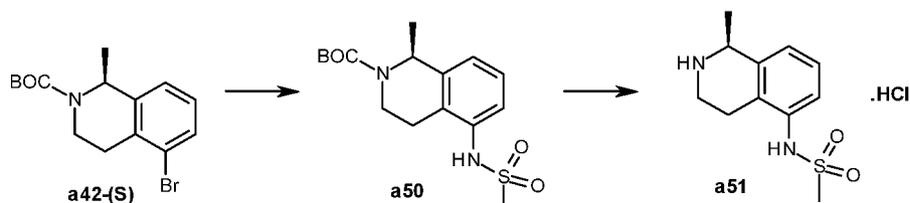
LCMS (ES⁺): 250 (M+H)⁺.

B.5.2. Síntesis de (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a49**.

15 A una disolución de (1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2,5(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butil 5-metilo **a48** (1,8 g, 4,7 mmol) en EtOH (50 mL) se agregó una disolución 4N de HCl en dioxano (30 mL, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, después se concentró al vacío. El residuo se recogió con DCM (200 mL). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,8 g de (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a49** como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Rendimiento: 93 % (bruto).

HPLC (modo básico) RT 3,66 min.

B.6 Síntesis de hidrocloreto de N-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida **a51**.B.6.1. Síntesis de (1S)-1-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a50**.

25 A una disolución de (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42-(S)** (2 g, 6,1 mmol) y metanosulfonamida (1,17 g, 12,1 mmol) en DMF (20 mL) en un tubo Sclenk se agregaron fosfato de potasio tribásico (4,02 g, 18,4 mmol), CuI (584 mg, 3,07 mmol) y (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano (0,74 mL, 6,2 mmol). El tubo se desgasificó y se agitó en un baño de aceite a 150 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (250 mL) y se lavó sucesivamente con salmuera (250 mL), una disolución acuosa 1N de HCl (100 mL) y agua (250 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,5 g de (1S)-1-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a50** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 72 % (bruto).

LCMS: 285 (M+H)⁺.

B.6.2. Síntesis de hidrocloreto de N-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida **a51**.

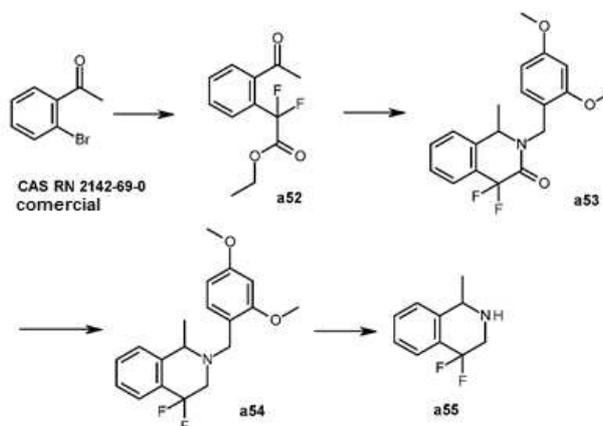
35 A una disolución de (1S)-1-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a50** (1,5 g, 4,4 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó a rt una disolución 4N de HCl en dioxano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche, después se concentró al vacío para proporcionar 1 g de hidrocloreto de N-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida **a51** como un sólido amarillo-verde que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

Rendimiento: 82 % (bruto).

LCMS: 240 (M+H)⁺.

B.7. Síntesis de 4,4-difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a55**.



5 B.7.1. Síntesis de (2-acetilfenil)(difluoro)acetato de etilo **a52**.

Se disolvieron 1-(2-Bromofenil)etanona (comercial, 1 g, 5,02 mmol), bromodifluoroacetato de etilo (1,04 g, 5,02 mmol) y cobre (639 mg, 10 mmol) en DMSO (12 mL). La mezcla se desgasificó en argón, después se agitó a rt durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró. Se agregaron EtOAc (50 mL), agua (20 mL), la mezcla se extrajo dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar DCM como eluyente para proporcionar 950 mg de (2-acetilfenil)(difluoro)acetato de etilo **a52** como un aceite de color.

Rendimiento: 78 %.

LCMS (ES⁺): 243 (M+H)⁺, 96,3 % de pureza.

B.7.2. Síntesis de 2-(2,4-dimetoxibencil)-4,4-difluoro-1-metil-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona **a53**.

Se disolvieron 2,4-dimetoxibencilamina (517 mg, 3,09 mmol), (2-acetilfenil)(difluoro)acetato de etilo **a52** (500 mg, 2,06 mmol), isopropóxido de Titanio(IV) (1,79 g, 6,19 mmol) en MeOH (7,5 mL) a rt. Después de 5 min. de agitación a rt, se agregó borohidruro de sodio (118 mg, 3,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 88 h, después se inactivó con una disolución acuosa 1N de NaOH y se agitó 30 min. a rt. El sólido formado se filtró y enjuagó con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla 1/1 de agua y EtOAc. Esta mezcla se extrajo tres veces mediante EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 215 mg de 2-(2,4-dimetoxibencil)-4,4-difluoro-1-metil-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona **a53**. Rendimiento: 30 %.

LCMS (ES⁺): 348 (M+H)⁺.

25 B.7.3. Síntesis de 2-(2,4-dimetoxibencil)-4,4-difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a54**.

Se disolvió 2-(2,4-dimetoxibencil)-4,4-difluoro-1-metil-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona **a53** (215 mg, 0,62 mmol) en DCM (10 mL) a rt. Se agregó una disolución de complejo de borano dimetil sulfuro (disolución 2M en THF, 1,5 mL, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 4 h, después se enfrió hasta rt y se inactivó con una disolución 1/1 de MeOH/agua. La mezcla se vertió sobre una columna ácida de agarre y liberación (2*5 g). El producto se liberó mediante elución con una disolución 1M de amoníaco metanólico (20 mL) y se concentró al vacío para proporcionar 222 mg de 2-(2,4-dimetoxibencil)-4,4-difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a54** bruta como un aceite incoloro.

Rendimiento: 107 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 334 (M+H)⁺, 95 % de pureza.

B.7.4. Síntesis de 4,4-difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a55**.

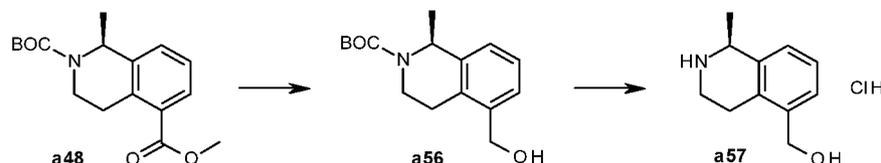
35 Se disolvió 2-(2,4-dimetoxibencil)-4,4-difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a54** (223 mg, 0,67 mmol) en una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (2 mL) a rt. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h, después se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 108 mg de 4,4-difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a55** como un aceite de color que se usó en la siguiente etapa sin

purificación adicional.

Rendimiento: 74 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 184 (M+H)⁺.

B.8. Síntesis de hidrocloreto de [(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanol **a57**.



5

B.8.1. Síntesis de (1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a56**.

A una disolución de (1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2,5(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butil 5-metil **a48** (2,24 g, 5,87 mmol) en THF (50 mL) se agregó borohidruro de litio (850 mg, 37,07 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a rt. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 mL) y se inactivó con una disolución acuosa 1N de HCl (100 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La fase acuosa se extrajo nuevamente con DCM (200 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2 g de (1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a56** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Rendimiento: 98 % (bruto).

HPLC (modo básico) RT 4,98 min, 80 % de pureza.

B.8.2. Síntesis de hidrocloreto de [(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanol **a57**.

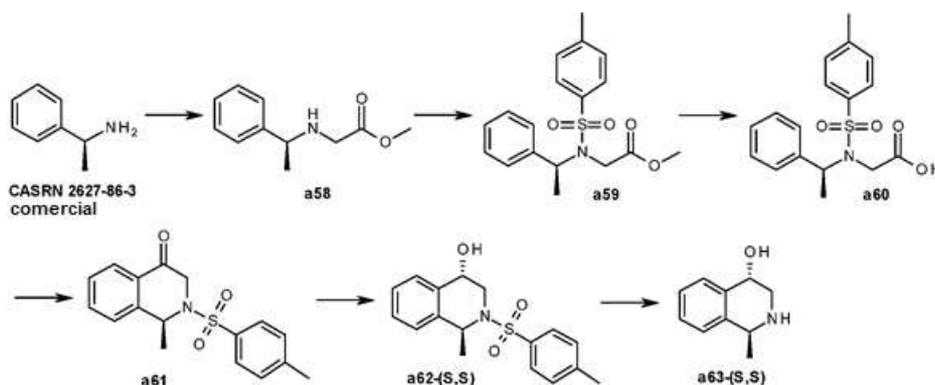
A una disolución de (1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a56** (2 g, 5,77 mmol) en EtOH (50 mL) se agregó una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (15 mL) a rt. La mezcla se agitó durante la noche a rt, después se concentró al vacío. El residuo se trituró en Et₂O para proporcionar 1,28 g de hidrocloreto de [(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanol **a57** como un sólido.

20

Rendimiento: 94 %.

LCMS (ES⁺): 178 (M+H)⁺.

B.9. Síntesis de (1S,4S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a63-(S,S)**.



B.9.1. Síntesis de [(1S)-1-feniletil]amino}acetato de metilo **a58**.

A una disolución de 2-bromoacetato de metilo (25,25 g, 164,9 mmol) en THF (125 mL) se agregó TEA (49 mL, 352,2 mmol) y la mezcla se agitó a rt o 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó (1S)-1-feniletanamina (comercial, 20 g, 165 mmol) lentamente en un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 12 h, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (180 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 20 % en hexanos como eluyente para proporcionar 19,6 g de [(1S)-1-feniletil]amino}acetato de metilo **a58**.

30

Rendimiento: 61 %.

LCMS (ES⁺): 194 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,27 - 7,34 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 8,75, 4,26 Hz, 1H), 3,74 (q, *J* = 6,43 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,16 - 3,22 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,39 (brs, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,73 Hz, 3H).

B.9.2. Síntesis de [[(4-metilfenil)sulfonil][(1S)-1-feniletil]amino]acetato de metilo **a59**.

5 A una disolución de [[(1S)-1-feniletil]amino]acetato de metilo **a58** (30 g, 155,4 mmol) en DCM (300 mL) se agregó TEA (65,5 mL, 470,9 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 15 min., después se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de 4-toluenosulfonilo (32,6 g, 170,9 mmol) en un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 12 h, después se lavó sucesivamente con agua (350 mL), una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (350 mL) y una disolución acuosa 1N de HCl (300 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 30 % en hexanos como eluyente para proporcionar 32 g de [[(4-metilfenil)sulfonil][(1S)-1-feniletil]amino]acetato de metilo **a59**.

Rendimiento: 59 %.

LCMS (ES⁺): 348 (M+H)⁺.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 (d, *J* = 7,68 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,68 Hz, 2H), 7,24 - 7,31 (m, 3H), 7,13 - 7,23 (m, 2H), 4,99 (q, *J* = 6,77 Hz, 1H), 3,92 - 4,02 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

B.9.3. Síntesis de ácido [[(4-metilfenil)sulfonil][(1S)-1-feniletil]amino]acético **a60**.

20 A una disolución de [[(4-metilfenil)sulfonil][(1S)-1-feniletil]amino]acetato de metilo **a59** (52 g, 149,8 mmol) en MeOH (500 mL) a 0 °C se agregó una disolución acuosa al 50 % de NaOH (17 mL, 644,2 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. Se retiró MeOH al vacío y la capa acuosa se acidificó con una disolución acuosa 1N de HCl. El producto se extrajo con una disolución de MeOH al 5 % en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 42 g de ácido [[(4-metilfenil)sulfonil][(1S)-1-feniletil]amino]acético **a60**.

Rendimiento: 84 % (bruto)..

LCMS (ES⁺): 334 (M+H)⁺.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (d, *J* = 8,37 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,91 Hz, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 3H), 7,15 - 7,20 (m, 2H), 4,93 (q, *J* = 6,98 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 18,14 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 18,14 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,98 Hz, 3H).

B.9.4. Síntesis de (1S)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona **a61**.

30 A una disolución de ácido [[(4-metilfenil)sulfonil][(1S)-1-feniletil]amino]acético **a60** (42 g, 126 mmol) en DCM seco (480 mL) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (50 g, 420 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con DCM (450 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó AlCl₃ (56 g, 420 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar EtOAc al 20 % en hexanos como eluyente para proporcionar 16,3 g de (1S)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona **a61**.

35 Rendimiento: 42 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49 - 7,59 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,19 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,76 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,11 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,19 Hz, 2H), 5,33 (q, *J* = 6,90 Hz, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 4,24 - 4,34 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 7,33 Hz, 3H).

B.9.5. Síntesis de (1S,4S)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a62-(S,S)**.

40 A una disolución de (1S)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona **a61** (8 g, 25,4 mmol) en THF (240 mL) a -25 °C se agregó (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1,4 g, 5,07 mmol). Después, se agregó una disolución de complejo de borano dimetil sulfuro (disolución 2M en THF, 12,7 mL, 25,4 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo entre -15 °C y -20 °C durante 2 h. La TLC mostró la presencia de material de partida, se agregó adicionalmente disolución de complejo borano dimetil sulfuro (disolución 2M en THF, 6,3 mL, 12,7 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar Et₂O al 50 % en hexanos como eluyente para proporcionar 4 g de (1S,4S)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a62-(S,S)**.

Rendimiento: 50 %.

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (d, *J* = 8,19 Hz, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,11 - 7,26 (m, 3H), 5,38 - 5,48 (m, 1H), 4,89 (q, *J* = 6,90 Hz, 1H), 4,64 (q, *J* = 3,88 Hz, 1H), 3,49 - 3,57 (m, 2H), 2,28 - 2,38 (m, 3H), 1,17 - 1,29 (m, 3H). Se

pueden sintetizar (1S,4R)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a62-(S,R)** según el mismo procedimiento al usar (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina como reactivo.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 (d, *J* = 8,19 Hz, 2H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,76 Hz, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 3H), 5,66 (d, *J* = 6,47 Hz, 1H), 5,03 (q, *J* = 6,47 Hz, 1H), 4,30 - 4,39 (m, 1H), 3,89 (dd, *J* = 13,36, 6,47 Hz, 1H), 3,07 (dd, *J* = 13,36, 10,35 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,90 Hz, 3H).

B.9.6. Síntesis de (1S,4S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a63-(S,S)**.

Se generó amoníaco líquido en un matraz de fondo redondo de dos cuellos al condensar amoníaco gaseoso a -78 °C. Se agregó metal de sodio (2,9 g, 126,2 mmol) a la disolución de amoníaco líquido, durante este procedimiento el color del amoníaco líquido cambió de incoloro a azul oscuro. Una disolución de (1S,4S)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a62-(S,S)** (4 g, 12,61 mmol) en THF (20 mL) se agregó por goteo a -78 °C y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (5 g) a la misma temperatura y una masa de reacción condujo a un sólido blanco espeso. El residuo se diluyó con agua y la disolución después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar MeOH al 10 % en DCM como eluyente para proporcionar 1,03 g de (1S,4S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a63-(S,S)**.

Rendimiento: 50 %.

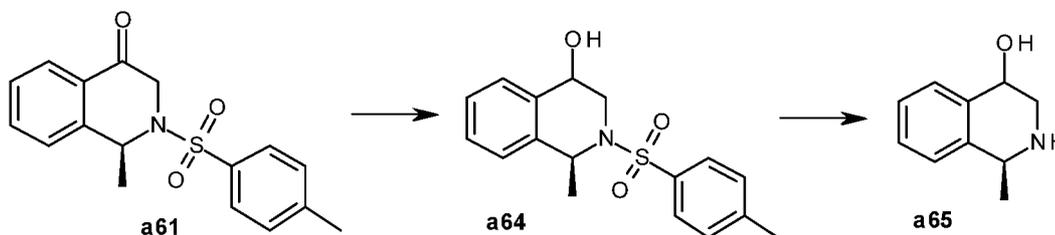
LCMS ((ES⁺): 164 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,39 - 7,48 (m, 1H), 7,07 - 7,23 (m, 3H), 4,48 (t, *J* = 5,95 Hz, 1H), 3,96 (q, *J* = 6,62 Hz, 1H), 3,29 (brs, 2H), 3,17 (dd, *J* = 11,91, 4,85 Hz, 1H), 2,62 (dd, *J* = 12,13, 8,16 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,62 Hz, 3H). Se puede sintetizar (1S,4R)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a63-(S,R)** según el mismo procedimiento a partir de (1S,4R)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a62-(S,R)**.

LCMS ((ES⁺): 164(M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,08 - 7,25 (m, 3H), 4,37 (t, *J* = 4,19 Hz, 1H), 3,84 - 3,96 (m, 1H), 3,15 - 3,47 (m, 1H), 2,88 - 2,96 (m, 2H), 1,29 - 1,41 (m, 3H).

B.10 Síntesis de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a65**.



B.10.1. Síntesis de (1S)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-ol **a64**.

Se disolvió (1S)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona **a61** (700 mg, 2,22 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL) a rt. Se agregó borohidruro de sodio (117 mg, 3,11 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 30 min., después se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 691 mg de (1S)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4 tetrahidroisoquinolin-4-ol **a64**.

Rendimiento: 98 % (bruto).

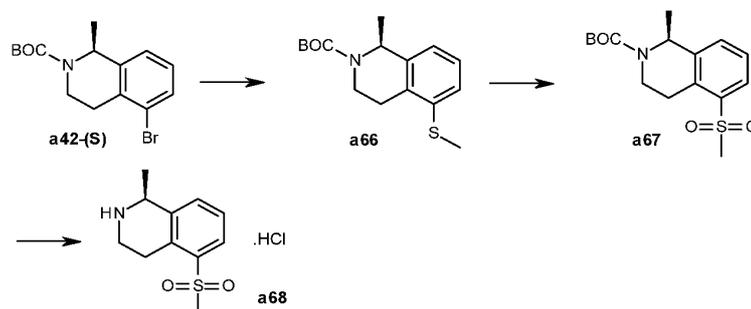
LCMS (ES⁺): 318 (M+H)⁺.

B.10.2. Síntesis de (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a65**.

En un tubo sellado, se disolvió (1S)-1-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a64** (806 mg, 2,5 mmol) en THF (24 mL) a rt. Se agregó hidruro de litio aluminio (290 mg, 7,6 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se inactivó con agua (1 mL), después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 5N de NaOH y dos veces con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 364 mg de (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a65**.

Rendimiento: 88 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 164,1 (M+H)⁺.

B.11 Síntesis de hidroclicuro de (1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a68**.B.11.1. Síntesis de (1S)-1-metil-5-(metilsulfanil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a66**.

5 Se disolvieron (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a42-(S)** (1 g, 3,06 mmol), tiometóxido de sodio (1,13 g, 15,33 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (355 mg, 0,61 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (281 mg, 0,31 mmol), DIPEA (1,1 mL, 6,13 mmol) en tolueno (20 mL) a rt. La mezcla se agitó a 150 °C durante 25 min con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 604 mg de (1S)-1-metil-5-(metilsulfanil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a66**.

10 Rendimiento: 67 %.

LCMS (ES⁺): 238 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

B.11.2. Síntesis de (1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a67**.

15 Se disolvió (1S)-1-metil-5-(metilsulfanil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a66** (450 mg, 1,53 mmol) en DCM (80 mL) a rt. Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (790 mg, 3,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h, después se extrajo dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 303 mg de (1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a67**.

Rendimiento: 61 %.

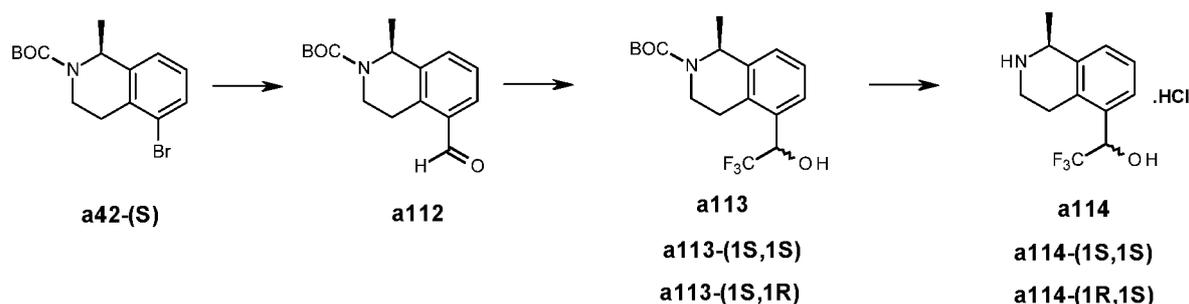
20 LCMS (ES⁺): 270 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

B.11.3. Síntesis de hidroclicuro de (1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a68**.

25 Se disolvió (1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo **a67** (303 mg, 0,93 mmol) en una disolución 4N de HCl en 1,4-dioxano (6 mL) a rt. La mezcla se agitó a rt durante la noche, después se concentró al vacío para proporcionar 210 mg de hidroclicuro de (1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a68** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 100 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 226 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

B.12. Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a114** e isómeros **a114-A** y **a114-B**.

30

Síntesis de (1S)-5-formil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a112**.

5 A una suspensión de (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a42-(S)** (21,77 g, 66,65 mmol) en tolueno (400 mL) en un autoclave se agregaron N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina (21,53 mL, 133,5 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (3,78 g, 10 mmol) y acetato de paladio(II) (764 mg, 3,34 mmol). El reactor se purgó con nitrógeno y se colocó a 5 bar de Syngas (CO/H₂ 1:1). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 h, después se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se lavó dos veces con agua. La capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar heptano al 20 % en DCM como eluyente para proporcionar 10,56 g de (1S)-5-formil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a112**.

Rendimiento: 58 %.

LCMS (ES⁺): 176 (-Boc) / 220 (-isopreno) (M+H)⁺, 100 % de pureza.

B.12.1. Síntesis de (1S)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a113** e isómeros **a113-(1S,1S)** y **a113-(1S,1R)**.

15 A una disolución de (1S)-5-formil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a112** (5,19 g, 18,9 mmol) en DMF (50 mL) se agregaron fluoruro de cesio (5,84 g, 37,7 mmol) y trifluorometilsilano (6 mL, 40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (200 mL), después se lavó sucesivamente con agua (100 mL), salmuera (2 x 100 mL) y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar MeOH al 2 % en DCM como eluyente para proporcionar 2,72 g de (1S)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a113** (Rendimiento: 41 %, LCMS (ES⁺): 290 (-isopreno) (M+H)⁺, 100 % de pureza). La separación quiral (LC, Chiralcel, 80*480, 200 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/heptano 10/90) de 1,05 g de **a113** proporcionó:

25 - 472 mg de (1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a113-(1S,1S)**.

Rendimiento: 7 %.

LCMS (ES⁺): 246 (-Boc) / 290 (-isopreno) (M+H)⁺, 100 % de pureza.

El análisis quiral (LC, Chiralcel OD, 150*4,6 mm, 1,5 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/heptano/DEA 10/90/0,1):

RT 1,72 min, 100 % ee.

30 - 514 mg de (1S)-1-metil-5-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a113-(1S,1R)**.

Rendimiento: 8 %.

LCMS (ES⁺): 246 (-Boc) / 290 (-isopreno) (M+H)⁺, 100 % de pureza.

El análisis quiral (LC, Chiralcel OD, 150*4,6 mm, 1,5 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/heptano/DEA 10/90/0,1):

35 RT 4,12 min, 100 % ee.

B.12.2. Síntesis de hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a114**.

40 A una disolución de (1S)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a113** (1,67 g, 4,83 mmol) en EtOH (40 mL) a 0 °C se agregó una disolución 4N de ácido clorhídrico en dioxano (10 mL, 288 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar 1,3 g de hidrocloreto de 2,2,2-trifluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a114**.

Rendimiento: 96 %.

LCMS (ES⁺): 246 (M+H)⁺.

45 Los isómeros **a114-(1S,1S)** y **a114-(1R,1S)** se pueden sintetizar según el mismo método al usar respectivamente (1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a113-(1S,1S)** y (1S)-1-metil-5-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a113-(1S,1R)** como material de partida.

Hidrocloreto de (1S)-2,2,2-trifluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a114-(1S,1S)**

Rendimiento: 96 %.

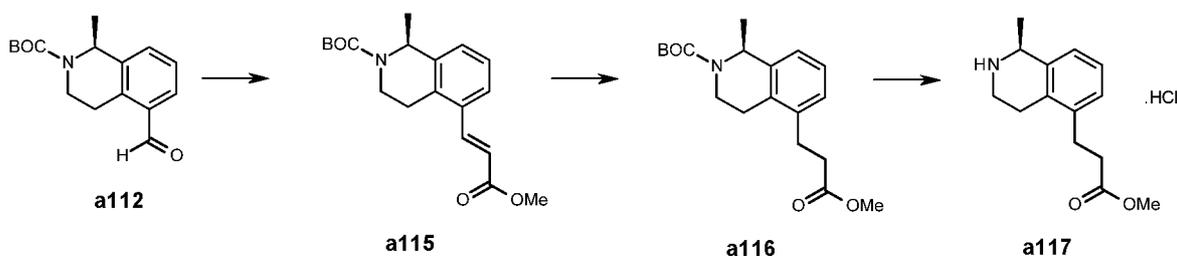
LCMS (ES⁺): 246 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Hidrocloruro de (1R)-2,2,2-trifluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a114**-(1R, 1S)

Rendimiento: 98 %.

LCMS (ES⁺): 246 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

5 B.13. Síntesis de (1S)-5-(3-metoxi-3-oxo-propil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a116**.



B.13.1. Síntesis de (1S)-5-[(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a115**.

10 A una disolución de (1S)-5-formil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a112** (420 mg, 1,52 mmol) en THF (15 mL) se agregó (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (510 mg, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C, después se concentró al vacío para proporcionar 480 mg de (1S)-5-[(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a115** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 95 % (bruto).

15 LCMS (ES⁺): 232 (M+H)⁺.

B.13.2. Síntesis de (1S)-5-(3-metoxi-3-oxo-propil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a116**.

20 A una disolución de (1S)-5-[(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a115** bruto (480 mg, 1,45 mmol) en EtOH (10 mL, 171,32 mmol) se agregó Pd/C. La mezcla de reacción se presurizó a 14 bars de hidrógeno, se agitó durante la noche a rt y se filtró con una jeringa SPE. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar 820 mg de (1S)-5-(3-metoxi-3-oxo-propil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a116** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 85 % (bruto).

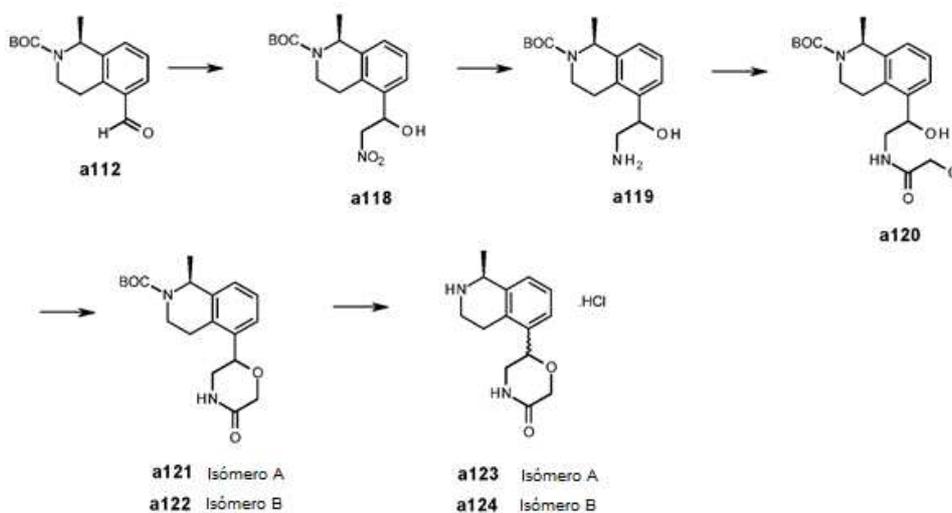
LCMS (ES⁺): 234 (M+H)⁺.

B.13.3. Síntesis de hidrocloruro de 3-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propanoato de metilo **a117**.

25 A una disolución de (1S)-5-(3-metoxi-3-oxo-propil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a116** bruto (820 mg, 1,23) en MeOH (10 mL) se agregó una disolución 4N de ácido clorhídrico en dioxano (5 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar 600 mg de hidrocloruro de 3-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propanoato de metilo **a117**.

Rendimiento: 90 % (bruto).

30 B.14. LCMS (ES⁺): 234 (M+H)⁺, 50 % de pureza. Síntesis de sales de hidrocloruro de 6-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]morfolin-3-ona **a123** y **a124**.



B.14.1. Síntesis de (1S)-5-(1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo

a118

5 Se diluyó (1S)-5-formil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a112** (5 g, 18,16 mmol) en una mezcla de nitrometano y EtOH (3:1, 20 mL). Después de la adición de trietilamina (51 μ L, 0,36 mmol), la mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 días. Las sustancias volátiles se evaporaron al vacío, después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar MeOH al 0,45 % en DCM (+ NH_4OH al 0,05 %) para proporcionar 2,8 g de (1S)-5-(1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a118** Rendimiento: 46 %.

LCMS (ES^+): 237 (-Boc) ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 B.14.2. Síntesis de (1S)-5-(2-amino-1-hidroxi-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo

a119

15 En un autoclave, se mezclaron (1S)-5-(1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a118** (2,8 g, 8,3 mmol) y níquel de Ranoy (100 mg) en dioxano (50 mL). La mezcla de reacción se presurizó a 20 bars de hidrógeno y se calentó a 40 °C con agitación vigorosa durante 48 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar 2,6 g del (1S)-5-(2-amino-1-hidroxi-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a119** bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 100 % (bruto).

LCMS (ES^+): 307 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 B.14.3. Síntesis de (1S)-5-[2-[(2-cloroacetil)amino]-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a120**.

25 Se agregó trietilamina (3,6 mL, 25,5 mmol) por goteo a rt a una mezcla de (1S)-5-(2-amino-1-hidroxi-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a119** (2,6 g, 8,5 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,68 mL, 8,5 mmol) en DCM (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h, después se diluyó con DCM (150 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico (50 mL) y una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3,2 g de (1S)-5-[2-[(2-cloroacetil)amino]-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a120** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 100 % (bruto).

LCMS (ES^+): 283/285 (-Boc) ($\text{M}+\text{H}$)⁺

30 B.14.4. Síntesis de los isómeros de (1S)-1-metil-5-(5-oxomorfolin-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo A **a121** y B **a122**.

35 Se agregó terc-butóxido de potasio (665 mg, 5,75 mmol) a una disolución de (1S)-5-[2-[(2-cloroacetil)amino]-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a120** (2,0 g, 5,2 mmol) en 2-propanol (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 15 h, después se concentró al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc (150 mL), después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico (50 mL) y una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al

vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar una mezcla de 2 diastereoisómeros. Los isómeros se separaron directamente mediante separación quirál (SFC, Chiralpak AS, 50*265, 360 mL/min, 220 nm, 35 °C, eluyente: MeOH al 15 %) para proporcionar:

- 180 mg del isómero A de (1S)-1-metil-5-[5-oxomorfolin-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo

5 **a121**

Rendimiento: 10 %.

LCMS (ES⁺): 247 (-Boc) / 291 (-isopreno) (M+H)⁺.

Análisis quirál (LC, Chiralpak AD, 150*4,6 mm, 1,5 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/heptano/DEA 50/50/0,1):

RT 2,37 min, 100 % ee.

10 - 180 mg del isómero B de (1S)-1-metil-5-[5-oxomorfolin-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo

a122

Rendimiento: 10 %.

LCMS (ES⁺): 247 (-Boc) / 291 (-isopreno) (M+H)⁺.

Análisis quirál (LC, Chiralpak AD, 150*4,6 mm, 1,5 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/heptano/DEA 50/50/0,1):

15 RT 1,82 min, 96,6 % ee.

B.14.5. Síntesis de los isómeros de hidrocloreto de 6-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]morfolin-3-ona A **a123** y **a124**.

20 A una disolución del isómero A de (1S)-1-metil-5-[5-oxomorfolin-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a121** (150 mg, 0,43 mmol) en Et₂O (2 mL) se agregó una disolución 4N de ácido clorhídrico en dioxano (2 mL, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar 123 mg de isómeros A de hidrocloreto de 6-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]morfolin-3-ona A **a123**.

Rendimiento: 100 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 245 (M+H)⁺.

25 El compuesto **a124** se puede sintetizar según el mismo método al usar el isómero B de (1S)-1-metil-5-[5-oxomorfolin-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo **a122** como material de partida.

Isómero B de hidrocloreto de 6-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]morfolin-3-ona **a124**

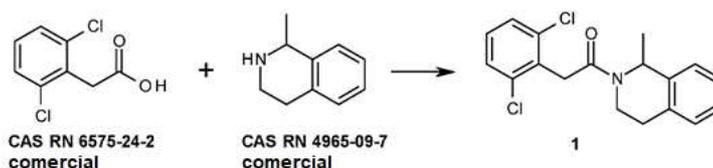
Rendimiento: 100 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 245 (M+H)⁺.

Ejemplos

30 C. Síntesis de compuestos de fórmula I-A.

C.1. Método A. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona **1** y enantiómeros.



35 Se disolvió ácido 2,6-diclorofenilacético (comercial, 535 mg, 2,61 mmol) en DMF (4 mL). Se agregaron 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (comercial, 384 mg, 2,61 mmol) y TEA (1,1 mL, 7,80 mmol) a rt, después se agregó BOP (1,15 g, 2,61 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl (100 mL), una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice al usar 50 % de DCM en hexanos, después mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 300 mg del racemato 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona **1** (Rendimiento: 34 %, LCMS (ES⁺): 334/336/338 (M+H)⁺, 99,1% de

40

ES 2 821 821 T3

pureza).

La separación quiral (SFC, Chiralpak IA, 50*266 mm, 360 mL/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: de 20 a 35 % de iPrOH) proporcionó:

- 125 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*S*)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **2** como un sólido.

5 Rendimiento: 14 %.

LCMS (ES⁺): 334/336/338 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AD, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1): RT 10,51 min, 100 % ee.

- 128 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1*R*)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **3** como un sólido.

10 Rendimiento: 15 %.

LCMS (ES⁺): 334/336/338 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AD, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 6,73 min, 100 % ee.

15 Los siguientes compuestos se pueden sintetizar según un método análogo al Método A. Cuando están disponibles comercialmente, los materiales de partida se identifican mediante sus números en el Registro CAS.

N.º	Materiales de partida	Condiciones	Tiempo de reacción	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
4	ácido II: 227781-56-8 amina III: 111635-08-6	DMF, TEA (5 eq.), 60 °C	Durante la noche (PLS)	RP básico (LC estándar)	12
5 y 6	ácido II: 6575-24-2 amina III: a44	DMF, TEA (5 eq.), 60 °C	Durante la noche (PLS)	RP básico-LCMS	13 & 13
7	ácido II: a6 amina III: 64982-61-2	DCM, TEA (3 eq.), rt	4 h	NP (cromatoflash) de 0 a 4 % de MeOH en DCM	97
8	ácido II: 6575-24-2 amina III: a55	DCM, TEA (3 eq.), rt	1 h	RP básico (LC estándar)	16
9	8	separación quiral			42
10	ácido II: 6575-24-2 amina III: 41565-98-4	DMF, TEA (3 eq.), 60 °C	Durante la noche (PLS)	RP básico-LCMS	14
11	ácido II: a2 amina III: 64982-61-2	DCM, DIPEA (1,2 eq.), rt	1 h	RP básico (LC estándar)	70
12	ácido II: 227781-56-8 amina III: a57	DMF, DIPEA (3 eq.), 50 °C	2 h	RP básico-LCMS	37
13	ácido II: a32 amina III: 64982-61-2	DMF, DIPEA (2,2 eq.), 40 °C	Durante la noche (PLS)	RP básico-LCMS	56
14	ácido II: 521300-44-7 amina III: a51	DMF, DIPEA (3 eq.), 50 °C	Durante la noche (PLS)	RP básico-LCMS	32
15	ácido II: 1261522-11-5 amina III: a51	DMF, DIPEA (3 eq.), 50 °C	Durante la noche (PLS)	RP básico-LCMS	43
16	ácido II: a16 amina III: 64982-61-2	DCM, DIPEA (2 eq.), rt	3h30	RP básico (LC estándar)	48
17	ácido II: a18 amina III: 64982-61-2	DCM, DIPEA (2 eq.), rt	4h30	RP básico (LC estándar)	82
18	ácido II: a22 amina III: 64982-61-2	DCM, DIPEA (2 eq.), rt	6 h	RP básico (LC estándar)	71
19	ácido II: 1261522-11-5 amina III: a63-(S,R)	DCM, TEA (3 eq.), rt	Durante la noche	RP básico (LC estándar)	71
20	ácido II: 6575-24-2 amina III: a63-(S,R)	DCM, DIPEA (2,2 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	RP básico (LC estándar)	39

N.º	Materiales de partida	Condiciones	Tiempo de reacción	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
21	ácido II: 1261522-11-5 amina III: a63-(S,S)	DCM, DIPEA (2 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	RP básico (LC estándar)	39
22	ácido II: 6575-24-2 amina III: a63-(S,S)	DCM, TEA (2,5 eq.), rt	Durante la noche	RP básico (LC estándar)	56
23	ácido II: 227781-56-8 amina III: a68	DCM, DIPEA (3,4 eq.), rt	Durante la noche	RP básico (LC estándar)	82
24	ácido II: 1261522-11-5 amina III: a68	DCM, DIPEA (3,4 eq.), rt	Durante la noche	RP básico (LC estándar)	92
25	ácido II: 227781-56-8 amina III: a63-(S,R)	DCM, DIPEA (2,4 eq.), rt	48 h	RP básico (LC estándar)	19
26	ácido II: a24 amina III: a63-(S,R)	DCM, DIPEA (2,4 eq.), rt	Durante la noche	RP básico (LC estándar)	19
a125	ácido II: 1261522-11-5 amina III: a41-(S)	DCM, DIPEA (3 eq.), rt	Durante la noche	NP (cromatoflash) de heptano al 30 % en DCM	70
132 y 133	ácido II: 37777-76-7 amina III: a114	DMF, DIPEA (4 eq.), rt	Durante la noche	RP básico-LCMS	30 & 30
134	ácido II: a111 amina III: a114-(1S, 1S)	DMF, DIPEA (7 eq.), rt	Durante la noche	RP básico-LCMS	64

2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **4**.

5 La separación quiral (SFC, Whelko-01 (R,R), 50*227 mm, 360 mL/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: de 20 a 30 % de EtOH/MeOH) proporcionó 112 mg de 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **4** como un sólido.

LCMS (ES⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

El análisis quiral (LC, Whelko-01 (R,R), 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 9,00 min (otro enantiómero: RT 13,41 min), 100 % ee.

10 N-[(1R)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida **5** y N-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida **6**.

La separación quiral (SFC, Chiralpak AD, 50*216 mm, 360 mL/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: EtOH al 20 % durante 13 min, después EtOH al 30 % durante 19 min, después EtOH al 50 %) proporcionó:

- 12 mg de N-[(1R)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida **5** como un aceite amarillo.

15 Rendimiento: 13 %.

LCMS (ES⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, 98 % de pureza.

- El análisis quiral (LC, Chiralpak AD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 6,37 min, 98 % ee. 12 mg de N-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida **6** como un aceite amarillo.

20 Rendimiento: 13 %.

LC-MS (ES⁺): 427/439/431 (M+H)⁺, 97,1 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 9,93 min, 99,5 % ee.

2,4-dicloro-3-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzonitrilo **7**.

25 LC-MS (ES⁺): 359/361/363 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanco.

2-(2,6-diclorofenil)-1-(4,4-difluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona **8**.

LCMS (ES⁺): 370/372/374 (M+H)⁺, 99,4 % de pureza.

Aspecto: sólido beis.

2-(2,6-diclorofenil)-1-[4,4-difluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona, isómero B **9**.

5 La separación quiral (SFC, Chiralpak AD, 50*216 mm, 360 mL/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: de iPrOH al 20 %) proporcionó 28 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[4,4-difluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona isómero B **9** como un aceite beis.

Rendimiento: 41 %.

LCMS (ES⁺): 370/372/374 (M+H)⁺, 95,2 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1)

10 RT 5,29 min (otro enantiómero: RT 4,72 min), 100 % ee.

2-(2,6-diclorofenil)-1-(1,4,4-trimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona **10**.

LCMS (ES⁺): 362/364/366 (M+H)⁺, 99,7 % de pureza.

Aspecto: sólido blanco.

2-(3-bromo-2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **11**.

15 LC-MS (ES⁺): 414/416/418 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanquecino.

2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **12**.

LCMS (ES⁺): 365/367/369 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanco.

20 2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **13**.

LCMS (ES⁺): 340/342 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanquecino.

N-[(1S)-2-[(2-cloro-6-metilfenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida **14**.

LCMS (ES⁺): 407/409 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

25 Aspecto: aceite marrón pegajoso.

N-[(1S)-2-[(2-cloro-6-cianofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida **15**.

LCMS (ES⁺): 418/420 (M+H)⁺, 95,2 % de pureza.

Aspecto: aceite marrón pegajoso.

2-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **16**.

30 LCMS (ES⁺): 365/367/369 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanquecino.

2-(2-bromo-6-metoxifenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **17**.

LCMS (ES⁺): 374/376 (M+H)⁺, 97,3 % de pureza.

2-(3-cloro-5-metilpiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **18**.

35 LCMS (ES⁺): 315/317 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

3-cloro-2-{2-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}-benzonitrilo **19**.

LCMS (ES⁺): 341/343 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 5,78 min (otro enantiómero: RT 11,88 min, 94,5 % ee.

Aspecto: sólido blanco.

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-etanona **20**.

5 LCMS (ES⁺): 350/352/354 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 4,37 min, 96,1 % ee.

Aspecto: sólido beis.

3-cloro-2-{2-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}-benzonitrilo **21**.

10 LCMS (ES⁺): 341/343 (M+H)⁺, 99,3 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 11,88 min (otro enantiómero: RT 5,78 min, 96,2 % ee.

Aspecto: sólido beis.

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **22**.

15 LCMS (ES⁺): 350/352/354 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 6,03 min, 99,3 % ee.

Aspecto: sólido blanco.

2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **23**.

20 LCMS (ES⁺): 413/415/417 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Aspecto: aceite blanquecino.

3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo **24**.

LCMS (ES⁺): 403/405 (M+H)⁺, 97,9 % de pureza.

Aspecto: aceite blanquecino.

25 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **25**.

LCMS (ES⁺): 351/353/355 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanquecino.

2-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **26**.

LCMS (ES⁺): 368/370/372 (M+H)⁺, 93,2 % de pureza.

30 Aspecto: sólido blanquecino.

2-[2-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]-3-cloro-benzonitrilo **a125**

LCMS (ES⁺): 403/405/407 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanco.

35 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona isómero A **132** e isómero B **133**.

La separación quiral (LC, Chiralcel OJ, 50*450, 80 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: MeOH al 100 %) proporcionó:

- 18 mg de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona isómero A **132** como un aceite.

Rendimiento: 30 %.

LCMS (ES⁺): 416/418 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

- Análisis quiral (LC, Chiralpak OJ-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: MeOH/ DEA 100/0,1) RT 4,34 min, 100 % ee.

5 - 18 mg de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona isómero B **133** como un sólido.

Rendimiento: 30 %.

LCMS (ES⁺): 416/418 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

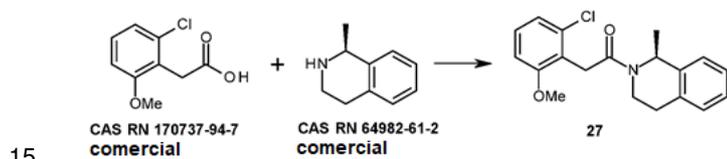
Análisis quiral (LC, Chiralpak OJ-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: MeOH/ DEA 100/0,1) RT 5,50 min, 99,6 % ee.

10 2-(5-cloro-1H-indol-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **134**.

LC-MS (ES⁺): 427/439/441 (M+H)⁺, 99 % de pureza.

Aspecto: sólido amarillo.

C.2 Síntesis de 2-(2-cloro-6-metoxifenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **27**.

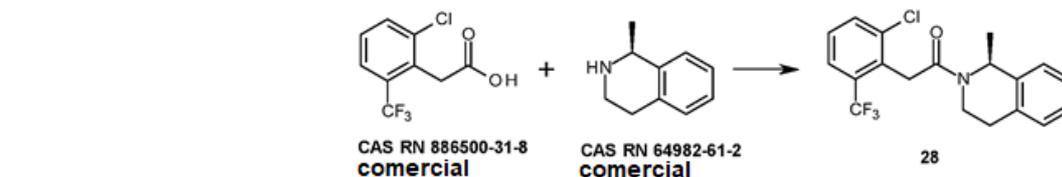


20 A una disolución de ácido (2-cloro-6-metoxifenil)acético (comercial, 20 mg, 0,1 mmol) y (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (comercial, 15 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 mL) se agregaron COMU (53,26 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (40 µL, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante la noche, después se agregó agua (2 mL). La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de separador de fases Isolute®, se extrajo dos veces con DCM (2 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 18 mg de 2-(2-cloro-6-metoxifenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **27**.

Rendimiento: 54 %.

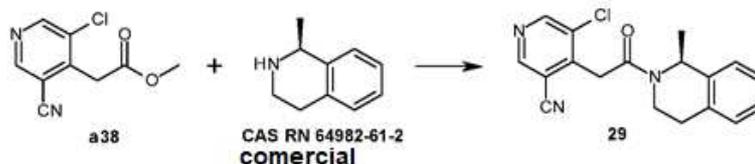
LCMS (ES⁺): 330 (M+H)⁺, 91,9 % de pureza.

C.3 Síntesis de 2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroiso-quinolin-2(1H)-il]etanona **28**.



30 A una disolución de ácido [2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acético (comercial, 24 mg, 0,1 mmol) y (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (comercial, 15 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 mL) se agregaron COMU (53,26 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (40 µL, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante la noche, después se agregó agua (2 mL). La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de separador de fases Isolute®, se extrajo dos veces con DCM (2 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 18 mg de 2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **28**. Rendimiento: 48 %.

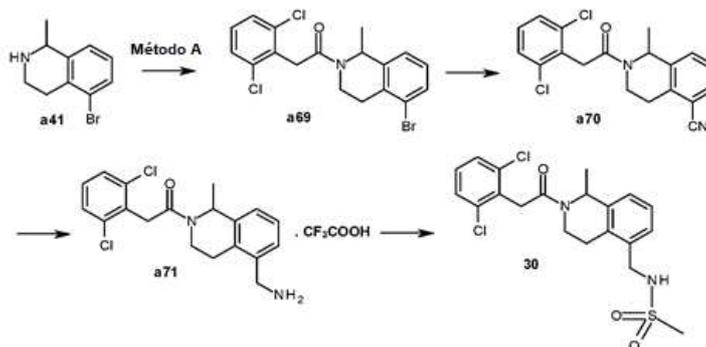
LCMS (ES⁺): 368 (M+H)⁺, 93,6 % de pureza.

C.4 Síntesis de 5-cloro-4-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}piridina-3-carbonitrilo **29**.

Se disolvió (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (comercial, 34,95 mg, 0,24 mmol) en DCM (4 mL). A rt, se agregó trimetilaluminio (179,66 mg, 0,26 mL, 0,26 mmol). La mezcla se agitó durante 45 min. Después se agregó (3-cloro-5-cianopiridin-4-il)acetato de metilo **a38** (50 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Se agregó una cantidad adicional de trimetilaluminio (179,66 mg, 0,26 mL, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH, agua, después se sonicó, se filtró y se lavó dos veces con MeOH. La disolución después se pasó a través de una columna ácida, se lavó dos veces con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 50 mg de 5-cloro-4-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}piridina-3-carbonitrilo **29** como un aceite anaranjado.

Rendimiento: 64 %.

LCMS (ES⁺): 326/328/330 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.5. Síntesis de N-((2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metil)metanosulfonamida **30**.C.5.1. Síntesis de 1-(5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a69**.

El compuesto **a69** se puede sintetizar según un método análogo al Método A al usar 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a41** y ácido (2,6-diclorofenil)acético como materiales de partida. Condiciones: DMF, DIPEA (4 eq.), 60 °C, 2 h.

Rendimiento: 100 % (bruto).

C.5.2. LCMS (ES⁺): 414/416/418 (M+H)⁺, 70 % de pureza. Síntesis de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbonitrilo **a70**.

En argón, se disolvió 1-(5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a69** (0,5 g, 0,85 mmol) en DMF (2 mL). Se agregaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (99 mg, 85 mmol) y cianuro de zinc (0,20 g, 1,69 mmol). El tubo se selló y se calentó a 150 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó dos veces con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con una disolución saturada NaHCO₃, una vez con salmuera, después se concentró al vacío para proporcionar 580 mg de 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbonitrilo **a70** como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ES⁺): 359/361/363 (M+H)⁺.

C.5.3. Síntesis de trifluoroacetato de 1-[5-(aminometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a71**.

Se disolvió 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbonitrilo **a70** (0,07 g, 0,19 mmol) en MeOH (3 mL). Se agregó cloruro de níquel (II) (2 mg, 10 μmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó borohidruro de sodio (21 mg, 0,57 mmol) en porciones en 3 h. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, después se agregó una disolución acuosa 5N de HCl hasta pH ácido. La mezcla se agitó unos pocos minutos, después se agregó MeOH. La disolución se pasó a través de una columna ácida, se lavó dos veces con MeOH. El producto se eluyó al

usar una disolución metanólica 2N de amoníaco. La disolución de amoníaco se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en fase inversa (modo ácido, LCMS prep) para proporcionar 30 mg de trifluoroacetato de 1-[5-(aminometil)-1-metil-3,4- dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a71** como un aceite amarillo.

5 Rendimiento: 42 %.

LCMS (ES⁺): 363/365/367 (M+H)⁺, 978 % de pureza.

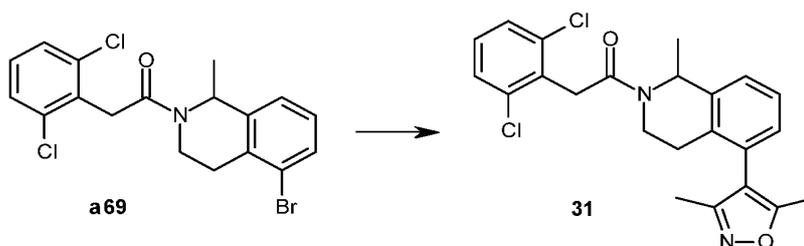
C.5.4. N-({2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metil)metanosulfonamida **30**.

10 Se disolvió trifluoroacetato de 1-[5-(aminometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a71** (20 mg, 42 μmol) en DCM (3 mL). Se agregaron DIPEA (15 mL, 84 μmol) y sulfonylcloruro de metano (3 mL, 42 μmol). La mezcla se agitó a rt durante 70 h y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 10 mg de N-({2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metil)metanosulfonamida **30** como un sólido blanco.

Rendimiento: 54 %.

LCMS (ES⁺): 441/443/445 (M+H)⁺, 98 % de pureza.

15 C.6. Método C. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **31**.



20 Se disolvieron 1-(5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a69** (50 mg, 0,12 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (25 mg, 0,18 mmol) y K₂CO₃ (51 mg, 0,36 mmol) en 1,4 dioxano (3 mL) en un tubo en argón. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg, 0,01 mmol). El tubo se selló y se calentó a 130 °C durante 1,5 h con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se sonicó, se filtró, se lavó dos veces con EtOAc, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep), después se trituró en Et₂O para proporcionar 14 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **31** como un sólido amarillo.

25

Rendimiento: 27 %.

LCMS (ES⁺): 429/431/433 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar según un método análogo al Método C.6. Cuando están disponibles comercialmente, los materiales de partida se identifican mediante sus números en el Registro CAS.

N.º	Materiales de partida	Condiciones	Tiempo de reacción	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
135	a125 y ácido piridina-3-borónico (RN 1692-25-7)	ídem, 130 °C	90 min	RP básico (LC estándar)	38
136	a125 y ácido piridina-4-borónico (RN 913835-65-1)	ídem, 130 °C	90 min	RP básico (LC estándar)	76
137	a125 y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (RN 827614-64-2)	ídem, 130 °C	90 min	RP ácido (LC estándar)	59
138	a125 y éster de pinacol de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (RN 832114-00-8)	MW, 130 °C	90 min	RP ácido (LC estándar)	61
139	a125 y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (RN 761446-44-0)	MW, 130 °C	90 min	RP básico-LCMS	24
140	a125 y éster de pinacol de ácido 1-boc-pirazol-4-borónico (RN 552846-17-0)	MW, 130 °C	2*60 min	NP con el uso de MeOH al 1 % en DCM	48

N.º	Materiales de partida	Condiciones	Tiempo de reacción	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
141	a125 y éster de pinacol de ácido 1-boc-3,5-dimetilpirazol-4-borónico (RN 1073354-70-7)	MW, 130 °C	2*60 min	RP básico (LC estándar)	65
142	a102 y éster de pinacol de ácido 1-boc-pirazol-4-borónico (RN 552846-17-0)	MW, 130 °C	60 min	RP básico (LC estándar)	34
143	a69-(S) y ácido 2-metilpiridina-3-borónico (RN 899436-71-6)	115 °C	120 min	RP básico (LC estándar)	69
144	a69-(S) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (RN 827614-64-2)	115 °C	120 min	SFC (columna: etilpiridina) con el uso de MeOH al 10 %	67
145	a69-(S) y éster de pinacol de ácido 1-boc-3,5-dimetilpirazol-4-borónico (RN 1073354-70-7)	115 °C	120 min	SFC (columna: 2-etilpiridina) con el uso de MeOH al 10 %	93

3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(piridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzotriilo **135**

LCMS (ES⁺): 402/404 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzotriilo **136**

5 LCMS (ES⁺): 402/404 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Trifluoroacetato de 2-{2-[(1S)-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}-3-clorobenzotriilo **137**

LCMS (ES⁺): 417/419 (M+H)⁺, 98 % de pureza.

3-cloro-2-{2-[(1S)-5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzotriilo **138**

10 LCMS (ES⁺): 420/422 (M+H)⁺, 98 % de pureza.

3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzotriilo **139**

LCMS (ES⁺): 405/407 (M+H)⁺, 96 % de pureza.

3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzotriilo **140**

LCMS (ES⁺): 391/393 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

15 3-cloro-2-{2-[(1S)-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzotriilo **141**

LCMS (ES⁺): 419/421 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **142**

LCMS (ES⁺): 400/402/404 (M+H)⁺, 91 % de pureza.

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **143**

20 LCMS (ES⁺): 425/427/429 (M+H)⁺, 91 % de pureza. 1-[(1S)-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **144**

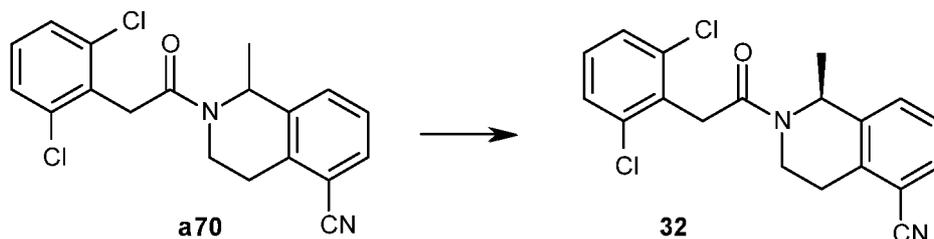
LCMS (ES⁺): 426/428/430 (M+H)⁺, 97 % de pureza.

Aspecto: sólido amarillo.

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **145**

25 LCMS (ES⁺): 428/430/432 (M+H)⁺, 96 % de pureza. Aspecto: sólido beis.

C.7 Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbonitrilo **32**.



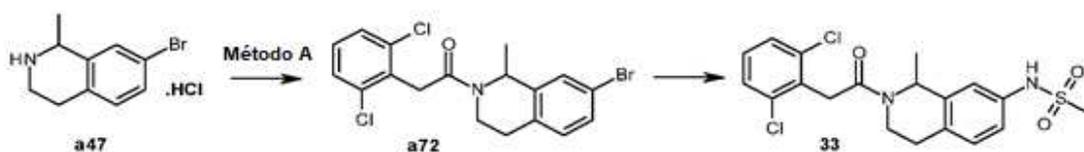
Se purificó 2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-5-carbonitrilo **a70** mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar), después mediante separación quiral (SFC, Whelko 01(R,R), 50*227 mm, 360 mL/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: de 20 a 25 % de MeOH) para proporcionar 20 mg de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbonitrilo **32** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 4 %.

LCMS (ES⁺): 359/361/363 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Whelko-01 (R,R), 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 10,91 min (otro enantiómero a 13,62 min), 100 % ee.

10 C.8 Síntesis de N-{2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-7-il}metanosulfonamida **33**.



C.8.1. Síntesis de 1-(7-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a72**.

El compuesto **a72** se puede sintetizar según un método análogo al Método A al usar hidrocloreuro de 7-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a47** y ácido (2,6-diclorofenil)acético como materiales de partida. Condiciones: DMF, DIPEA (4 eq.), rt, durante la noche. Purificación: cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar). Rendimiento: 26 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 412/414/416/418 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

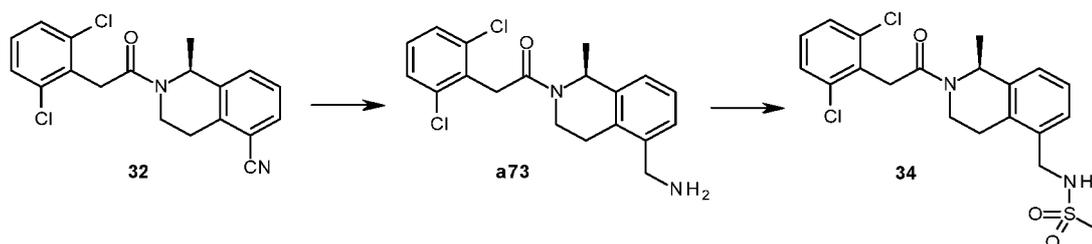
C.8.2. Síntesis de N-{2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-7-il}metanosulfonamida **33**.

Se disolvieron 1-(7-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a72** (50 mg, 0,12 mmol), metanosulfonamida (23 mg, 0,24 mmol) y una disolución de fosfato de potasio tribásico (79 mg, 0,36 mmol) en agua (0,5 mL) en DMF (3 mL) en argón. Se agregaron (1R,2R)-(-)-1,2-Diaminociclohexano (5,8 µL, 48 µmol) y CuI (4,6 mg, 24 µmol). La mezcla se agitó a 150 °C durante 13 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se sonicó, se agitó, se filtró, se lavó dos veces con EtOAc, después se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 12 mg de N-{2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}metanosulfonamida **33** como un sólido blanco.

Rendimiento: 23 %.

LCMS (ES⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.9. Síntesis de N-(((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-5-il)metil)metanosulfonamida **34**.



30

C.9.1. Síntesis de 1-[(1S)-5-(aminometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a73**.

Se disolvió (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbonitrilo **32** (435 g, 1,21 mmol) en MeOH (10 mL). Se agregó cloruro de níquel (II) (14 mg, 60 μ mol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó borohidruro de sodio (92 mg, 2,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt. Se agregaron cloruro de níquel (II) (14 mg, 60 μ mol) y borohidruro de sodio (92 mg, 2,42 mmol) a 0 °C y la mezcla se a rt. Dado que la reacción iba muy lenta y se agregó borohidruro de sodio (276 mg, 7,26 mmol) en 3 porciones en 3 días. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 7 días en total, después se enfrió a 0 °C. Se agregó una disolución acuosa 5N de HCl hasta que se alcanzó pH ácido, la mezcla se agitó unos pocos minutos, después se agregó MeOH. La disolución se pasó a través de una columna ácida, se lavó dos veces con MeOH. El producto se eluyó al usar una disolución metanólica 2N de amoníaco. La disolución de amoníaco se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en fase inversa (modo ácido, LCMS prep) para proporcionar 190 mg de 1-[(1S)-5-(aminometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a73** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 43 %.

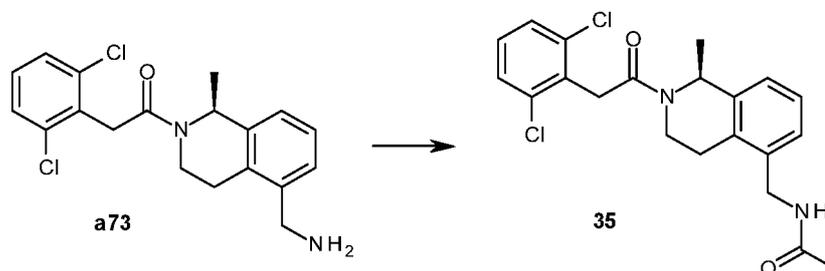
LCMS (ES⁺): 363/365/367 (M+H)⁺.

15 C.9.2. Síntesis de N-(((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-5-il)metil)metanosulfonamida **34**.

Se disolvió 1-[(1S)-5-(aminometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a73** (20 mg, 55 μ mol) en DCM (850 μ L). Se agregaron DIPEA (19 μ L, 0,11 μ mol) y sulfonilcloruro de metano (4 μ L, 55 μ mol). La mezcla se agitó a rt durante 48 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 4 mg de N-(((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metil)metanosulfonamida **34** como un sólido blanco.

Rendimiento: 19 %.

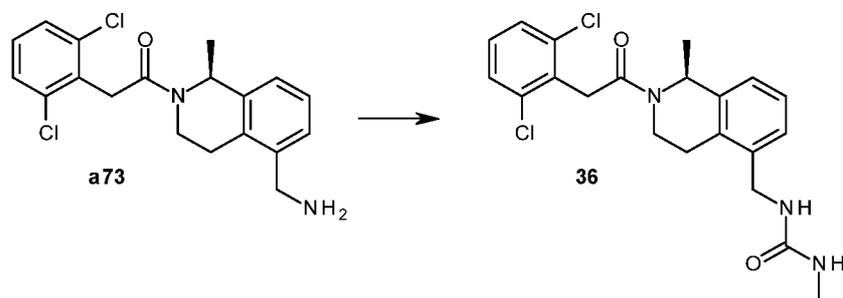
LCMS (ES⁺): 441/443/435 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.10 Síntesis de N-(((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-5-il)metil)acetamida **35**.

Se disolvió 1-[(1S)-5-(aminometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a73** (20 mg, 55 μ mol) en DCM (3 mL). Se agregaron *N,N*-Diisopropiletilamina (19 μ L, 0,11 mmol) y cloruro de acetilo (4 μ L, 55 μ mol). La mezcla se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 5 mg de N-(((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metil)acetamida **35** como un sólido blanco.

Rendimiento: 25 %.

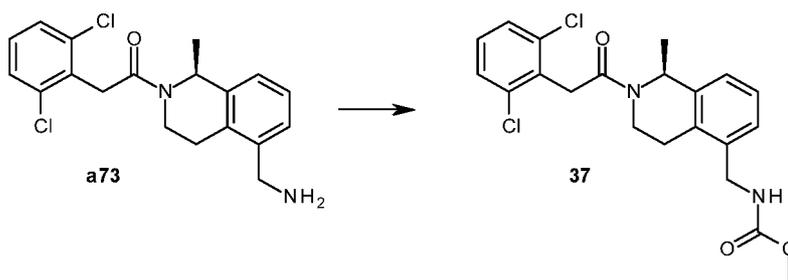
LCMS (ES⁺): 405/407/409 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.11 Síntesis de 1-(((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-5-il)metil)-3-metilurea **36**.

Se disolvió 1-[(1S)-5-(aminometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a73** (20 mg, 55 μmol) en DCM (3 mL). Se agregó (metilimino)oxo)metano (3 mg, 55 μmol). La mezcla se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 5,7 mg de 1-(((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metil)-3-metilurea **36** como un sólido blanco.

Rendimiento: 25 %.

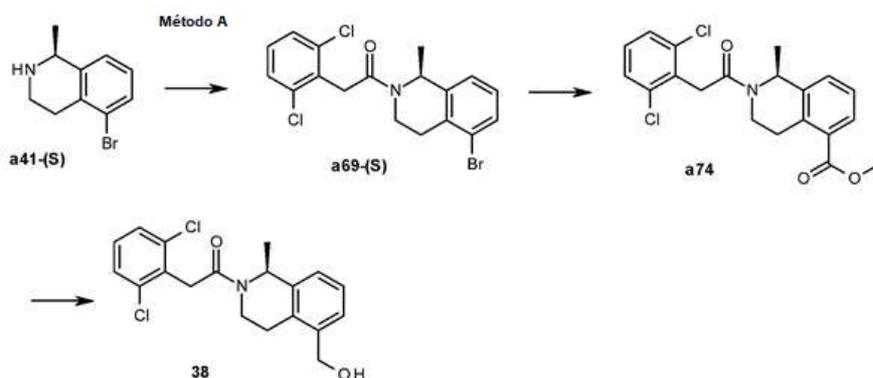
LCMS (ES⁺): 420/422/424 (M+H)⁺, 99,2 % de pureza.

10 C.12 Síntesis de (((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metil)carbamato de metilo **37**.

Se disolvió 1-[(1S)-5-(aminometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a73** (20 mg, 55 μmol) en DCM (2 mL). Se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (19 μL , 0,11 mmol) y cloroformiato de metilo (4 μL , 55 μmol). La mezcla se agitó a rt durante 4 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 9,5 mg de (((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metil)carbamato de metilo **37** como una goma amarilla.

Rendimiento: 41 %.

LCMS (ES⁺): 421/423/425 (M+H)⁺, 97,7 % de pureza.

C.13. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona **38**.

20

C.13.1. Síntesis de 1-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a69-(S)**.

El compuesto **a69-(S)** se puede sintetizar según un método análogo al Método A al usar hidrocloreto de (1S)-5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a41-(S)** y ácido (2,6-diclorofenil)acético como materiales de partida. Condiciones: DCM, TEA (3 eq.), rt, durante la noche. Condiciones de purificación: cromatografía en columna al usar DCM al 40% en n-heptano como eluyente.

Rendimiento: 86 %.

LCMS (ES⁺): 412/414/416/418 (M+H)⁺, 99 % de pureza.

C.13.2. Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a74**.

A una suspensión de 1-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a69-(S)** (2 g, 4,84 mmol) en MeOH (100 mL) se agregaron dibromo[(S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paladio (II) (420 mg, 0,47 mmol) y DIPEA (2,6 mL, 15 mmol). La mezcla se agitó durante la noche 120 °C en un autoclave a una presión de monóxido de carbono a 8 bars. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El bruto se vertió en EtOAc (300 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), una disolución acuosa 1N de HCl (100 mL) y agua (250 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 1,17 g de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a74** como un sólido blanco.

Rendimiento: 61 %.

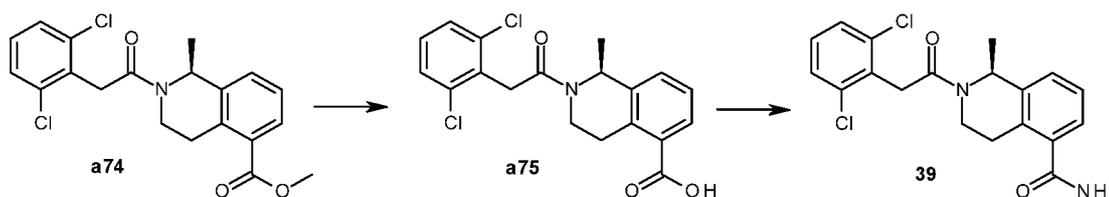
LCMS (ES⁺): 392/394/396 (M+H)⁺, 99 % de pureza.

C. 13.3. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona **38**.

A una disolución de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a74** (660 mg, 1,68 mmol) en THF (10 mL) se agregó a rt borohidruro de litio (380 mg, 16,57 mmol). La mezcla se agita durante la noche a rt, se vierte en EtOAc (100 mL) y se lava con una disolución acuosa 1N de HCl (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó primero mediante cromatografía en columna al usar MeOH al 2 % en DCM. Una segunda purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) se realizó en 90 mg del compuesto bruto para proporcionar 49 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **38** como un sólido blanco.

Rendimiento: 8 %.

LCMS (ES⁺): 364/366/368 (M+H)⁺, 99 % de pureza.

C.14. Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **39**.C.14.1. Síntesis de ácido (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxílico **a75**.

Se disolvió (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a74** (650 mg, 1,66 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). Se agregó una disolución acuosa 5N de NaOH (1,66 mL, 8,28 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche, después se dejó calentar hasta rt. Se agregó una disolución acuosa 12N de HCl hasta que se alcanzó pH ácido. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc. Después de la sonicación, se formó un precipitado, se filtró y se lavó dos veces con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 550 mg de ácido (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxílico **a75** como una goma amarilla que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 88 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 378/380/382 (M+H)⁺.

C.14.2. Método B. Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **39**.

Se disolvió ácido (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxílico **a75** (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL). Se agregaron DIPEA (117 µL, 0,66 mmol), BOP (70 mg, 0,16 mmol) y amoníaco (7N en MeOH,

57 μ L, 0,40 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 27 mg de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **39** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 54 %.

LCMS (ES⁺): 377/379/381 (M+H)⁺, 98 % de pureza.

Los siguientes compuestos se pueden sintetizar según un método análogo al método B.

N.º	Materiales de partida	Condiciones	Tiempo de reacción	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
40	ácido: a75 amina: hidrocloreuro de metilamina (1 eq.)	DMF, DIPEA (5 eq.), 70 °C	Durante la noche (PLS)	RP básico-LCMS	46
41	ácido: a75 amina: dimetilamina (1 eq.)	DMF, DIPEA (5 eq.), 70 °C	Durante la noche (PLS)	RP básico-LCMS	43
42	ácido: a75 amina: isopropilamina (1 eq.)	DCM, TEA (2 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	Separador de fase RPLC-MS básica	78
43	ácido: a75 amina: pirrolidina (1 eq.)	DCM, TEA (2 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	Separador de fase RPLC-MS básica	16
44	ácido: a75 amina: metilpirrolidina (1 eq.)	DCM, TEA (3 eq.), rt	Durante la noche	Separador de fase RPLC-MS básica	23
45	ácido: a75 amina: trifluoroetilamina (1 eq.)	DCM, TEA (2 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	Separador de fase RPLC-MS básica	41
46	ácido: a75 amina: etilamina (1 eq.)	DCM, TEA (2 eq.), rt	Durante la noche	Separador de fase RPLC-MS básica	38
47	ácido: a75 amina: morfolina (1 eq.)	DCM, TEA (3 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	Separador de fase RPLC-MS básica	37
48	ácido: a75 amina: 4-(trifluorometil)piperidina (1 eq.)	DCM, TEA (3 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	Separador de fase RPLC-MS básica	42
49	ácido: a75 amina: 2,5-dimetilpirrolidina (1 eq.)	DCM, TEA (3 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	Separador de fase RPLC-MS básica	29
50	ácido: a75 amina: 4H-1,2,4-triazol-3-amina (1 eq.)	DCM, TEA (3 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	Separador de fase RPLC-MS básica	25
51	ácido: a75 amina: 3-pirrolidinol (1 eq.)	DCM, TEA (3 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	RP básico-LC estándar	73
52	ácido: a75 amina: hidrocloreuro de 3,3-difluoropirrolidina (1 eq.)	DCM, TEA (3 eq.), rt	Durante la noche (PLS)	RP básico-LC estándar	68

10 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **40**.

LCMS (ES⁺): 391/393/395 (M+H)⁺, 97,7 % de pureza.

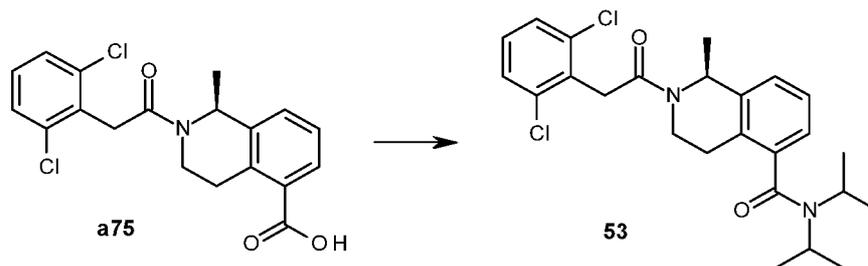
Aspecto: sólido blanquecino.

(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,N,1-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **41**.

LCMS (ES⁺): 405/407/409 (M+H)⁺, 96,8 % de pureza.

15 Aspecto: aceite amarillo.

- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **42**.
LCMS (ES⁺): 419/421/423 (M+H)⁺, 100 % de pureza.
Aspecto: sólido blanco.
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **43**.
5 LCMS (ES⁺): 459/461/463 (M+H)⁺, 100 % de pureza.
Aspecto: sólido blanco.
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(2-metilpirrolidin-1-il)carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **44**.
LCMS (ES⁺): 445/447/449 (M+H)⁺, 100 % de pureza.
Aspecto: sólido blanco.
- 10 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **45**.
LCMS (ES⁺): 431/433/435 (M+H)⁺, 100 % de pureza.
Aspecto: sólido blanco.
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N-etil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **46**.
LCMS (ES⁺): 405/407/409 (M+H)⁺, 95 % de pureza.
15 Aspecto: sólido blanco.
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **47**.
LCMS (ES⁺): 447/449/451 (M+H)⁺, 100 % de pureza.
Aspecto: sólido blanco.
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **48**.
20 LCMS (ES⁺): 513/515/517 (M+H)⁺, 100 % de pureza.
Aspecto: sólido amarillo.
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **49**.
LCMS (ES⁺): 459/461/463 (M+H)⁺, 96 % de pureza.
Aspecto: sólido blanco.
- 25 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **50**.
LCMS (ES⁺): 444/446/448 (M+H)⁺, 93,7 % de pureza.
Aspecto: sólido blanco.
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[[3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **51**.
LCMS (ES⁺): 447/449/451 (M+H)⁺, 100 % de pureza.
30 Aspecto: sólido blanco.
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[[3,3-difluoropirrolidin-1-il]carbonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **52**.
LCMS (ES⁺): 467/469/471 (M+H)⁺, 100 % de pureza.
Aspecto: aceite amarillo claro.
- 35 C.15 Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N,N-di(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **53**.

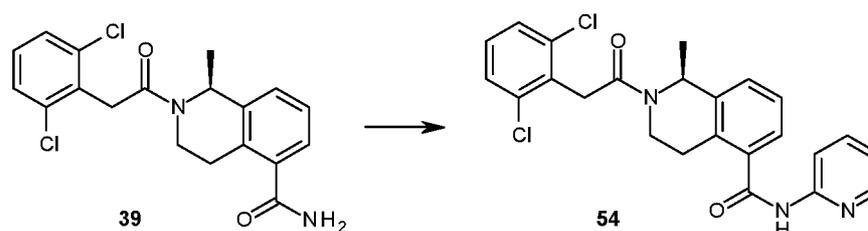


Se disolvió ácido (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxílico **a75** (200 mg, 0,53 mmol) en DCM (2 mL). Se agregó cloruro de tionilo (193 μ L, 2,64 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (2 mL). La disolución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó diisopropilamina (347 μ L, 2,64 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 0,5N de HCl y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 19 mg de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N,N-di(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **53** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 8 %.

LCMS (ES⁺): 461/463/465 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.16 Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **54**.

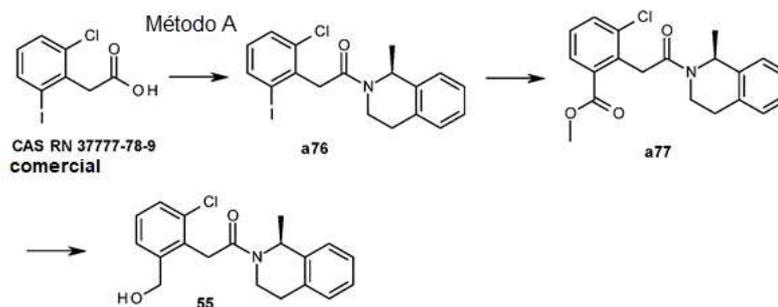


A una disolución de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **39** (85 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregaron 2-bromopiridina (53 mg, 0,34 mmol), fosfato de potasio tribásico (98 mg, 0,45 mmol), (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano (27 μ L, 0,225 mmol) y CuI (21 mg, 0,11 mmol) a rt. La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se inactivó con una disolución acuosa 1N de HCl, después se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 26 mg de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida **54** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 25 %.

LCMS (ES⁺): 454/456/458 (M+H)⁺, 99,4 % de pureza.

C.17. Síntesis de 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **55**.



C.17.1. Síntesis de 2-(2-cloro-6-yodofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a76**.

El compuesto **a76** se puede sintetizar según un método análogo al Método A al usar (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ácido (2-cloro-6-yodo)acético como materiales de partida. Condiciones: DCM, TEA (3 eq.), rt, durante la noche. Rendimiento: 45 % (bruto).

5 LCMS (ES⁺): 426/428 (M+H)⁺.

C.17.2. Síntesis de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzoato de metilo **a77**.

Se disolvió 2-(2-cloro-6-yodofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a76** (350 mg, 0,82 mmol) en MeOH (15 mL) a rt. Se agregaron TEA (170 mg, 1,64 mmol) y ((S)-BINAP)PdBr₂ (73 mg, 0,08 mmol). La mezcla se colocó en una atmósfera de CO a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice al usar MeOH al 2 % en DCM para proporcionar 55 mg de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxo-etil]benzoato de metilo **a77**.

Rendimiento: 19 %.

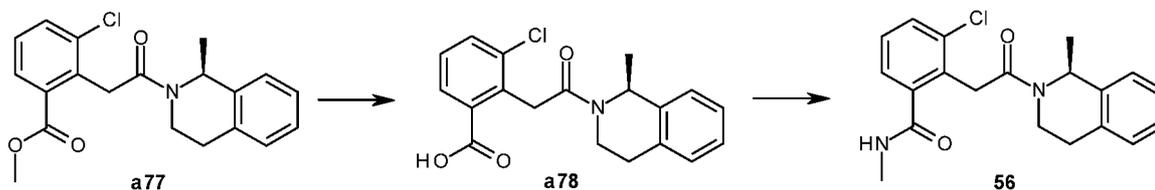
LCMS (ES⁺): 358/360/362 (M+H)⁺.

15 C.17.3. Síntesis de 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **55**.

Una disolución de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxoetil]benzoato de metilo **a77** (15 mg, 0,04 mmol) se disolvió en THF (3 mL), se enfrió hasta 0 °C y se agregó hidruro de litio-aluminio (5 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 4 h, después se inactivó con una disolución acuosa 1N de HCl (1 mL) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 3 mg de 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **55** como un sólido beis.

Rendimiento: 22 %.

LCMS (ES⁺): 330/332/334 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

25 C.18 Síntesis de 3-cloro-N-metil-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzamida **56**.C.18.1. Síntesis de ácido 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxoetil]benzoico **a78**.

Se disolvió 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzoato de metilo **a77** (40 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de THF/agua (4:1, 5 mL) a rt. Se agregó hidróxido de litio (8 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con una disolución acuosa 1N de HCl, después se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 34 mg de ácido 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzoico **a78** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 88 % (bruto).

35 LCMS (ES⁺): 344/346/348 (M+H)⁺.

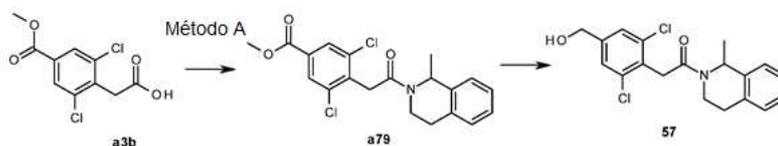
C.18.2. Síntesis de 3-cloro-N-metil-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzamida **56**.

Se disolvieron ácido 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzoico **a78** (16 mg, 0,05 mmol) y hidrocloreto de metilamina (3,2 mg, 0,05 mmol) en DCM (3 mL) a rt. Después, se agregaron TEA (14 mg, 0,14 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (23 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se recogió con DCM (25 mL) y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 4 mg de 3-cloro-N-metil-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzamida **56** como un sólido blanco.

Rendimiento: 24 %.

LCMS (ES⁺): 357/359/361 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.19 Síntesis de 2-[2,6-dicloro-4-(hidroximetil)fenil]-1-(1-metil-3,4-dihidroiso-quinolin-2(1H)-il)etanona **57**.



5 C.19.1. Síntesis de 3,5-dicloro-4-[2-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]benzoato de metilo **a79**.

El compuesto **a79** se puede sintetizar según un método análogo al Método A al usar 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ácido [2,6-dicloro-4-(metoxicarbonil)fenil]acético **a3b** como material de partida. Condiciones: DCM, DIPEA (5 eq.), rt, durante la noche. Rendimiento: 140 % (bruto).

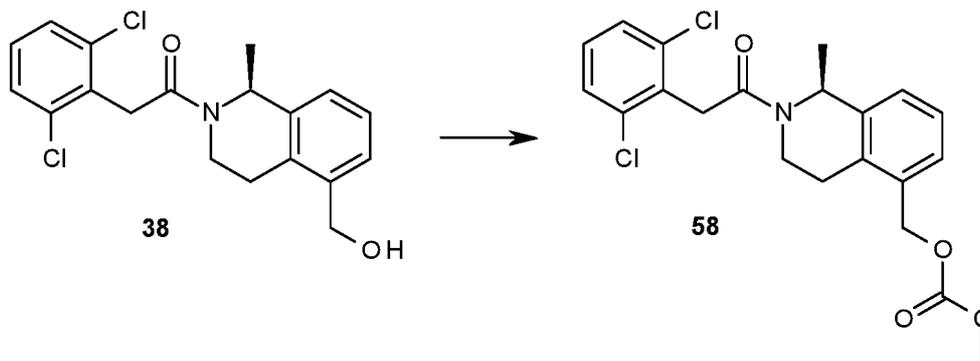
LCMS (ES⁺): 392/394/396 (M+H)⁺.

10 C.19.2. Síntesis de 2-[2,6-dicloro-4-(hidroximetil)fenil]-1-(1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)etanona **57**.

Se disolvió 3,5-dicloro-4-[2-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]benzoato de metilo **a79** (100 mg, 0,18 mmol) en THF (3 mL). Se agregó borohidruro de litio (10 µL, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa 1N de HCl, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una disolución acuosa 1N de HCl y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró en Et₂O para proporcionar 58 mg de 2-[2,6-dicloro-4-(hidroximetil)fenil]-1-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona **57** como un sólido blanco. Rendimiento: 89 %.

LCMS (ES⁺): 364/366/368 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

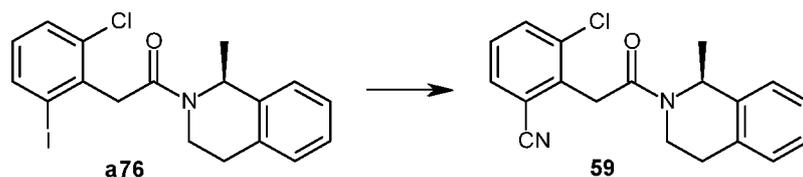
C.20 Síntesis de metilcarbonato de {(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-5-il}metilo **58**.



20 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **38** (25 mg, 68 µmol) en DCM (2 mL). Se agregaron DIPEA (24 µL, 0,14 mmol) y cloroformiato de metilo (5 µL, 68 µmol). La mezcla se agitó a rt. Se agregó cloroformiato de metilo (5 µL, 68 µmol) cuatro veces en un período de 30 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 16 mg de metilcarbonato de {(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metilo **58** como una goma amarilla.

Rendimiento: 55 %.

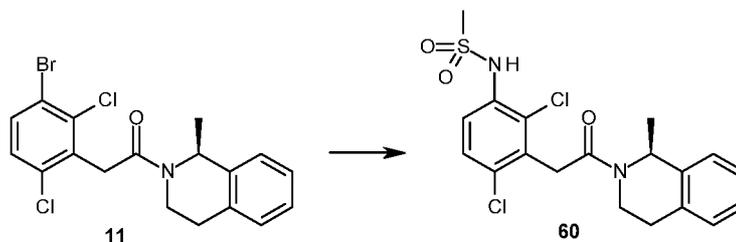
LCMS (ES⁺): 422/424/426 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.21 Síntesis de 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo **59**.

Se disolvió 2-(2-cloro-6-yodofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a76** (40 mg, 0,09 mmol) en DMF (3 mL). Se agregaron cianuro de zinc (22 mg, 0,19 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0,05 mmol). La mezcla se colocó en irradiación de microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se recogió con DCM (25 mL) y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 5 mg de 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo **59** como un aceite amarillo.

5 Rendimiento: 20 %.

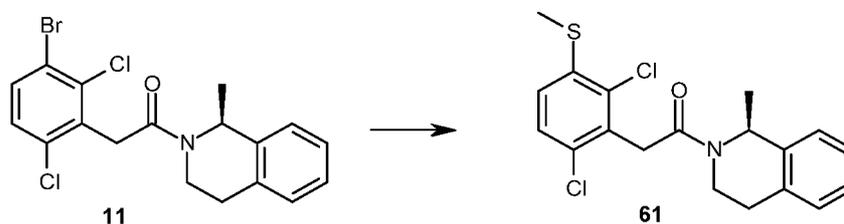
LCMS (ES⁺): 325/327/329 (M+H)⁺, 94 % de pureza.

C.22 Síntesis de N-(2,4-dicloro-3-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}fenil)metanosulfonamida **60**.

15 A una disolución de 2-(3-bromo-2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **11** (100 mg, 0,24 mmol) en DMF (600 µL) se agregaron metilsulfonamida (46 mg, 0,48 mmol), CuI (9 mg, 48 µmol), (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano (11 mg, 96 µmol) y fosfato de potasio tribásico (159 mg, 0,72 mmol) a rt. La mezcla se agitó a 150 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se inactivó con agua, después se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 33 mg de N-(2,4-dicloro-3-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}fenil)metanosulfonamida **60** como una espuma sólida marrón. Rendimiento: 30 %.

20

LCMS (ES⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, 91,1 % de pureza.

C.23 Síntesis de 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona **61**.

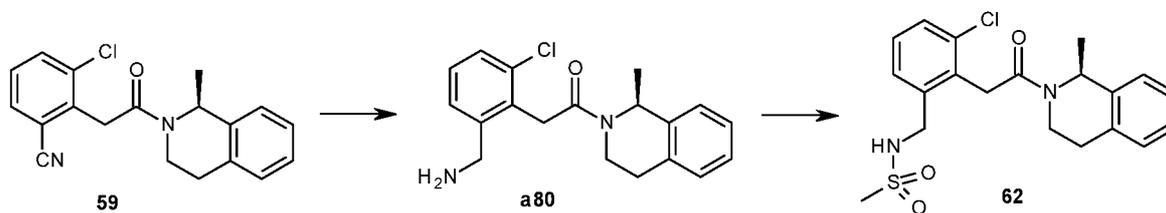
25 Se agregó n-Butillitio (disolución 2,5M en hexanos, 105 µL, 0,26 mmol) a una disolución de 2-(3-bromo-2,6 diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **11** (100 mg, 0,24 mmol) en THF (1 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min., después se agregó dimetildisulfuro (45 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, después se inactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 19 mg de 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **61** como un aceite marrón.

30

Rendimiento: 21 %.

LCMS (ES⁺): 380/382/384 (M+H)⁺, 92,3 % de pureza.

C.24 Síntesis de N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}bencil)metanosulfonamida **62**.



C.24.1. Síntesis de 2-[2-(aminometil)-6-clorofenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a80**.

- 5 Se disolvió 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo **59** en Me-OH (20 mL) a rt, después se agregó cloruro de níquel (II) (1 g, 4 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, después se agregó borohidruro de sodio (162 mg, 4,29 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 5 días y a 50 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con una disolución acuosa 2N de HCl, se filtró a través de una columna ácida que después se enjuagó con una disolución 2M de amoníaco en MeOH. La disolución de amoníaco se concentró al vacío.
- 10 El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 50 mg de 2-[2-(aminometil)-6-clorofenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a80**.

Rendimiento: 14 %.

LCMS (ES⁺): 329/331 (M+H)⁺.

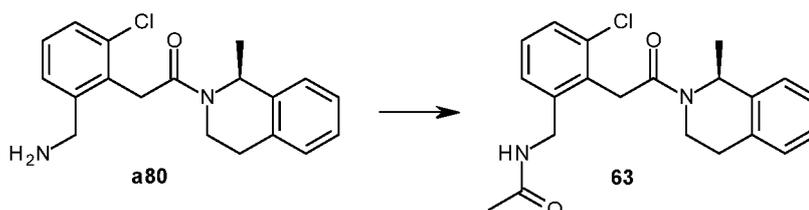
C.24.2. Síntesis de N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}bencil)metanosulfonamida **62**.

- 15 Se agregó DIPEA (26 µL, 0,15 mmol) a una disolución de 2-[2-(aminometil)-6-cloro-fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a80** (25 mg, 76 µmol) en DCM (4 mL) a rt. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de metanosulfonyl (9 mg, 76 µmol). La mezcla se agitó a rt durante la noche, después se recogió con DCM (25 mL) y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 10 mg de N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}bencil)metanosulfonamida **62** como un aceite incoloro.
- 20

Rendimiento: 32 %.

LCMS (ES⁺): 407/409 (M+H)⁺, 95 % de pureza.

C.25. Síntesis de N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}bencil)acetamida **63**.



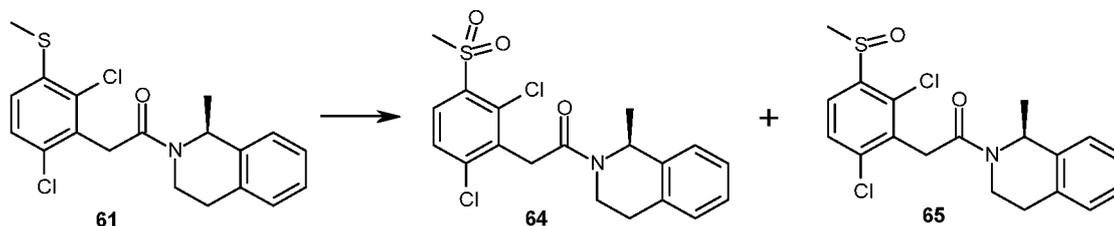
- 25 Se agregó DIPEA (26 µL, 0,15 mmol) a una disolución de 2-[2-(aminometil)-6-clorofenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a80** (25 mg, 0,07 mmol) en DCM (4 mL) a rt. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de acetilo (6 mg, 76 µmol). La mezcla se agitó a rt durante la noche, después se recogió con DCM (25 mL) y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 6,5 mg de N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}bencil)acetamida **63** como un aceite incoloro.
- 30

Rendimiento: 23 %.

LCMS (ES⁺): 371/373 (M+H)⁺, 94 % de pureza.

35

C.26 Síntesis de 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfonyl)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona **64** y 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfinil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **65**.



5 Se disolvió 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfinil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **61** (120 mg, 0,31 mmol) en DCM (5 mL) a rt y se agregó ácido 3-cloroperoxisulfónico (94 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 3 h, después se extrajo tres veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 2 fracciones:

10 - 16 mg de 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfonyl)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **64** como un aceite marrón. Rendimiento: 12 %.

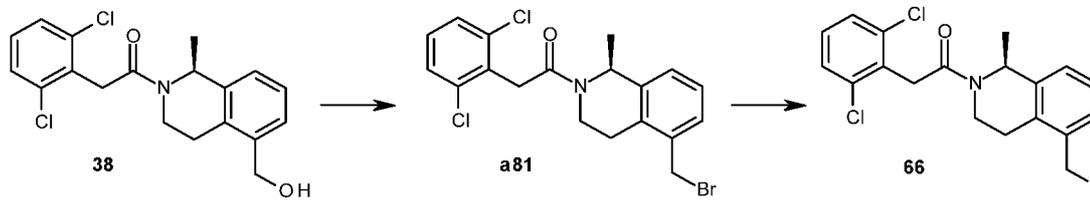
LCMS (ES⁺): 412/414/416 (M+H)⁺, 95 % de pureza.

- 47 mg de 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfinil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **65** como

un sólido blanco (después de una segunda purificación mediante cromatografía en columna al usar MeOH al 0 a 20 % en DCM como eluyente). Rendimiento: 37 %.

15 LCMS (ES⁺): 396/398/400 (M+H)⁺, 96,9 % de pureza.

C.27 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(metilsulfinil)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **66**.



C.27.1. Síntesis de 1-[(1S)-5-(bromometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a81**.

20 A una disolución de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **38** (202 mg, 0,55 mmol) en DCM (3 mL) se agregó por goteo tribromuro de fósforo (100 µL, 1,0 mmol) a rt. La mezcla se agitó durante la noche a rt, después se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 234 mg de 1-[(1S)-5-(bromometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a81**. Rendimiento: 94 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 428/430/432 (M+H)⁺.

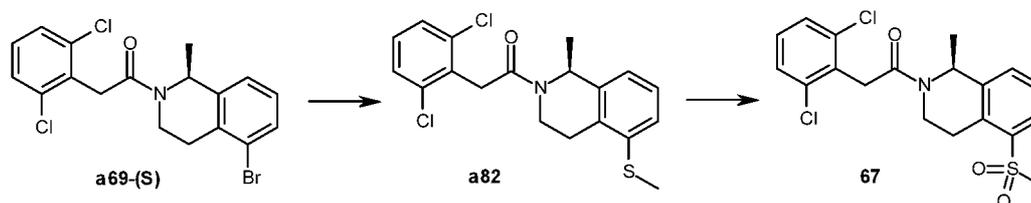
25 C.27.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(metilsulfinil)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **66**.

30 A una disolución de 1-[(1S)-5-(bromometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a81** (23 mg, 54 mmol) en THF (1 mL) se agregó metóxido de sodio (4 mg, 54 mmol) a rt. La mezcla se agitó durante la noche a rt, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 8 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(metilsulfinil)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **66** como un aceite.

Rendimiento: 38 %.

LCMS (ES⁺): 394/396/398 (M+H)⁺, 98 % de pureza.

C.28 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona **67**.



C.28.1. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfanil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona **a82**.

5 Se disolvieron metóxido de sodio (360 mg, 4,84 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (112 mg, 0,19 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (90 mg, 97 mmol) y 1-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a69-S** (400 mg, 0,97 mmol) en tolueno (8 mL) a rt. La mezcla se agitó a 150 °C durante 15 min con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 460 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfanil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a82** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 125 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 380/382/384 (M+H)⁺.

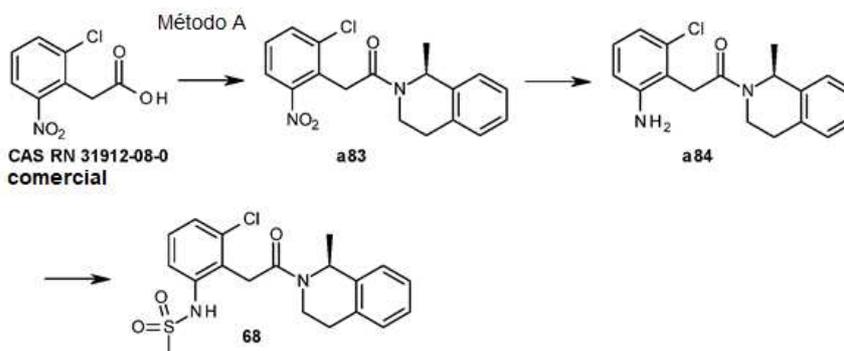
C.28.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona **67**.

15 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfanil)-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-il]etanona **a82** (4,6 g, 12,10 mmol) en DCM (640 mL) a rt y se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (7,6 g, 33,88 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h, después se extrajo tres veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 1,55 g de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **67** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 31 %.

20 LCMS (ES⁺): 412/414/416 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.29 Síntesis de N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}fenil)metanosulfonamida **68**.



C.29.1. Síntesis de 2-(2-cloro-6-nitrofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a83**.

25 Un compuesto **a83** se puede sintetizar según un método análogo al Método A al usar (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ácido (2-cloro-6-nitrofenil)acético como materiales de partida. Condiciones: DCM, DIPEA (1,2 eq.), rt, durante la noche. Condiciones de purificación: cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar).

Rendimiento: 66 %.

LCMS (ES⁺): 345/347 (M+H)⁺.

C.29.2. Síntesis 2-(2-amino-6-clorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a84**.

30 Se disolvió 2-(2-cloro-6-nitrofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a83** (500 mg, 1,45 mmol) en AcOH (20 mL) a rt y se agregó hierro (405 mg, 7,25 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, después se extrajo tres

veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 456 mg de 2-(2-amino-6-clorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a84** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ES⁺): 315/317 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

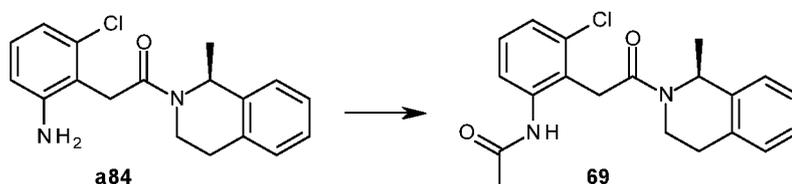
5 C.29.3. Síntesis de N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}fenil)metanosulfonamida **68**.

Se disolvió 2-(2-amino-6-clorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a84** (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (10 mL) a rt, después se agregaron DIPEA (31 mg, 0,24 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (19 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 11 mg de N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}fenil)metanosulfonamida **68** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 18 % (2 etapas).

LCMS (ES⁺): 393/395 (M+H)⁺, 99,1 % de pureza.

C.30. Síntesis de N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}fenil)acetamida **69**.

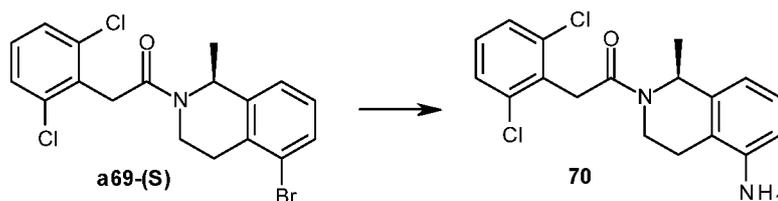


15 Se disolvió 2-(2-amino-6-clorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a84** (50 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 mL) a rt, después DIPEA (32 μL, 0,18 mmol) y cloruro de acetilo (10 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 2 h y se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 12 mg de N-(3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}fenil)acetamida **69** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 28 %.

LCMS (ES⁺): 357/359 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.31 Síntesis de 1-[(1S)-5-amino-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **70**.

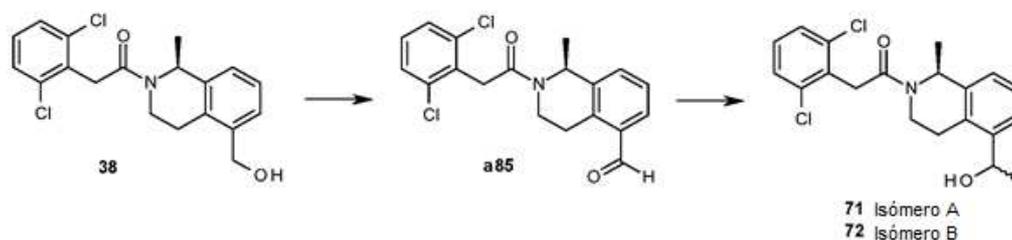


25 A una disolución de 1-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a69-(S)** (413 mg, 1,0 mmol) y azida de sodio (975 mg, 15,0 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron fosfato de potasio tribásico (657 mg, 3,0 mmol), yoduro de cobre (40 mg, 0,21 mmol) y (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano (50 μL, 0,40 mmol). La mezcla se agita durante la noche a 120 °C, después se enfría hasta rt. La mezcla de reacción se diluyó EtOAc (100 mL) y se lavó dos veces con salmuera (250 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 245 mg de 1-[(1S)-5-amino-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **70** como un sólido.

Rendimiento: 70 %.

LCMS (ES⁺): 349/351/353 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.32 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1-hidroxietyl]-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona isómeros A **71** y B **72**.



C.32.1. Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbaldehído **a85**.

5 A una disolución de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **38** (370 mg, 1,01 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agregó dióxido de manganeso (1 g, 11,5 mmol) y la mezcla de reacción se duró durante la noche a rt. La mezcla de reacción se filtra en una jeringa SPE. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 337 mg de ácido (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbaldehído **a85** como un sólido amarillento que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 87 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 362/364/366 (M+H)⁺.

C.32.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1-hidroxietyl]-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona isómeros **71** y **72**.

15 A una disolución de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbaldehído **a85** (254 mg, 0,70 mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo yoduro de metilmagnesio (disolución 3M en Et₂O, 500 μL, 2 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante la noche a rt. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con una disolución acuosa 1N de HCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 70 mg de **racemato** 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1-hidroxietyl]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona (Rendimiento: 26 %). La separación quiral (SFC, Chiralcel OD, 50*266 mm, 360 mL/min, 220 nm, 40 °C, eluyente: de 20 % de MeOH) proporcionó:

20 - 24 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1-hidroxietyl]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona isómero A **71** como un aceite pegajoso marrón.

Rendimiento: 9 %

25 LCMS (ES⁺): 378/380/382 (M+H)⁺, 97,2 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralcel OD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: MeOH/ DEA 100/0,1): RT 4,27 min, 100 % ee.

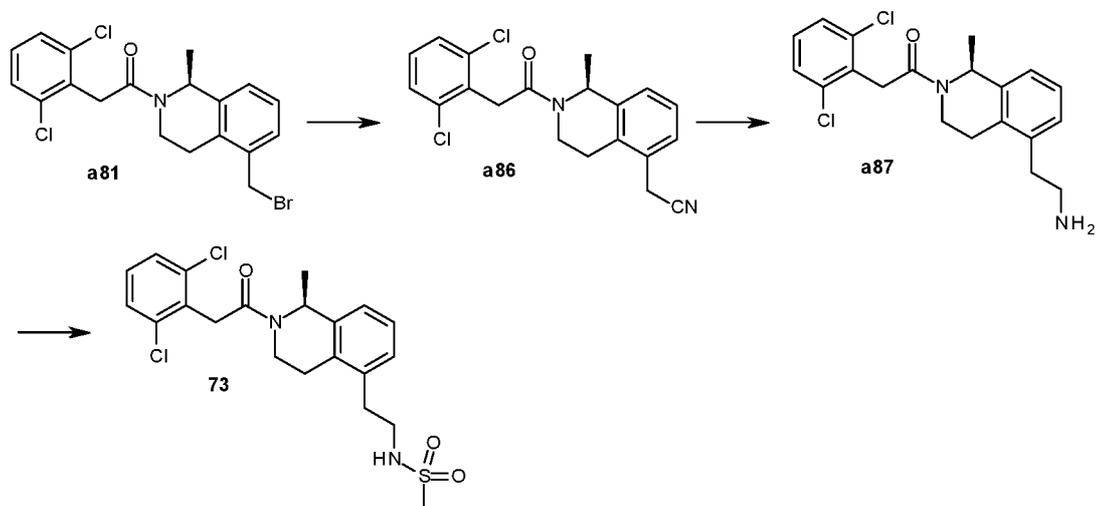
- 33 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1-hidroxietyl]-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona isómero B **72** como un aceite pegajoso marrón.

30 Rendimiento: 12 %

LCMS (ES⁺): 378/380/382 (M+H)⁺, 98 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralcel OD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: MeOH/ DEA 100/0,1): RT 5,44 min, 100 % ee.

C.33. Síntesis de N-(2-((1S)-2-((2,6-diclorofenil)acetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)etil)metanosulfonamida **73**.



C.33.1. Síntesis de ((1S)-2-((2,6-diclorofenil)acetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-5-il)acetonitrilo **a86**.

5 A una disolución de 1-((1S)-5-(bromometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a81** (169 mg, 0,39 mmol) en DMF (3 mL, 38,94 mmol) se agregó cianuro de sodio (21 mg, 0,43 mmol) a rt y la mezcla se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), salmuera (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 120 mg de ((1S)-2-((2,6-diclorofenil)acetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acetonitrilo **a86** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 82 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 373/375/377 (M+H)⁺.

C.33.2. Síntesis de 1-((1S)-5-(2-aminoetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a87**.

15 A una disolución de ((1S)-2-((2,6-diclorofenil)acetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acetonitrilo **a86** (120 mg, 0,32 mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo complejo de borano dimetil sulfuro (disolución 2M en THF, 160 µL, 0,32 mmol) a rt y la mezcla se agitó durante la noche a rt. Después se agregó una cantidad adicional de complejo de borano dimetil sulfuro (disolución 2M en THF, 160 µL, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución 1N de HCl (2 mL) y se agitó durante 2 h a rt, después se neutralizó mediante la adición de una disolución de amoníaco en agua. La mezcla después se extrajo dos veces con DCM (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 120 mg de 1-((1S)-5-(2-aminoetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a87** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 80 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 377/379/381 (M+H)⁺.

25 C.33.3. Síntesis de N-(2-((1S)-2-((2,6-diclorofenil)acetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)etil)metanosulfonamida **73**.

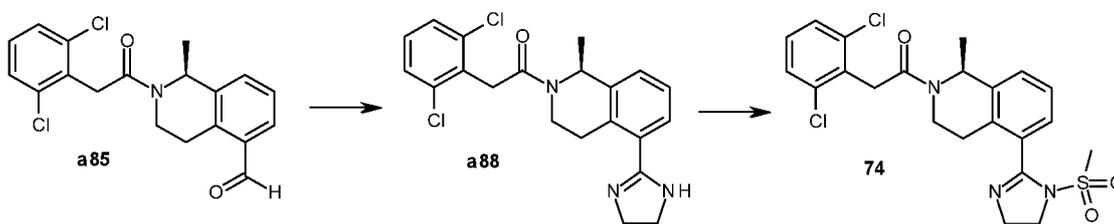
30 A una disolución de 1-((1S)-5-(2-aminoetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a87** (120 mg, 0,25 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TEA (150 µL, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (20 µL, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, se inactivó con una disolución acuosa 1N de HCl (3 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 31 mg de N-(2-((1S)-2-((2,6-diclorofenil)acetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)etil)metanosulfonamida **73** como un sólido.

Rendimiento: 26 %.

LCMS (ES⁺): 455/457/459 (M+H)⁺, 99 % de pureza.

35

C.34. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[1-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **74**.



5 C.34.1. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a88**.

Se disolvió (1S)-2-[(2,6-Diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbaldehído **a85** (50 mg, 0,1380 mmol) en DCM (1 mL) y se agregó etilendiamina (10 μ L, 0,14 mmol) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 2 h, después se enfrió hasta 0 °C y se agregó N-bromosuccinimida (25 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt y se concentró al vacío. El residuo se recogió con MeOH y la disolución resultante se pasó a través de una columna ácida. El producto se eluyó con una disolución metanólica 2N de amoníaco y se concentró al vacío. La tritución en Et₂O proporcionó 40 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a88** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 72 %.

LCMS (ES⁺): 402/404/406 (M+H)⁺, 81 % de pureza.

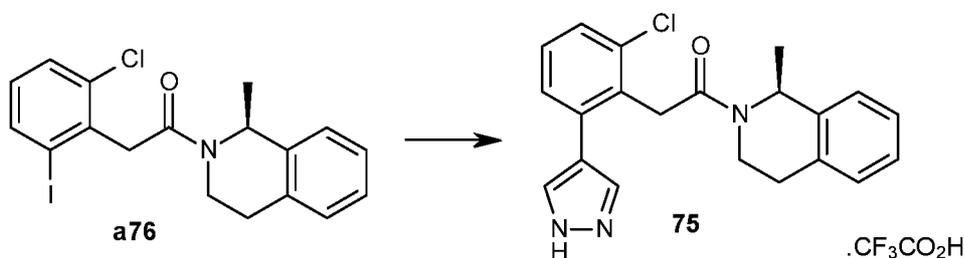
15 C.34.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[1-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1 H-imidazol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **74**.

A una disolución de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a88** (37 mg, 92 μ mol) y TEA (25 μ L, 0,18 mmol) en DCM (5 mL), se agregó cloruro de metanosulfonilo (9 μ L, 0,11 mmol) a 0 °C. Después de 45 min de agitación a rt, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa 1N de HCl (50 mL), después se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y se extrajo tres veces con DCM (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC-MS prep) para proporcionar 32 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[1-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **74** como un sólido blanco.

25 Rendimiento: 72 %.

LCMS (ES⁺): 480/482/484 (M+H)⁺, 92,5 % de pureza.

C.35 Síntesis de trifluoroacetato de 2-[2-cloro-6-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroiso-quinolin-2(1H)-il]etanona **75**.



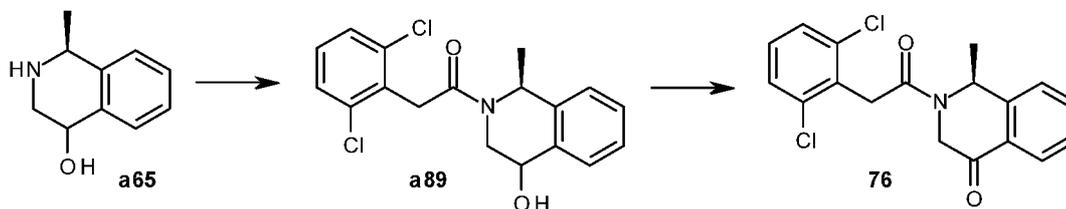
30 Una mezcla de 2-(2-cloro-6-yodofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a76** (20 mg, 47 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,5 mg, 5 μ mol), ácido 1H-pirazol-4-borónico (11 mg, 94 μ mol) y una disolución acuosa 2N saturada de K₂CO₃ (500 μ L) se agitaron en 1,4-dioxano (1 mL) a rt, después a 130 °C durante 50 min con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo ácido, LCMS prep) para proporcionar 15 mg de trifluoroacetato de 2-[2-cloro-6-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **75** como un aceite incoloro.

35

Rendimiento: 65 %.

LCMS (ES⁺): 366/368 (M+H)⁺, 97,1 % de pureza.

C.36 Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona **76**.



C.36.1. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a89**.

- 5 Un compuesto **a89** se puede sintetizar según un método análogo al Método A al usar (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a65** y ácido (2,6-diclorofenil)acético como materiales de partida. Condiciones: DMF, DIPEA (2,5 eq.), rt, durante la noche. Condiciones de purificación: cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS estándar).

Rendimiento: 60 %.

- 10 LCMS (ES⁺): 350/352/354 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

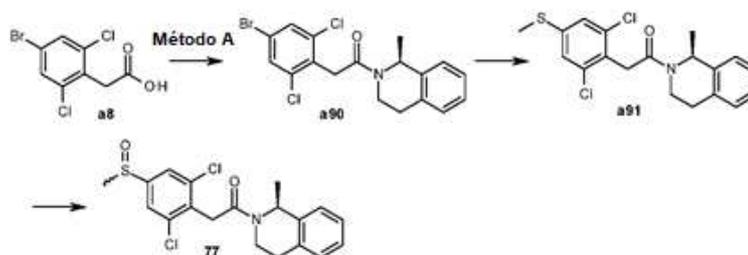
C.36.2. Síntesis de ((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona **76**.

- 15 Se disolvieron 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a89** (30 mg, 86 mmol) y periodinano de Dess-Martin (102 mg, 0,24 mmol) en DCM (7 mL) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 40 h, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 8 mg de ((1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-one **76** como un vidrio sólido blanquecino.

Rendimiento: 28 %.

LCMS (ES⁺): 348/350/352 (M+H)⁺, 92 % de pureza.

C.37. Síntesis de isómero de 2-[2,6-dicloro-4-[metilsulfenil]fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **77**.



- 20 C.37.1. Síntesis de 2-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroiso-quinolin-2(1H)-il]etanona **a90**.

Un compuesto **a90** se puede sintetizar según un método análogo al Método A al usar ácido (4-bromo-2,6-diclorofenil)acético **a8** y (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Condiciones: DCM, TEA (3 eq.), rt, durante la noche. Condiciones de purificación: cromatografía en columna con el uso de MeOH al 0 a 4 % en DCM.

- 25 Rendimiento: 90 %.

LCMS (ES⁺): 412/414/416 (M+H)⁺.

C.37.2. Síntesis de 2-[2,6-dicloro-4-(metilsulfenil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona **a91**.

- 30 Se disolvieron 2-(4-Bromo-2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a90** (400 mg, 0,97 mmol) y metilsulfanilsodio (238 mg, 3,4 mmol) en tolueno (10 mL) a rt. Se agregaron DIPEA (250 mg, 1,94 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (114 mg, 0,19 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (89 mg, 97 mmol) y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 150 °C durante 80 min. La mezcla de reacción se recogió con DCM (25 mL), después se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar MeOH de 0 al 2 % en DCM como para proporcionar 222 mg de 2-[2,6-dicloro-4-(metilsulfenil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a91**.

35

Rendimiento: 60 %.

LCMS (ES⁺):380/382/384 (M+H)⁺.

C.37.3. Síntesis de isómero de 2-{2,6-dicloro-4-[metilsulfinil]fenil}-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **77**.

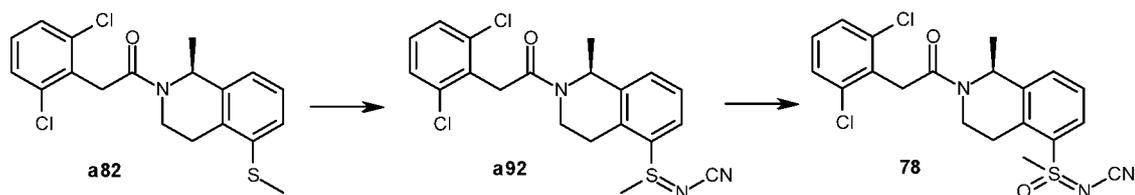
- 5 Se disolvió 2-[2,6-dicloro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **a91** (180 mg, 0,47 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó ácido 3-cloroperoxisbenzoico (53 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después recogió con DCM (25 mL) y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂), al usar de 0 a 4 % de MeOH en DCM como para proporcionar 95 mg del racemato 2-{2,6-dicloro-4-[metilsulfinil]fenil}-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona como una goma amarilla (Rendimiento: 51 %). La separación quiral (SFC, Chiralpak AS, 50*265 mm, 360 mL/min, 220 nm, 40 °C, eluyente: iPrOH al 20 % durante 18 min., después iPrOH al 30 % durante 24 min., después iPrOH al 40 % durante 27 min.), con posterior cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 7 mg del isómero 2-{2,6-dicloro-4-[metilsulfinil]fenil}-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **77** como un sólido blanco.

Rendimiento: 15 %.

LCMS (ES⁺): 396/398/400 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AS-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 13,9 min, (Otro enantiómero a 9,98 min), 100 % ee.

- 20 C.38 Síntesis de [2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N-ciano-S-metilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **78**.



C.38.1. Síntesis de [2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-5-il(metil)-λ⁴-sulfanilideno]cianamida **a92**.

- 25 Se mezclaron 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfanil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **a82** (900 mg, 2,34 mmol), cianamida (130 mg, 3,10 mmol), N-bromosuccinimida (957 mg, 5,32 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (407 mg, 4,5 mmol) en MeOH (20 mL). La mezcla se agitó a rt durante 42 h, después se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar 0 a 5 % de MeOH en DCM como eluyente. La trituración en Et₂O proporcionó 995 mg de [2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il(metil)-λ⁴-sulfanilideno]cianamida **a92** (mezcla de diastereoisómeros) como un sólido blanco.

Rendimiento: 100 %.

LCMS (ES⁺): 420/422/424 (M+H)⁺.

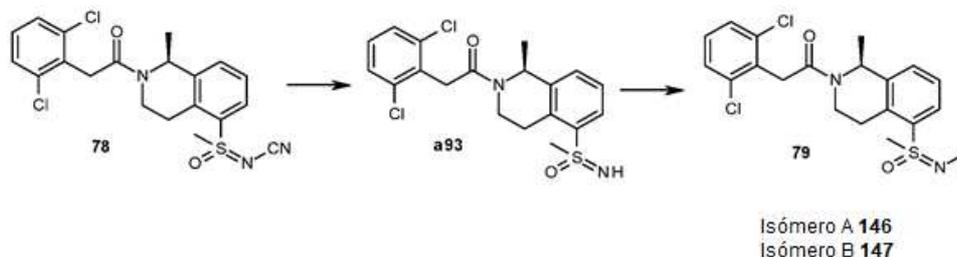
- 35 C.38.2. Síntesis de [2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N-ciano-S-metilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **78**.

- La mezcla de diastereoisómeros [2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il(metil)-λ⁴-sulfanilideno]cianamida **a92** (100 mg, 0,24 mmol), ácido 3-cloroperoxisbenzoico (80 mg, 0,36 mmol) y carbonato de potasio (100 mg, 0,71 mmol) se mezclaron en EtOH (1 mL). La mezcla se agitó a rt durante 48 h, después se diluyó con DCM (150 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna al usar de 0 a 5 % de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 50 mg de [2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N-ciano-S-metilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **78** (mezcla de diastereoisómeros) como un sólido blanco.

- 45 Rendimiento: 48 %.

LC-MS (ES⁺): 436/438/440 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.39 Síntesis de [2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **79** e isómeros **146** y **147**



C.39.1. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(S-metilsulfonimidoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **a93**.

- 5 La mezcla de diastereoisómeros [2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N-ciano-S-metilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **78** (436 mg, 1,00 mmol) se disolvió en una disolución acuosa al 50 % de ácido sulfúrico (4 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, después se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó tres veces con una disolución acuosa 1N de HCl (50 mL). La capa acuosa se basificó con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo tres veces con DCM (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 120 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(S-metilsulfonimidoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **a93** (mezcla de diastereoisómeros) como un sólido blanco.

Rendimiento: 29 %.

LCMS (ES⁺): 411/413/415 (M+H)⁺.

- 15 C.39.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **79**.

- 20 La mezcla de diastereoisómeros 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(S-metil-sulfonimidoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **a93** (55 mg, 0,13 mmol) se disolvió en una mezcla de una disolución acuosa de formaldehído (1,5 mL) y ácido fórmico (0,5 mL). La mezcla se agita a 70 °C durante 8 días, después se diluye con agua y se basifica con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se extrajo con DCM y se eluyó a través de un cartucho SPE y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 60 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **79** (Rendimiento: 12 %, LCMS (ES⁺): 425/427/429 (M+H)⁺).

- 25 La separación quiral (SFC, Chiralpak IC, 78*380 mm, 200 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: de EtOH al 100 %), con posterior cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó:

- 12 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona isómero A **146** como aceite incoloro.

Rendimiento: 21 %.

LCMS (ES⁺): 425/427/429 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

- 30 Análisis quiral (LC, Chiralpak IC, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/ DEA 100/0,1): RT 9,88 min, 100 % ee.

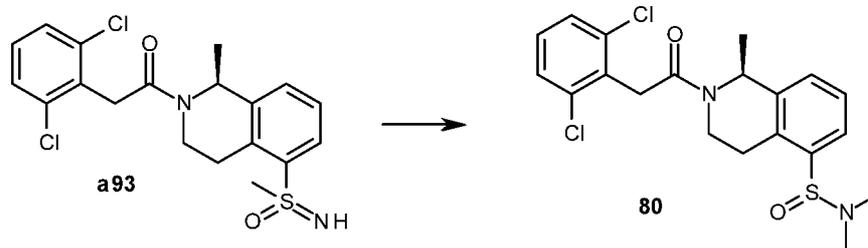
- 7 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona isómero B **147** como un aceite incoloro.

Rendimiento: 12 %.

- 35 LCMS (ES⁺): 425/427/429 (M+H)⁺, 98 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak IC, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/ DEA 100/0,1) RT 13,42 min, 97,8 % ee.

C.40. Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,N,1-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **80**.

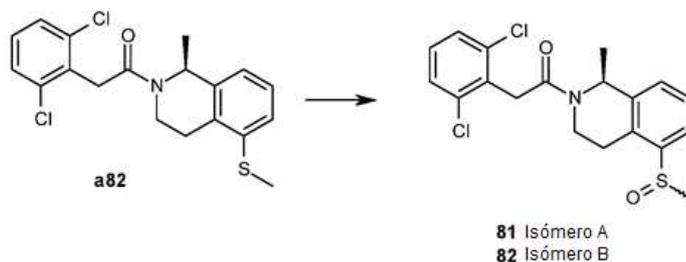


5 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(S-metilsulfonimidoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a93** (45 mg, 0,11 mmol) en ACN (1 mL) a rt. Se agregó yodometano (14 µL, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se inactivó con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 mL) y se extrajo tres veces con DCM (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 5 mg de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,N,1-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **80** como un sólido blanco.

Rendimiento: 10 %.

10 LCMS (ES⁺): 425/427/429 (M+H)⁺, 90 % de pureza.

C.41. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[metilsulfenil]-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona isómeros **81** y **82**.



15 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a82** (90 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de agua y acetona (1:10, 22 mL). Se agregó Oxone® (145 mg, 0,24 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 40 h, después se enfrió hasta rt. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio, una disolución acuosa 1N de HCl, una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) y posterior separación quiral (SFC, Chiralcel OD, 50*266 mm, 360 mL/min, 220 nm, 40 °C, eluyente: iPrOH al 20 %) para proporcionar:

20

- 8 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[metilsulfenil]-3,4-dihidroiso-quinolin-2(1H)-il]etanona isómero A **81** como un sólido beis,

Rendimiento: 8 %.

25 LCMS (ES⁺): 396/398/400 (M+H)⁺, pureza del 99,4 %.

Análisis quiral (LC, Chiralcel OD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: iPrOH/ n-heptano/DEA 50/50/0,1)
RT 7,71 min, 100 % ee.

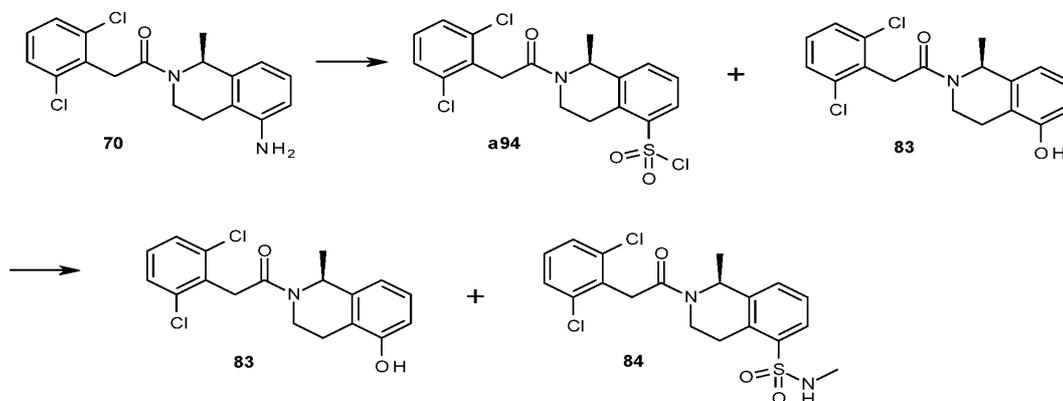
- 8 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[metilsulfenil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona isómero B **82** como un sólido beis.

30 Rendimiento: 8 %.

LCMS (ES⁺): 396/398/400 (M+H)⁺, pureza del 99,5 %.

Análisis quiral (LC, Chiralcel OD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: iPrOH/ n-heptano/DEA 50/50/0,1)
RT 9,45 min, 97 % ee.

C.42. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **83** y (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolina-5-sulfonamida **84**.



C.42.1. Síntesis de cloruro de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonilo **a94**.

- 5 Se preparó la disolución A de la siguiente manera: se agregó cloruro de tionilo (122 μL , 1,69 mmol) a agua (2 mL) a 5 °C y la disolución se agitó durante la noche a rt. Se agregó cloruro de cobre (I) (30 mg, 0,31 mmol) y la agitación se mantuvo a 5 °C.

A una disolución de 1-[(1S)-5-amino-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **70** (107 mg, 0,31 mmol) en HCl al 37 % (2 mL) se agregó una disolución de nitrito de sodio (30 mg, 0,43 mmol) en agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se agregó por goteo a 5 °C a la Disolución A. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, después se extrajo tres veces con DCM (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 170 mg de una mezcla de cloruro de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonilo **a94** (LCMS: 432/434/436 (M+H⁺)) y 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **83** (LCMS: 350/352/354 (M+H⁺)) en una relación 20:80. La mezcla bruta se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

C.42.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **83** y (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **84**.

A una mezcla 20:80 mixture de **a94** y **83** (170 mg) en DCM (5 mL) se agregó una disolución de metilamina en EtOH (33 %, 84 μL , 0,65 mmol) a rt. La mezcla se agitó durante la noche a rt, después se lavó con salmuera y se extrajo tres veces con DCM (10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo ácido, LC-MS prep) y posterior separación quiral (SFC, Chiralpak AS, 50*265 mm, 360 mL/min, 220 nm, 40 °C, eluyente: MeOH al 20 %) para proporcionar:

- 6 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **83** como un sólido rojo
Rendimiento: 5,6 %.

25 - LCMS (ES⁺): 350/352/354 (M+H)⁺, 99 % de pureza.

- Análisis quiral (LC, Chiralpak AS-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/DEA 100/0,1) RT 3,58 min, 97,9 % ee.

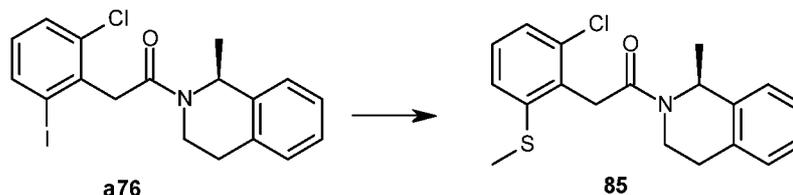
- 4,5 mg de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **84** como un aceite amarillo

30 Rendimiento: 3 %.

LCMS (ES⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, 90 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AS-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/DEA 100/0,1) RT 4,84 min, 100 % ee.

C.43 Síntesis de 2-[2-cloro-6-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroiso-quinolin-2(1H)-il]etanona **85**.

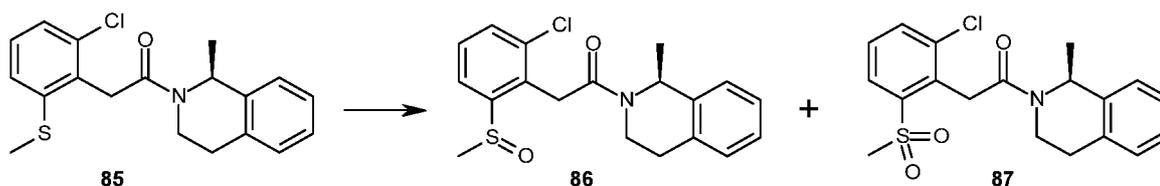


Se disolvieron metóxido de sodio (89 mg, 5,87 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (28 mg, 0,23 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (22 mg, 0,12 mmol), DIPEA (409 μ L, 2,35 mmol) y 2-(2-cloro-6-yodofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroiso-quinolin-2(1H)-il]etanona **a76** (500 mg, 1,17 mmol) en tolueno (8 mL) a rt. La mezcla se agitó a 150 °C durante 15 min con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 630 mg de 2-[2-cloro-6-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **85** bruta que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) de 20 mg de este bruto proporcionó 15 mg de 2-[2-cloro-6-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **85** pura como un aceite beis.

LCMS (ES⁺): 346/348 (M+H)⁺, 97,6 % de pureza.

C.44 Síntesis de 2-[2-cloro-6-(metilsulfonil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroiso-quinolin-2(1H)-il]etanona **86** y 2-[2-cloro-6-(metilsulfonil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **87**.



Se disolvió 2-[2-cloro-6-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **85** (200 mg, 0,58 mmol) en DCM (10 mL) a rt. Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (199 mg, 0,87 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h, después se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar:

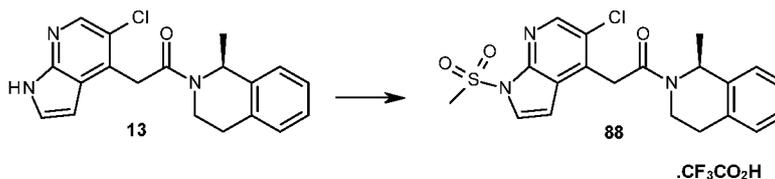
- 115 mg de 2-[2-cloro-6-(metilsulfonil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **86** como un sólido blanquecino. Rendimiento: 55 %.

LCMS (ES⁺): 362/364 (M+H)⁺, 95,3 % de pureza.

- 30 mg de 2-[2-cloro-6-(metilsulfonil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **87** como un sólido blanquecino. Rendimiento: 14 %.

LCMS (ES⁺): 378/380 (M+H)⁺, 89 % de pureza.

C.45 Síntesis de trifluoroacetato de 2-[5-cloro-1-(metilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **88**.



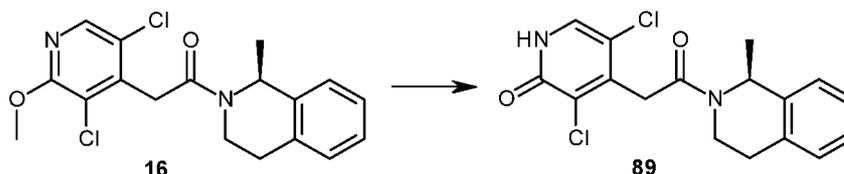
Se disolvió cloruro de metanosulfonilo (3 μ L, 38,95 μ mol) en DCM (1 mL) a rt, después se agregaron DIPEA (10 μ L, 57,51 μ mol) y 2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **13** (13 mg, 38,26 μ mol). La mezcla se agitó a rt durante 280 h, después se inactivó con agua y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, posteriormente modo

ácido, LC-MS prep) para proporcionar 6 mg de trifluoroacetato de 2-[5-cloro-1-(metilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona trifluoroacetato **88** como un aceite marrón.

Rendimiento: 31 %.

LCMS (ES⁺): 418/420 (M+H)⁺, 88,6 % de pureza.

5 C.46 Síntesis de 3,5-dicloro-4-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}piridin-2(1H)-ona **89**.

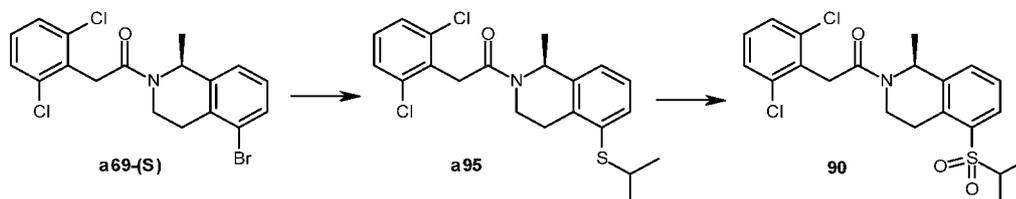


10 Se disolvió 2-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **16** (100 mg, 0,27 mmol) en ACN (10 mL), después se agregaron yoduro de sodio (41 mg, 0,27 mmol) y clorotrimetilsilano (40 µL, 0,27 mmol) a rt. La mezcla se agitó durante la noche a rt. Se agregaron cantidades adicionales de yoduro de sodio (41 mg, 0,27 mmol) y clorotrimetilsilano (40 µL, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 días, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar), después se trituró en Et₂O para proporcionar 83 mg de 3,5-dicloro-4-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}piridin-2(1H)-ona **89** como un sólido beis.

Rendimiento: 85 %.

15 LCMS (ES⁺): 351/353/355 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.47 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(propan-2-ilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **90**.



C.47.1. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(propan-2-ilsulfanil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a95**.

20 Se mezclaron 1-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a69(S)** (200 mg, 0,48 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (22 mg, 24 µmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (28 mg, 50 µmol), DIPEA (169 µL, 0,97 mmol), hidruo de sodio (suspensión al 60 % en aceite, 97 mg, 2,40 mmol) y 2-propanotiol (184 mg, 2,40 mmol) juntos en tolueno (2 mL) a rt. La mezcla se agitó a 150 °C durante 2 h con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, después se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó sucesivamente con agua (50 mL), una disolución acuosa 1N de HCl, una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 200 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(propan-2-ilsulfanil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a95** bruta que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 100 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 394/396/398 (M+H)⁺.

30 La 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(etilsulfanil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a96** se puede sintetizar según el método descrito anteriormente al usar **a69(S)** y etanotiol como materiales de partida. Rendimiento: 100 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 394/396/398 (M+H)⁺.

C.47.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(propan-2-ilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **90**.

35 Se disolvieron 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(propan-2-ilsulfanil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a95** bruta (200 mg, 0,40 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (300 mg, 1 mmol) en cloroformo (5 mL). La mezcla se agitó a rt durante 16 h, se diluyó con DCM (150 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio

(50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 20 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(propan-2-ilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **90** como un sólido blanco.

Rendimiento: 10 %.

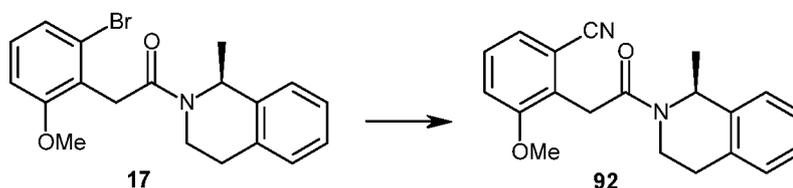
5 LCMS (ES^+): 440/442/444 ($\text{M}+\text{H}^+$), 99,5 % de pureza.

La 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(etilsulfonil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **91** se puede sintetizar según el método descrito anteriormente al usar **a96** como material de partida. La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 120 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(etilsulfonil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **91** como un sólido blanquecino.

10 Rendimiento: 59 %.

LCMS (ES^+): 426/428/430 ($\text{M}+\text{H}^+$), 100 % de pureza.

C.48. Síntesis de 3-metoxi-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo **92**.



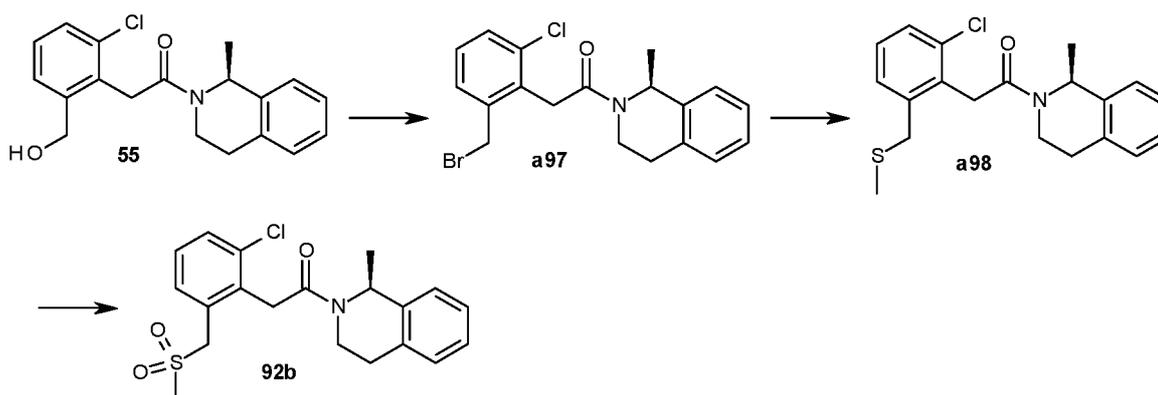
15 En argón, se disolvió 2-(2-bromo-6-metoxifenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **17** (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (5 mL). Se agregaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (31 mg, 27 μmol) y cianuro de zinc (63 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a 150 °C durante 1 h con irradiación de microondas, después se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 28 mg de 3-metoxi-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo **92** como un aceite incoloro.

20

Rendimiento: 32 %.

LCMS (ES^+): 321 ($\text{M}+\text{H}^+$), 95 % de pureza.

C.49. Síntesis de 2-{2-cloro-6-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **92b**.



25

C.49.1. Síntesis de 2-[2-(bromometil)-6-clorofenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-1H-soquinolin-2-il]etanona **a97**.

Se disolvió 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **55** (340 mg, 1,03 mmol) en DCM (20 mL) a rt. Se agregó tribromuro de fósforo (307 mg, 1,13 mmol) por goteo a rt y la mezcla se agitó durante la noche a rt. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 390 mg de 2-[2-(bromometil)-6-clorofenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a97** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Rendimiento: 96 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 392/394/396 (M+H)⁺.

C.49.2. Síntesis de 2-[2-cloro-6-(metilsulfanilmetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a98**.

5 Se disolvió 2-[2-(bromometil)-6-clorofenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a97** (390 mg, 0,99 mmol) en THF (15 mL) a rt. Se agregó trimetóxido de sodio (73 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se recogió con DCM (100 mL) y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 390 mg de 2-[2-cloro-6-(metilsulfanilmetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a98** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 109 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 360/362 (M+H)⁺.

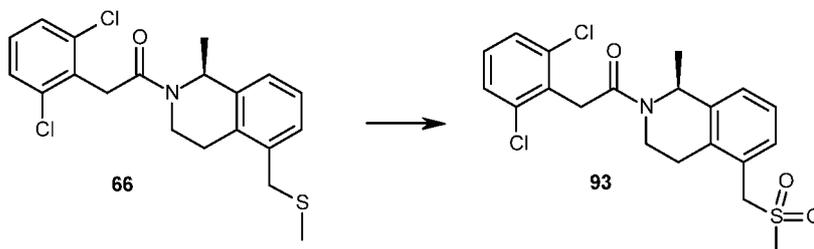
C.49.3. Síntesis de 2-{2-cloro-6-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **92b**.

15 Se disolvió 2-[2-cloro-6-(metilsulfanilmetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a98** (90 mg, 0,25 mmol) en DCM (5 mL) y se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (140 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se recogió con DCM (25 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 23 mg de 2-{2-cloro-6-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **92b** como un sólido blanco.

Rendimiento: 24 %.

20 LCMS (ES⁺): 392/394 (M+H)⁺, 96 % de pureza.

C.50 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(metilsulfonil)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **93**.

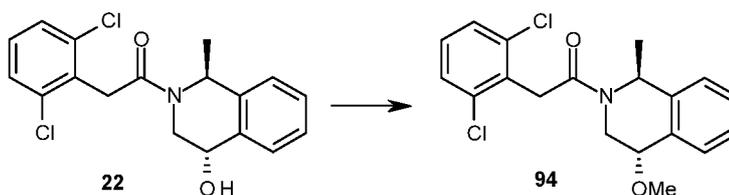


25 A una disolución de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **66** (165 mg, 0,42 mmol) en DCM (5 mL) y ácido cloroperoxibenzoico (400 mg, 1,74 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a rt. La mezcla de reacción se recogió con DCM (100 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y una disolución acuosa 1N de HCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 70 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(metilsulfonil)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **93** como un sólido blanco.

30 Rendimiento: 35 %.

LCMS (ES⁺): 426/428/430 (M+H)⁺, 93 % de pureza.

C.51 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona **94**.



35 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **22** (100 mg, 0,28 mmol) en THF (5 mL) a rt, después se agregó hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 11 mg, 0,28 mmol). La

mezcla se agitó a rt durante 20 min y se agregó yodometano (41 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 69 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-metoxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **94** como un aceite beis.

Rendimiento: 66 %.

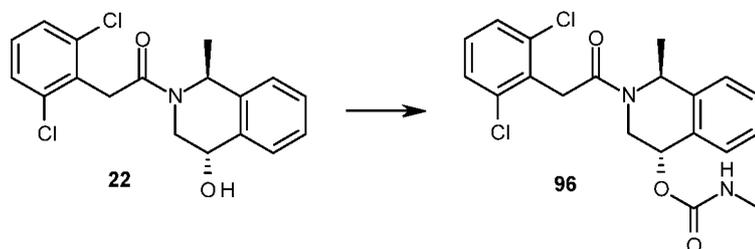
LCMS (ES⁺): 364/366/368 (M+H)⁺, 97,8 % de pureza.

Se pueden sintetizar 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4R)-4-metoxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **95** según el método descrito anteriormente al usar 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **20** como material de partida. La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) proporcionó 26 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4R)-4-metoxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **95** como un aceite incoloro.

Rendimiento: 25 %.

LCMS (ES⁺): 364/ 366/ 368 (M+H)⁺, 94 % de pureza.

15 C.52 Síntesis de metilcarbamato de (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-4-ilo **96**.

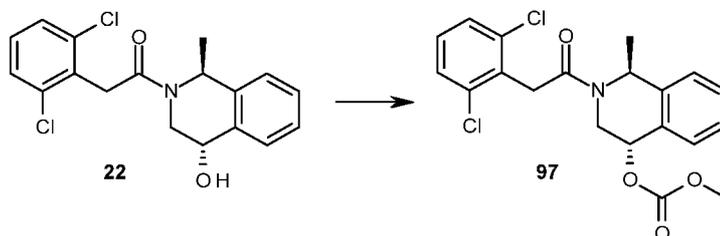


Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **22** (100 mg, 0,28 mmol) en THF (5 mL) a rt, después se agregó hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 11 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 20 min y se agregó (metilimino)(oxo)metano (18 mg, 0,31 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 64 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 54 mg de metilcarbamato de (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo **96** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 47 %.

25 LCMS (ES⁺): 407/409/411 (M+H)⁺, 95 % de pureza.

C.53. Síntesis de metilcarbonato (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-ilo **97**.

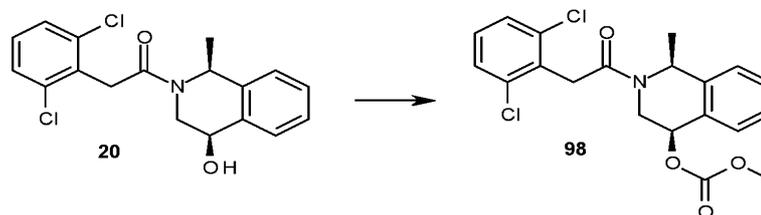


Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **22** (100 mg, 0,28 mmol) en DCM (5 mL) a rt, después se agregaron DIPEA (61 μL, 0,60 mmol) y cloroformiato de metilo (23 μL, 0,91 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 10 días. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 11 mg de metilcarbonato de (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo **97** como un aceite incoloro.

35 Rendimiento: 9 %.

LCMS (ES⁺): 408/410/412 (M+H)⁺, 96 % de pureza.

C.54. Síntesis de metilcarbonato de (1S,4R)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-quinolin-4-ilo **98**.

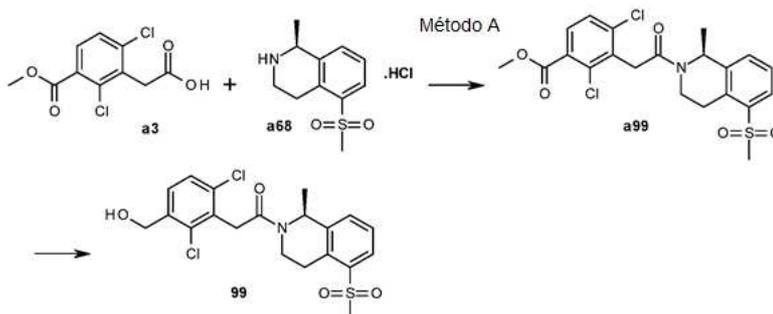


5 Se disolvió 2-[(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **20** (100 mg, 0,28 mmol) en THF (5 mL) a rt, después se agregó hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 25 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 20 min y se agregó cloroformiato de metilo (33 μ L, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 64 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 27 mg de metilcarbonato de (1S,4R)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo **98** como un aceite incoloro.

Rendimiento: 23 %.

LCMS (ES⁺): 408/410/412 (M+H)⁺, 93 % de pureza.

C.55 Síntesis de 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-5-(metil-sulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **99**.



15 C.55.1. Síntesis de 2-[2,6-dicloro-3-{2-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoato de metilo **a99**.

20 El compuesto **a99** se puede sintetizar según un método análogo al Método A al usar ácido [2,6-dicloro-3-(metoxicarbonil)fenil]acético **a3** y hidrocloreuro de (1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a68**. Condiciones: DCM, DIPEA (2,5 eq.), rt, durante la noche. Condiciones de purificación: cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar).

Rendimiento: 84 %.

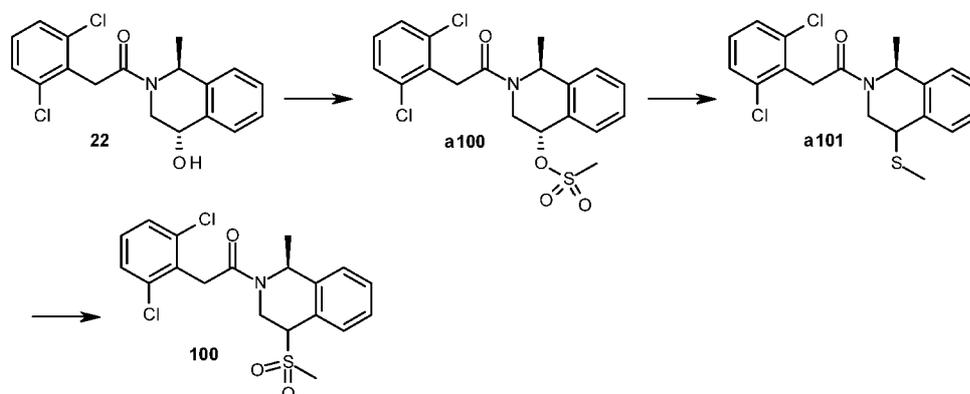
LCMS (ES⁺): 470/472/474 (M+H)⁺, 95,3 % de pureza.

25 C.55.2. Síntesis de 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-5-(metil-sulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **99**.

30 Se disolvió 2,4-dicloro-3-{2-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzoato de metilo **a99** (200 mg, 0,42 mmol) en THF (10 mL) a rt, después se agregó LiBH₄ (34 mg, 1,58 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa 1N de HCl, después se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 163 mg de 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **99** como un aceite incoloro.

Rendimiento: 86 %.

LC-MS (ES⁺): 442/444/446 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.56 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **100**.C.56.1. Síntesis de metanosulfonato de (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-ilo **a100**.

5 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **22** (200 mg, 0,57 mmol) en DCM (5 mL) a rt, después se agregaron DIPEA (152 μ L, 0,86 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (47 μ L, 0,60 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 244 mg de metanosulfonato de (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo **a100** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 100 % (bruto).

C.56.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(metilsulfanil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **a101**.

15 Se disolvió metanosulfonato de (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo **a100** (244 mg, 0,57 mmol) en DMF (15 mL) a rt y se agregó tiometóxido de sodio (126 mg, 1,71 mmol). La mezcla se agitó a 65 $^\circ\text{C}$ durante 96 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 240 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(metilsulfanil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **a101** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 110 % (bruto).

LCMS (ES^+): 380/382/384 ($\text{M}+\text{H}^+$).

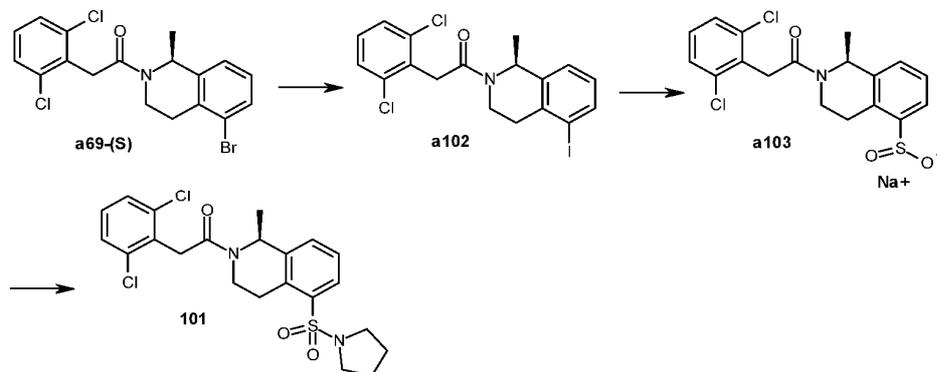
20 C.56.3. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **100**.

25 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(metilsulfanil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **a101** (0,5706 mmol) en DCM (30 mL) a rt y se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (256 mg, 1,14 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa 2N de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) y posteriormente una segunda cromatografía en fase inversa (modo ácido, LCMS prep) para proporcionar 11 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **100** como un aceite beis. Rendimiento: 5 % (3 etapas).

LCMS (ES^+): 412/414/416 ($\text{M}+\text{H}^+$), 91 % de pureza.

30

C.57. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **101**.



C.57.1. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-yodo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona **a102**.

5 En atmósfera inerte, se disolvió 1-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)jetanona **a69-(S)** (1,50 g, 3,63 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), después se agregaron yoduro de sodio (2,18 g, 14,5 mmol), yoduro de cobre (138 mg, 0,72 mmol) y N,N'-dimetilenodiamina (158 μ L, 1,45 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL), después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl (50 mL), una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,3 g de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-yodo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **a102** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 78 %.

LCMS (ES⁺): 460/462/464 (M+H)⁺.

C.57.2. Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonato de sodio **a103**.

15 En argón, se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-yodo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **a102** (200 mg, 0,43 mmol) en dimetilsulfóxido (3 mL). Se agregaron metabisulfito de sodio (169 mg, 0,87 mmol), formiato de sodio (66 mg, 0,95 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (101 mg, 87 mmol), 1,10-fenantrolina (24 mg, 0,13 mmol). Se retiró el oxígeno del tubo Schlenck al usar una secuencia de vacío/argón tres veces. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt para proporcionar (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonato de sodio **a103** como una disolución en dimetilsulfóxido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ES⁺): 398/400/402 (M+H)⁺.

C.57.3. Método D. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **101**.

25 A una disolución de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonato de sodio **a103** (100 mg, 0,24 mmol) en dimetilsulfóxido (1 mL) se agregaron THF (3 mL) y pirrolidina (40 μ L, 0,48 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó N-bromosuccinimida (87 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 26 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **101** como un aceite amarillo. Rendimiento: 23 %.

LCMS (ES⁺): 467/469/471 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Los compuestos **102**, **103**, **104**, **105**, **106** y **107** se pueden sintetizar según un método análogo al Método D.

(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N-etil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **102**.

35 La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 36 mg de compuesto **102** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 34 %.

LCMS (ES⁺): 441/443/445 (M+H)⁺, 92,9 % de pureza.

(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **103**.

La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 26 mg de compuesto **103** como un aceite amarillo. Rendimiento: 24 %. LCMS (ES⁺): 455/457/459 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **104**.

5 La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 25 mg de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **104** como un aceite anaranjado. Rendimiento: 21 %.

LCMS (ES⁺): 495/497/499 (M+H)⁺, 94,3 % de pureza.

(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **105**.

10 La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 8 mg de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **105** como un aceite anaranjado. Rendimiento: 7 %.

LCMS (ES⁺): 480/482/484 (M+H)⁺, 81,2 % de pureza.

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **106**.

15 La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 30 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **106** como un aceite anaranjado.

Rendimiento: 41 %.

LCMS (ES⁺): 503/505/507 (M+H)⁺, 86,7 % de pureza.

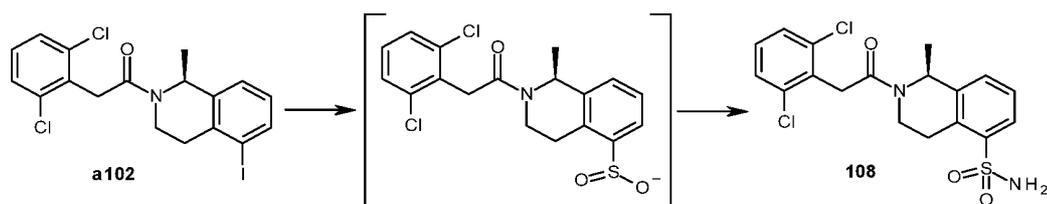
(1S)-N-(cianometil)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **107**.

20 La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 8 mg de (1S)-N-(cianometil)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **107** como un aceite anaranjado.

Rendimiento: 12 %.

LCMS (ES⁺): 452/454/456 (M+H)⁺, 98,9 % de pureza.

25 C.58. Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **108**.

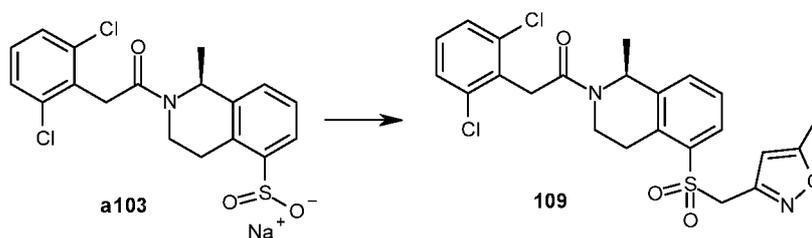


30 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-yodo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a102** (500 mg, 1,08 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL). Se agregaron metabisulfito de sodio (421 mg, 2,18 mmol), formiato de sodio (166 mg, 2,40 mmol), acetato de paladio (25 mg, 0,10 mmol) y 1,10-fenantrolina (59 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con THF (5 mL) y se saturó con gas amoníaco. Se agregó cuidadosamente por goteo *N*-bromosuccinimida (1,36 g, 7,55 mmol) en disolución en THF (10 mL). La mezcla se agitó a rt durante 64 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl (50 mL), una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y salmuera (50 mL).
35 La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna SFC (columna de 2-etilpiridina) al usar MeOH al 20 % para proporcionar 350 mg de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1 metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida **108** como un sólido blanco.

Rendimiento: 67 %.

LCMS (ES⁺): 413/415/417 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

C.59 Método E. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[[5-metil-1,2-oxazol-3-il]metil]sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **109**.



5 A una disolución de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfinato de sodio **a103** (100 mg, 0,24 mmol) en dimetilsulfóxido (1 mL) se agregó (bromometil)-5-metiloxazol (84 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se vertió en EtOAc, se sonicó y se agitó. El precipitado se retiró por filtración, se enjuagó dos veces con EtOAc, después el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo ácido, LCMS prep, después en modo básico, LCMS prep) para proporcionar 30 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[[5-metil-1,2-oxazol-3-il]metil]sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **109** como un aceite anaranjado.

Rendimiento: 25 %.

LCMS (ES⁺): 493/495/497 (M+H)⁺, 95,3 % de pureza.

Los compuestos **110** y **111** se pueden sintetizar según un método análogo al Método E.

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(piridin-3-ilmetil)sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **110**.

15 La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 10 mg de compuesto **110** como un aceite anaranjado.

Rendimiento: 8 %.

LCMS (ES⁺): 389/391/393 (M+H)⁺, 90,8 % de pureza.

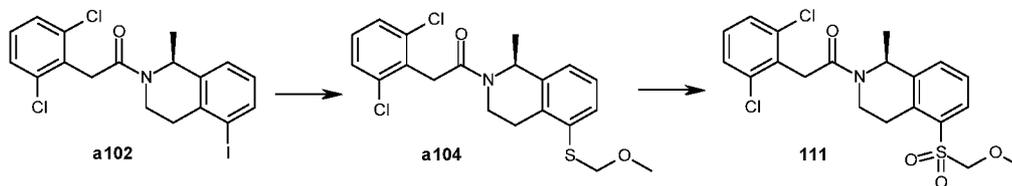
2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **111**.

20 La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 30 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **111** como un aceite anaranjado.

Rendimiento: 30 %.

LCMS (ES⁺): 496/498/500 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

25 C.60 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(metoximetil)sulfonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **112**.



C.60.1. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(metoximetil)sulfonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a104**.

30 Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-yodo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a102** (100 mg, 0,21 mmol) en DMF (5 mL). Se agregaron yoduro de cobre (4 mg, 20 μmol), azufre (21 mg, 0,65 mmol) y carbonato de potasio (60 mg, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se diluyó con Et₂O (100 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl (50 mL), una disolución acuosa 1N de NaOH (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (10 mL) y se agregó borohidruro de sodio (50 mg, 1,31 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se agregó 2-bromometilmetiléter (212 μL, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL), después se lavó con agua (50

mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(metoximetil)sulfanil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a104** bruta que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ES⁺): 424/426/428 (M+H)⁺.

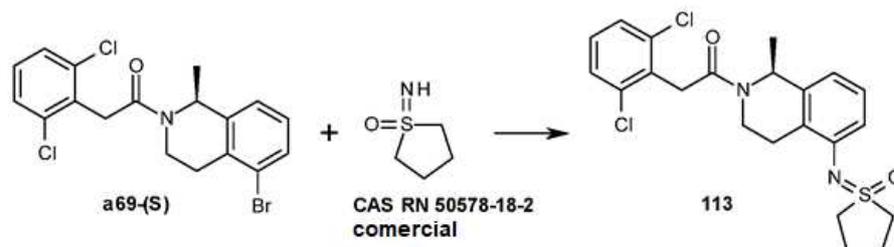
5 C.60.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(metoximetil)sulfonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **112**.

Se disolvió 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(metoximetil)sulfanil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a104** bruta (100 mg, 0,25 mmol) en DCM (5 mL) y se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (140 mg, 0,50 mmol) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción después se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 15 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(metoximetil)sulfonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **112** como un sólido blanco.

Rendimiento: 14 % (2 etapas).

LCMS (ES⁺): 442/444/446 (M+H)⁺, 96,5 % de pureza.

15 C.61. Método F. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(1-oxidotetrahydro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **113**.



Se mezclaron 1-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a69-(S)** (100 mg, 0,24 mmol), carbonato de cesio (118 mg, 0,36 mmol), acetato de paladio(II) (5,5 mg, 24 μmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (23 mg, 40 μmol), 1-óxido de 1-iminotiolano (comercial, 36 mg, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 110 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl (20 mL) y una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 10 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(1-oxidotetrahydro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **113** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 9 %.

LCMS (ES⁺): 451/453/455 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Los siguientes compuestos se sintetizaron según un método análogo al Método F. Cuando están disponibles comercialmente, los materiales de partida se identifican mediante sus números en el Registro CAS.

N.º	Material de partida	Catalizador/ disolvente, T °C	Tiempo de reacción	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
148	a69-(S) y (dimetanosulfonilideno) amina (RN 1520-31-6)	Pd ₂ (dba) ₃ , Tolueno, 110 °C	Durante noche	NP al usar MeOH al 1,88 % (+ NH ₄ OH al 0,2 %) en DCM	88
149	a102 y 1,4-oxatiano sulfoximina (RN 708257-15-2)	Pd(OAc) ₂ , Tolueno, 110 °C	48 h	RP básico-LCMS	49
150	a125 y (dimetanosulfonilideno)amina (RN 1520-31-6)	Pd ₂ (dba) ₃ , Tolueno, 110 °C	Durante noche	RP básico (LC estándar)	34

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[[dimetil(oxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **148**

LC-MS (ES⁺): 425/427/429 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido blanco.

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(4-oxido-1,4 λ^4 -oxatian-4-ilideno)aminol-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **149**

LC-MS (ES⁺): 467/469/471 (M+H)⁺, 98,5 % de pureza.

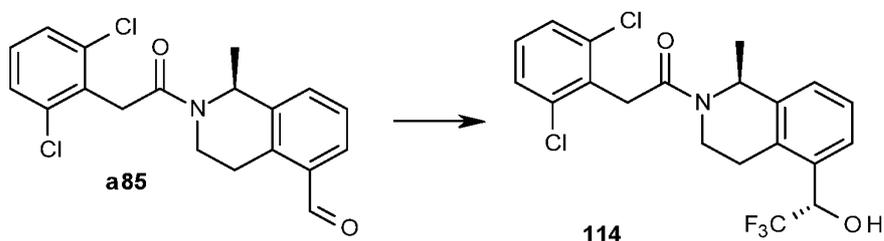
5 Aspecto: sólido blanco.

3-cloro-2-{2-r(1S)-5-[[dimetil(oxido)- λ^6 -sulfanilidenolaminol-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo **150**

LCMS (ES⁺): 416/4181 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Aspecto: sólido beis.

10 C.62. Método G. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **114**.



15 A una disolución de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-5-carbaldehído **a85** (100 mg, 0,28 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron K₂CO₃ (10 mg, 72 mmol), fluoruro de cesio (100 mg, 0,64 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (100 μ L, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C, después se agregaron fluoruro de cesio (100 mg, 0,64 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (100 μ L, 0,7 mmol) nuevamente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75 °C, después se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl y agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 25 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **114** como un sólido amarillo.

20 Rendimiento: 21 %

LCMS (ES⁺): 432/434/436 (M+H)⁺, 94,8 % de pureza.

Los compuestos **115**, **116** y **117** se podrían sintetizar según un método análogo al Método G.

2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]etanona **115**.

25 La resolución quiral (SFC, Chiralpak AD, 50*216 mm, 360 mL/min, 220 nm, 40 °C, eluyente: MeOH al 20 %) del racemato 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona proporcionó 14 mg de 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **115** como un sólido.

Rendimiento: 33 %.

30 LCMS (ES⁺): 433/435/437 (M+H)⁺, 98,8 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralpak AD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1): RT 3,86 min (otro enantiómero a 5,08 min), 99,8 % ee.

3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo **116** y 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo **117**.

35 La resolución quiral (SFC, Chiralcel OD, 50*266 mm, 360 mL/min, 220 nm, 40 °C, eluyente: MeOH al 20 %) del racemato 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-[(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxoetil}benzonitrilo proporcionó:

- 23 mg de 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo **116** como un aceite pegajoso.

Rendimiento: 50 %.

LCMS (ES⁺): 423/425/427 (M+H)⁺, 98,8 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralcel OD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1):

RT 4,08 min, 100 % ee.

- 5 - 23 mg de 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,4-dihidroiso-quinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzotrilo **117** como un sólido.

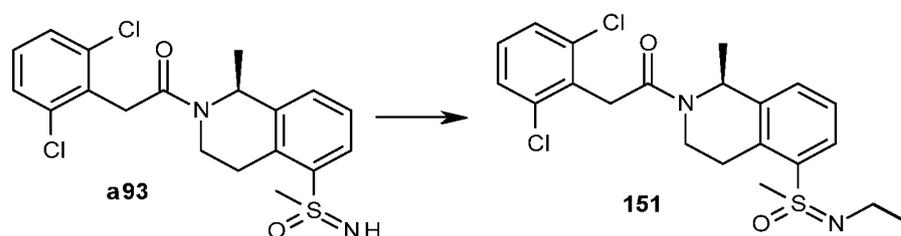
Rendimiento: 50 %.

LCMS (ES⁺): 423/425/427 (M+H)⁺, 84,7 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Chiralcel OD-H, 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1):

- 10 RT 5,84 min, 99,3 % ee.

C.63. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N-etil-S-metilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **151**.

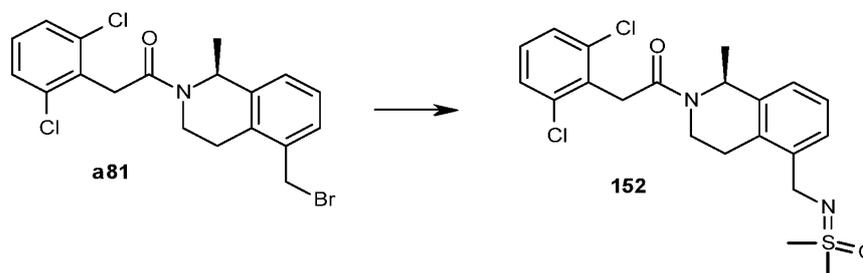


- 15 Se agregan K₂CO₃ (51 mg, 0,36 mmol) y yodometano (12 µL, 0,14 mmol) a una disolución de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(S-metilsulfonimidoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **a93** (50 mg, 0,12 mmol) en ACN (2 mL) a rt. La mezcla se agitó con irradiación de microondas a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se recogió con DCM (25 mL), después se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 17 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N-etil-S-metilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **151**.

Rendimiento: 32 %.

LCMS (ES⁺): 439/441/443 (M+H)⁺.

C.64 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-({[dimetil(oxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino}metil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **152**.

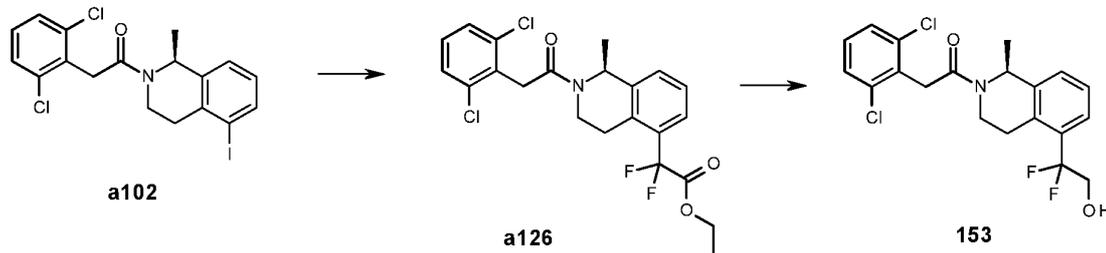


- 25 A una disolución de 1-[(1S)-5-(bromometil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a81** (100 mg, 0,23) en DMF (2 mL) se agregó (dimetanosulfonilideno)amina (23 mg, 0,232 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 14 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-({[dimetil(oxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino}metil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **152** como un aceite pegajoso.

Rendimiento: 13 %.

LCMS (ES⁺): 439/441/443 (M+H)⁺, 91 % de pureza.

C.65 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **153**.



C.65.1. Síntesis de 2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacetato de etilo **a126**.

Se mezclaron 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-yodo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona **a102** (1,38 g, 3,00 mmol), bromodifluoroacetato de etilo (746 mg, 3,6 mmol), cobre (381 mg, 6,00 mmol) en DMSO desgasificado (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h, después se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,37 g de 2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacetato de etilo **a126** bruto.

Rendimiento: 100 % (bruto).

LCMS (ES⁺): 456/458/460 (M+H)⁺.

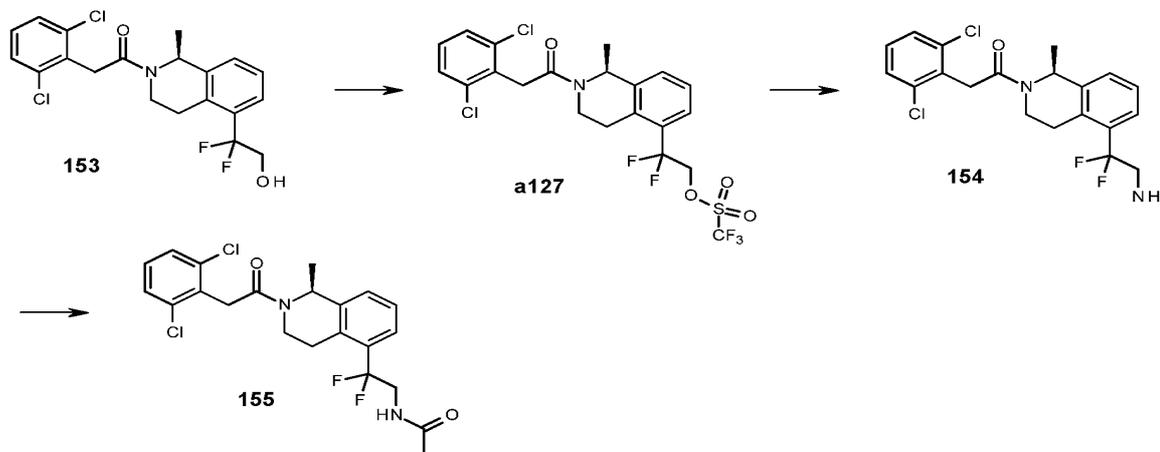
C.65.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **153**.

Se mezclan 2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacetato **a126** (456 mg, 1,0 mmol) y borohidruro de sodio (76 mg, 2,0 mmol) en MeOH (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h, después se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 380 mg de 2-(2,6 diclorofenil)-1-[(1S)-5-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona **153** como un sólido blanco.

Rendimiento: 92 %.

LCMS (ES⁺): 414/416/418 (M+H)⁺, 91,5 % de pureza.

C.66. Síntesis de 1-[(1S)-5-(2-amino-1,1-difluoroetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)jetanona **154** y N-(2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoroetil)acetamida **155**.



C.66.1. Síntesis de trifluorometanosulfonato de [2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroetil] **a127**.

En atmósfera inerte, se mezclan 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona **153** (260 mg, 0,63 mmol), anhídrido trifluorometanosulfónico (110 μ L, 0,69 mmol) y trietilamina (270 μ L, 1,88 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 15 h, después se diluyó con DCM

(50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 343 mg de trifluorometanosulfonato de [2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2 difluoroetil] **a127**.

Rendimiento: 100 % (bruto).

5 LCMS (ES⁺): 546/548/550 (M+H)⁺.

C.66.2. Síntesis de 1-[(1S)-5-(2-amino-1,1-difluoroetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **154**.

Una disolución de trifluorometanosulfonato de [2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroetil] **a127** (200 mg, 0,36 mmol) en DMF (3 mL) se saturó con amoníaco. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo ácido, LCMS prep) para proporcionar 151 mg de 1-[(1S)-5-(2-amino-1,1-difluoroetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **154** como una goma amarilla.

Rendimiento: 100 %.

15 LCMS (ES⁺)::413/415/417 (M+H)⁺, 98 % de pureza.

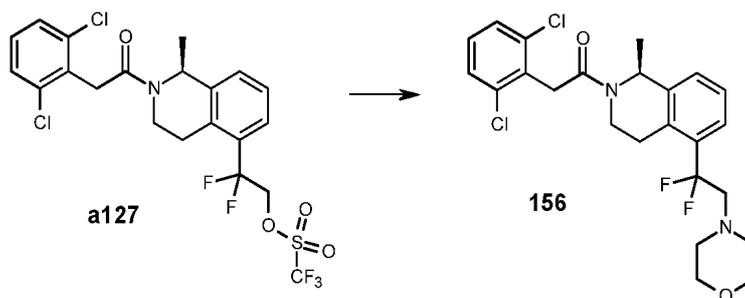
C.66.3. Síntesis de N-(2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoroetil)acetamida **155**.

Se mezclaron 1-[(1S)-5-(2-amino-1,1-difluoroetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **154** (100 mg, 0,24 mmol), trietilamina (100 µL, 0,7 mmol) y cloruro de acetilo (40 µL, 0,6 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h, después se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo ácido, LCMS prep) para proporcionar 9 mg de N-(2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoroetil)acetamida **155** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 8 %.

25 LCMS (ES⁺): 455/457/459 (M+H)⁺, 92 % de pureza.

C.67. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1,1-difluoro-2-(morfolin-4-il)etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **156**.

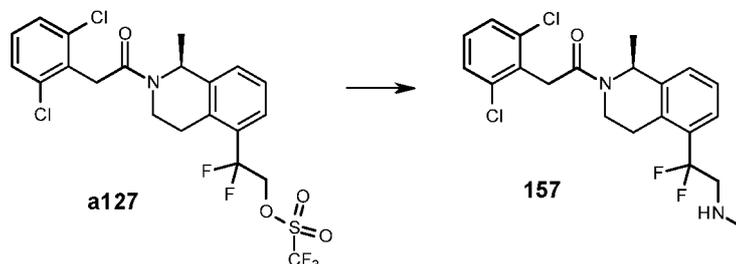


Se diluyó trifluorometanosulfonato de [2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoro-etilo] **a127** (25 mg, 0,05 mmol) con morfolina (500 µL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h, después se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 10 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1,1-difluoro-2-(morfolin-4-il)etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **156** como un sólido blanquecino.

35 Rendimiento: 45 %.

LCMS (ES⁺): 483/485/487 (M+H)⁺, 97 % de pureza.

C.68 Síntesis de 2-((2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1,1-difluoro-2-(metilamino)etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **157**.

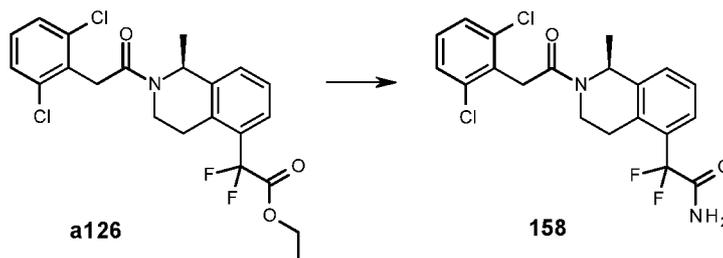


5 Se diluyó trifluorometanosulfonato de [2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroetilo] **a127** (55 mg, 0,10 mmol) con una disolución de metilamina al 33 % en peso en EtOH (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo ácido, después modo básico, LCMS prep) para proporcionar 7 mg de 2-((2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1,1-difluoro-2-(metilamino)etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **157** como una goma incolora.

10 Rendimiento: 17 %.

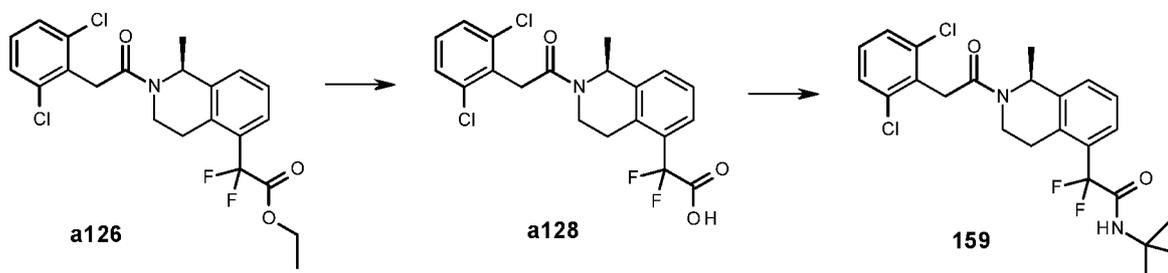
LCMS (ES⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, 99 % de pureza.

C.69 Síntesis de 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacetamida **158**.



15 Se diluyó 2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacetato de etilo **a126** (600 mg, 1,32 mmol) con una disolución metanólica saturada de amoníaco (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 h en un autoclave sellado, después se concentró a presión reducida para proporcionar 562 mg de 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacetamida **158** como un sólido amarillo. Rendimiento: 100 %.

20 C.70 LCMS (ES⁺): 427/429/431 (M+H)⁺, 94 % de pureza. Síntesis de 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoro-N-(1-metilciclopropil)acetamida **159**.



C.70.1. Síntesis de ácido 2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacético **a128**.

25 A una disolución de 2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacetato de etilo **a126** (1,93 g, 4,23 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (5 mL) se agregó KOH (240 mg, 4,28 mmol) a rt. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, se inactivó con una disolución acuosa 5N de HCl (5 mL), se agitó a rt durante 1 h. Se retiró el EtOH a presión reducida, después la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 564 mg de ácido 2-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-

metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacético **a128**.

Rendimiento: 31 %.

LCMS (ES⁺): 428/430/432 (M+H)⁺.

5 C.70.2. Síntesis de 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoroN-(1-metilciclopropil)acetamida **159**.

10 A una disolución de ácido 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacético **a128** (280 mg, 0,65 mmol) y hidrocloreuro de 1-metilciclopropanamina (75 mg, 0,66 mmol) en DMF (4 mL) se agregó BOP (325 mg, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Después, se agregó DIPEA (0,5 mL, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se agregó DIPEA (0,5 mL, 3 mmol) nuevamente a la mezcla de reacción que se agitó a 90 °C durante 2 días. La mezcla de reacción después se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó sucesivamente con agua (100 mL), una disolución acuosa 1N de HCl (100 mL), salmuera (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 35 mg de 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoro-N-(1-metilciclopropil)acetamida **159** como un sólido.

Rendimiento: 11 %.

LCMS (ES⁺): 481/483/485 (M+H)⁺, 95 % de pureza.

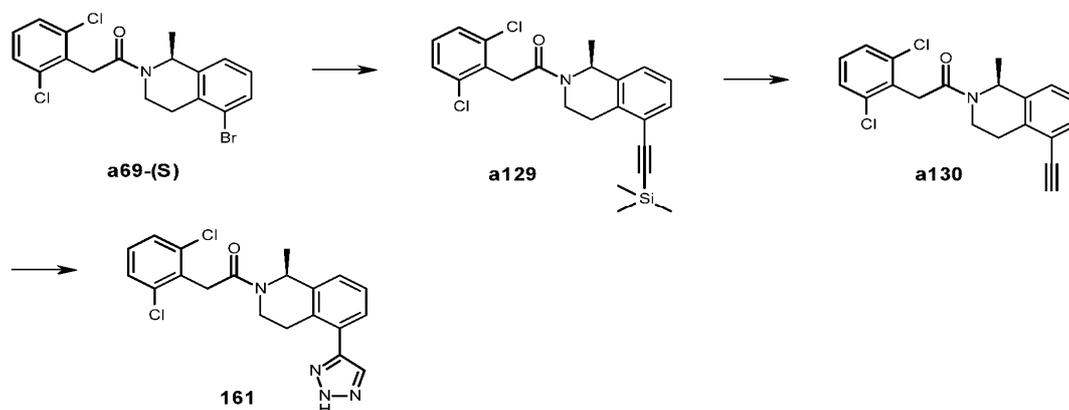
20 Se puede sintetizar 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoro-N-(3-metiloxetan-3-il)acetamida **160** según un método análogo al método descrito anteriormente al usar ácido 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacético **a128** y hidrocloreuro de 3-metiloxetan-3-amina.

Rendimiento: 10 %.

LCMS (ES⁺): 497/499/501 (M+H)⁺, 80 % de pureza.

Aspecto: sólido

25 C.71. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona **161**.



C.71.1. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2-trimetilsililetinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a129**.

30 A 1-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona **a69-(S)** (1 g, 2,42 mmol) en trietilamina (10 mL, 70,98 mmol) se agregó trimetilsililetineno (0,52 mL, 3,63 mmol), yoduro de cobre (46 mg, 0,24 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,14 g, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a reflujo, después se inactivó con agua (50 mL). La mezcla residual se extrajo tres veces con DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 723 mg de ácido 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2-trimetilsililetinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a129** como un aceite anaranjado.

35 Rendimiento: 69 %.

LCMS (ES⁺): 430/432/434 (M+H)⁺.

C.71.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-etinil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona **a130**.

A una disolución de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2-trimetilsiletinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona **a129** (723 mg, 1,68 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó K₂CO₃ (0,46 g, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, después se inactivó con una disolución acuosa 1N de HCl (20 mL). La mezcla residual se extrajo tres veces con DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó, se filtró a través de una almohadilla de sílice y se eluyó con DCM para proporcionar 478 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-etinil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona **a130** como un sólido beis.

Rendimiento: 79 %.

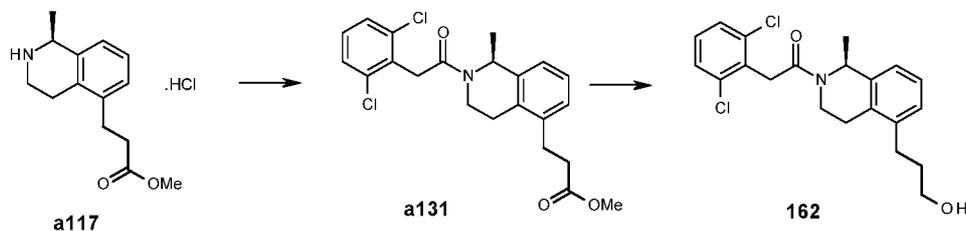
10 LCMS (ES⁺): 358/360/362 (M+H)⁺.

C.71.3. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **161**.

A una disolución de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-etinil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona **a130** (200 mg, 0,56 mmol) en DMF (2 mL) se agregó azida de sodio (0,11 g, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 5 h con irradiación de microondas, después se inactivó con agua (20 mL). La mezcla residual se extrajo tres veces con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 25 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **161** como un sólido blanco.

Rendimiento: 11 %.

20 LCMS (ES⁺): 401/403/405 (M+H)⁺, 99 % de pureza.

C.72 Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(3-hidroxiopropil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **162**.C.72.1. Síntesis de 3-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]propanoato de metilo **a131**.

A una disolución de hidrocloreto de 3-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propanoato de metilo **a117** (820 mg, 1,82 mmol) y ácido 2,6-diclorofenilacético (390 mg, 1,86 mmol) en ACN (10 mL) se agregaron hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (420 mg, 2,19 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (115 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a rt, después se agregó 4-metilmorfolina (0,6 mL, 5 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, después se concentró al vacío. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo tres veces con EtOAc (3*100 mL). La capa orgánica se lavó dos veces con una disolución acuosa 1N de HCl y con agua (250 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 195 mg de 3-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]propanoato de metilo **a131**.

Rendimiento: 25 %

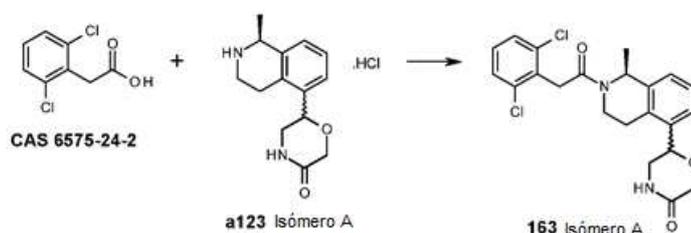
LCMS (ES⁺): 420/422/424 (M+H)⁺.

C.72.2. Síntesis de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(3-hidroxiopropil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **162**.

A una disolución de 3-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]propanoato de metilo **a131** (33 mg, 78 mmol) en THF (2 mL) se agregó borohidruro de litio (10 mg, 0,43 mmol) en porciones a rt. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt, después se inactivó con agua (1 mL) y se agitó a rt durante 1 h. Se agregó DCM (10 mL) y, después de 30 min de agitación, la mezcla se pasó a través de una columna SPE. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 1,2 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(3-hidroxiopropil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona **162** como un sólido.

Rendimiento: 4 %

LCMS (ES⁺): 392/394/396 (M+H)⁺.

C.73 Síntesis de 6-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]morfolin-3-ona isómero A **163**.

Se agregó 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropanilamina (111 mg, 0,8 mmol) a una disolución de ácido 2,6-diclorofenilacético (150 mg, 0,72 mmol) en DCM (2 mL). Esta disolución se agitó a rt durante 15 min, después se agregó a una disolución de hidrocloreto de 6-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il]morfolin-3-ona isómero A **a123** (150 mg, 0,53 mmol) y trietilamina (224 μ L, 1,59 mmol) en DCM (2 mL) a rt. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc con (50 mL). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl (2*20 mL) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2*20 mL), después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante trituración en Et₂O (5 mL) y proporcionó 80 mg de 6-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]morfolin-3-ona isómero A **163** como un sólido blanco.

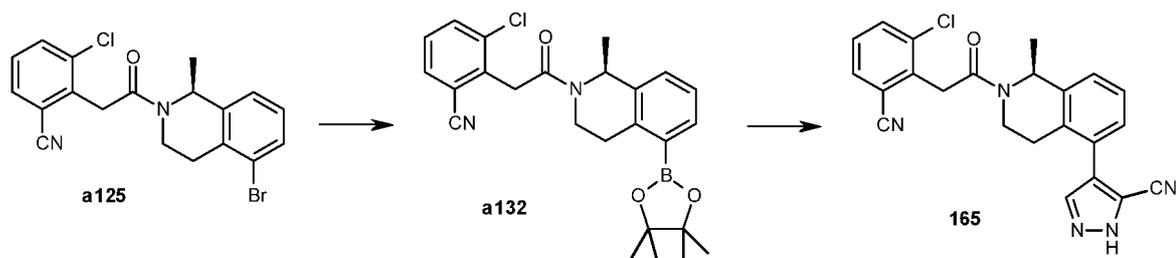
Rendimiento: 35 %.

LCMS (ES⁺): 433/435/437 (M+H)⁺, 89 % de pureza.

Se sintetizó 6-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]morfolin-3-ona isómero B **164** según el mismo procedimiento al usar hidrocloreto de 6-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il]morfolin-3-ona isómero B **a124** y ácido (2,6-diclorofenil)acético como materiales de partida. La purificación mediante trituración en Et₂O (5 mL) proporcionó 125 mg de 6-[(1S)-2-[2-(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]morfolin-3-ona isómero B **164** como un sólido blanco.

Rendimiento: 54 %.

LCMS (ES⁺): 433/435/437 (M+H)⁺, 93 % de pureza.

C.74. Síntesis de 4-[(1S)-2-[2-(2-cloro-6-cianofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo **165**.C.74.1. Síntesis de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]benzonitrilo **a132**.

En argón, se agregaron bis(pinacolato)diboro (2,57 g, 9,91 mmol), acetato de potasio (0,61 mL, 14,86 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (578 mg, 0,49 mmol) a una disolución de 2-[2-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]-3-cloro-benzonitrilo **a125** (2 g, 4,95 mmol) en dioxano (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120 °C, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite® y se enjuagó tres veces con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, después el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 1,95 g de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]benzonitrilo **a132** como un sólido blanco.

Rendimiento: 87 %.

LCMS (ES⁺): 451/453 (M+H)⁺.

C.74.2. Síntesis de 4-((1S)-2-[(2-cloro-6-cianofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo **165**.

En argón, se agregaron Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 11 μmol) y agua (300 μL, 20 mmol) a una suspensión de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]benzonitrilo **a132** (50 mg, 0,11 mmol), 4-bromo-2H-pirazol-3-carbonitrilo (28 mg, 0,16 mmol) y carbonato de potasio (19 μL, 0,33 mmol) en dioxano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 60 min. Se agregaron 4-bromo-2H-pirazol-3-carbonitrilo (28 mg, 0,16 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 11 μmol) después 90 min de reacción adicionales y una vez más después de 60 min. La mezcla de reacción después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se sonicó, se filtró y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía SFC (columna: 2-etilpiridina, al usar EtOH al 20 %), después mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 3 mg de 4-((1S)-2-[(2-cloro-6-cianofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo **165** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 6,5 %.

LCMS (ES⁺): 416/418 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Se puede sintetizar 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzonitrilo **166** según un método análoga al descrito anteriormente al usar 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]ben-zonitrilo **a132** y éster de pinacol de ácido 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-borónico como materiales de partida. La purificación mediante cromatografía SFC (fase: diol, al usar EtOH al 7 %), después mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) proporcionó 12 mg de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzonitrilo **166** como un sólido blanco.

Rendimiento: 21 %.

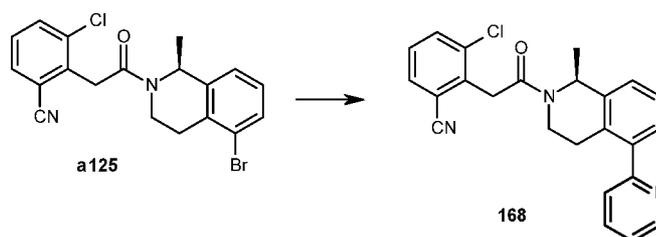
LCMS (ES⁺): 459/461 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Se sintetizó trifluoroacetato de 2-[2-[(1S)-5-(2-aminopiridin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]-3-clorobenzonitrilo **167** según el mismo procedimiento al usar 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-(4,4,5,5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]benzonitrilo **a132** y 2-amino-4 bromopiridina como materiales de partida. La purificación mediante cromatografía en fase inversa (modo ácido, LCMS prep) proporcionó 41 mg de trifluoroacetato de 2-[2-[(1S)-5-(2-aminopiridin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]-3-clorobenzonitrilo **167** como un sólido blanco.

Rendimiento: 69 %.

LCMS (ES⁺): 417/419 (M+H)⁺, 99 % de pureza.

C.75. Síntesis de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzonitrilo **168**.



En un tubo Scienck, se agitó una mezcla de 2-[2-[(1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]-3-cloro-benzonitrilo **a125** (100 mg, 0,25 mmol), éster de MIDA de ácido 2-piridinilborónico (90,6 mg, 0,37 mmol), aducto de éter de metil-terc-butilo de cloro(2- diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil -1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) (10,4 mg, 12 mmol), acetato de cobre(II) (23 mL, 0,12 mmol), fosfato de potasio tribásico (112 μL, 1,24 mmol) y dietanolamina (26 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,5 mL) en argón a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 37 mg de 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzonitrilo **168** como un aceite amarillo.

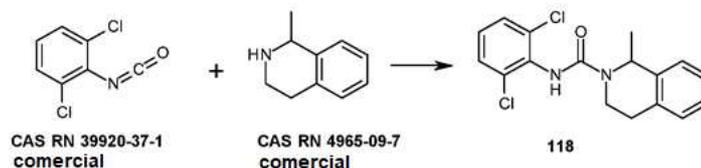
Rendimiento: 37 %.

LCMS (ES⁺): 402/404 (M+H)⁺, 99 % de pureza.

45

Síntesis de compuestos de fórmula I-B.

D.1. Síntesis de N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **118** y enantiómeros.



5 A una disolución de hidrocloreto de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (comercial, 500 mg, 2,72 mmol) en THF (5 mL) se agregaron TEA (1,2 mL, 8,5 mmol) y 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (comercial, 522 mg, 2,72 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C, después se concentró al vacío. El residuo se recogió con DCM (100 mL), después la disolución se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de NaOH (50 mL) y una disolución acuosa 1N de HCl (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 273 mg de N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **118** como un sólido blanco.

Rendimiento: 30 %

LCMS (ES⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, 98,8 % de pureza.

La separación quiral de N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **118** (SFC, Whelko-01 (R,R), 50*227 mm, 360 mL/min, 220 nm, 25 °C, eluyente: iPrOH de 20 a 30 %) proporcionó:

15 - 115 mg de (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **119** como sólido pegajoso.

Rendimiento: 12 %.

LCMS (ES⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Whelko-01 (R,R), 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1): RT 7,26 min, 92 % ee.

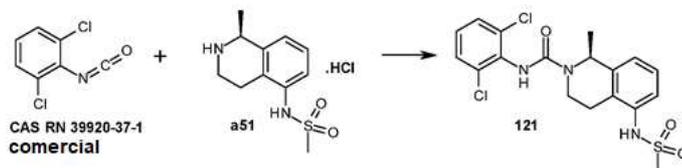
20 - 112 mg de (1R)-N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **120** como un sólido.

Rendimiento: 12 %.

LCMS (ES⁺): 335/337/339 (M+H)⁺, 97,8 % de pureza.

Análisis quiral (LC, Whelko-01 (R,R), 250*4,6 mm, 1 mL/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1): RT 8,68 min, 99 % ee.

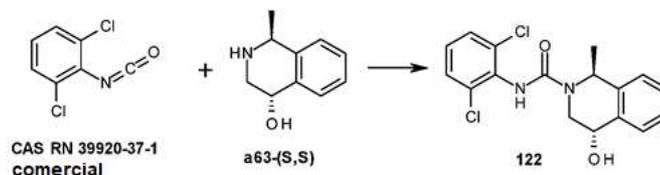
25 D.2. Síntesis de (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-5-[(metilsulfonyl)amino]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **121**.



30 A una disolución de hidrocloreto de N-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida **a51** (100 mg, 0,36 mmol) en THF (2 mL) y DMF (1 mL) se agregaron DIPEA (0,2 mL, 1,08 mmol) y 1,3-dicloro-2 isocianatobenceno (comercial, 70 mg, 0,37 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 40 mg de (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-5-[(metilsulfonyl)amino]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **121** como un sólido.

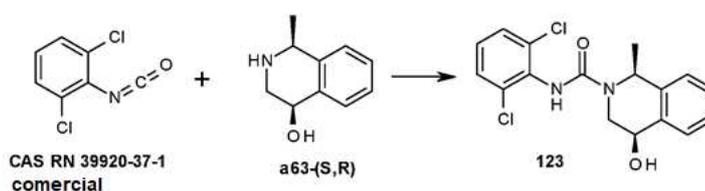
Rendimiento: 26 %.

LCMS (ES⁺): 428/430/432 (M+H)⁺, 94,2 % de pureza.

D.3. Síntesis de (1S,4S)-N-(2,6-diclorofenil)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroiso-quinolina-2(1H)-carboxamida **122**.

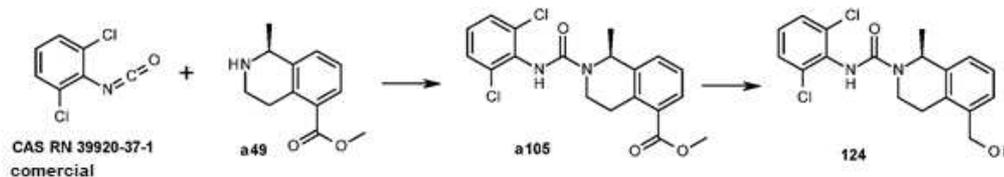
5 A una disolución de (1S,4S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a63-(S,S)** (35 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (comercial, 50 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a rt, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 32 mg de (1S,4S)-N-(2,6-diclorofenil)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **122** como un sólido blanquecino. Rendimiento: 42 %.

LCMS (ES⁺): 351/353/355 (M+H)⁺, 96 % de pureza.

D.4. Síntesis de (1S,4R)-N-(2,6-diclorofenil)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroiso-quinolina-2(1H)-carboxamida **123**.

10 A una disolución de (1S,4R)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol **a63-(S,R)** (35 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (comercial, 50 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a rt, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 30 mg de (1S,4R)-N-(2,6-diclorofenil)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **123** como un sólido blanquecino. Rendimiento: 40 %.

15 LCMS (ES⁺): 351/353/355 (M+H)⁺, 96 % de pureza.

D.5. Síntesis de (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina-2(1H)-carboxamida **124**.D.5.1. Síntesis de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a105**.

20 A una disolución de (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a49** (230 mg, 1,12 mmol) en THF (3 mL) se agregó 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (comercial, 215 mg, 1,14 mmol). La mezcla se agitó a rt durante la noche, después se concentró al vacío para proporcionar 320 mg de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a105** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 62 % (bruto).

25 LCMS (ES⁺): 393/395/397 (M+H)⁺, 85 % de pureza.

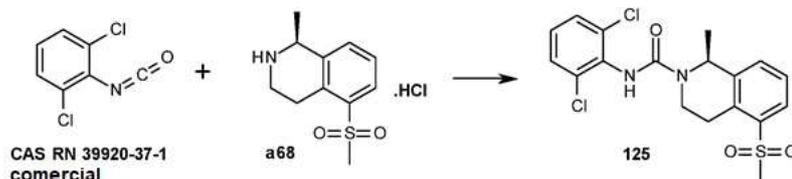
D.5.2. Síntesis de (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina-2(1H)-carboxamida **124**.

30 A una disolución de (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)carbamoil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxilato de metilo **a105** (100 mg, 0,25 mmol) en THF (3 mL) se agregó en una porción borohidruro de litio (35 mg, 1,53 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a rt, después se agregó borohidruro de litio (35 mg, 1,53 mmol) nuevamente y la mezcla se agitó durante la noche a rt. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), después se inactivó con una disolución acuosa 1N de HCl (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 50 mg de (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **124** como un sólido blanco.

35 Rendimiento: 54 %.

LCMS (ES⁺): 365/367/369 (M+H)⁺, 100 % de pureza.

D.6 Síntesis de (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-isoquinolina-2(1H)-carboxamida **125**.

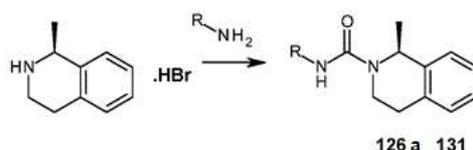


5 A una disolución de hidrocloreuro de (1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a68** (70 mg, 0,27 mmol) en DCM (2 mL) se agregaron DIPEA (57 μ L, 0,32 mmol) y 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (comercial, 56 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a rt, después se inactivó con agua y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep) para proporcionar 72 mg de (1S)-N-(2,6-diclorofenil)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **125** como un sólido vidrioso incoloro.

10 Rendimiento: 65 %.

LCMS (ES⁺): 413/415/417 (M+H)⁺, 97,9 % de pureza.

D.7 Síntesis de los compuestos **126 a 131**.



15 A una disolución de anilinas (0,12 mmol) en THF (800 μ L) a 0 °C, se agregó trifosgeno (21 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agita a rt durante 1h30, después TEA (70 μ L, 0,50 mmol), bromhidrato de (1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (comercial, 27 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h, después durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (2 mL), después se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (modo básico, LCMS prep).

20 Los compuestos **126, 127, 128, 129, 130 y 131** se sintetizaron siguiendo este método.

(1S)-N-(2-bromo-6-fluorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **126**.

El compuesto **126** se preparó al usar 2-bromo-6-fluoroanilina como material de partida Rendimiento: 52 %.

LCMS (ES⁺): 363 (M+H)⁺, 96,9 % de pureza.

(1S)-N-(2-bromofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **127**.

25 El compuesto **127** se preparó al usar 2-bromo-anilina como material de partida Rendimiento: 65 %.

LCMS (ES⁺): 345 (M+H)⁺, 95 % de pureza.

(1S)-N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **128**.

El compuesto **128** se preparó al usar 2,6-dimetilanilina como material de partida Rendimiento: 48 %.

LCMS (ES⁺): 294 (M+H)⁺, 96,9 % de pureza.

30 (1S)-N-(5-bromo-2-clorofenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **129**.

El compuesto **129** se preparó al usar 5-bromo-2-cloro-anilina como material de partida Rendimiento: 39 %.

LCMS (ES⁺): 380 (M+H)⁺, 97,1 % de pureza.

(1S)-N-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **130**.

El compuesto **130** se preparó al usar 2-cloro-6-metil-anilina como material de partida Rendimiento: 41 %.

LCMS (ES⁺): 315 (M+H)⁺, 73,2 % de pureza.

(1S)-N-(2-bromo-6-metoxifenil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida **131**.

El compuesto **131** se preparó al usar 2-bromo-6-metoxi-anilina como material de partida Rendimiento: 48 %.

LCMS (ES⁺): 315 (M+H)⁺, 97,4 % de pureza.

5 E. Ensayo HTRF con cAMP.

Los compuestos según la presente invención no activan directamente el receptor de dopamina D1, pero potencian el efecto de los agonistas de D1 o el ligando endógeno en los receptores D1, dopamina, a través de un mecanismo alostérico y son, por lo tanto, moduladores alostéricos positivos de D1 (D1 PAM).

La dopamina y otros agonistas de D1 activan directamente el receptor de dopamina D1 por sí mismos.

10 El presente ensayo permite medir respectivamente los efectos de los compuestos de los Ejemplos en ausencia de dopamina ("ensayo de activación") y los efectos de los compuestos de los Ejemplos en presencia de dopamina ("ensayo de potenciación").

15 El ensayo de activación mide la estimulación de la producción de adenosinamofosfato cíclico (cAMP, por sus siglas en inglés) en el ensayo HTRF, donde el aumento máximo en cAMP al aumentar las concentraciones del agonista endógeno, dopamina, se define como el 100 % de activación. Cuando se someten a prueba, los compuestos de los Ejemplos carecen de efectos significativos directos similares a agonistas ya que producen menos de 20 % de activación (en comparación con la respuesta máxima a la dopamina) cuando están presentes en una concentración de 10 µM.

20 El ensayo de potenciación mide la capacidad de los compuestos para aumentar los niveles de cAMP producidos por una concentración de umbral bajo de dopamina. La concentración de dopamina usada ([CE₂₀]) está diseñada para producir una estimulación del 20 % en comparación con la respuesta máxima (100 %) observada al aumentar la concentración de dopamina. Para medir esta potenciación, se incubaron concentraciones crecientes del compuesto con la [CE₂₀] de dopamina y se midió la potenciación como aumentos en la producción de cAMP. La pCE₅₀ de un compuesto es el -log₁₀ de la concentración del compuesto que produce el 50 % de la potenciación de los niveles de cAMP y la Erel es la eficacia relativa, definida como el % de potenciación máximo producido por el compuesto en comparación con la respuesta máxima producida al aumentar las concentraciones de dopamina (Erel de 1= respuesta máxima con dopamina).

25

Las condiciones particulares en las que se sometieron a prueba los compuestos se describen a continuación en la presente.

30 MÉTODOS Cultivo celular de D1

Se cultivaron células a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. Las células se multiplicaron en medio DMEMF12+GlutaMAXTM-I (GIBCO®, Invitrogen, Merelbeke, Bélgica) que contenía suero fetal bovino al 10 % (BioWhittaker®, Lonza, Verviers, Bélgica), 400 mg/mL de Geneticina (GIBCO®), 100 UI/mL de Penicilina y 100 IU/mL Estreptomocina (disolución Pen-Strep, BioWhittaker®). Se usaron fibroblastos de ratón LMtk (Ltk-) que expresaban el receptor de dopamina D1 (BioSignal Inc, Montreal, Canadá, ahora Perkin Elmer) porque se demostró que se acoplan de manera eficaz y proporcionan respuestas funcionales contundentes (Watts *et al*, 1995).

35

Ensayo de cAMP

40 La medición de los cambios en la adenosinamofosfato cíclico (cAMP) intracelular se determinó al usar el kit de ensayo dinámico HTRF cAMP de CisBio (Codolet, Francia). Con el uso de tecnología de fluorescencia con resolución temporal homogénea, el ensayo se basa en la competición entre cAMP natural producidos por las células y cAMP etiquetado con el tinte d2. La unión del trazador se determina mediante un anticuerpo anti-cAMP etiquetado con criptato. Los efectos del compuesto solo (agonismo) se determinaron al llevar a cabo el ensayo en ausencia de dopamina, mientras que el efecto del compuesto como modulador alostérico positivo (PAM) se determinó en presencia de una concentración CE₂₀ de dopamina. Se incubaron células (20.000 por pocillo) en 384 placas durante 1 hora a temperatura ambiente en un volumen final de 20 µL de HBSS (Lonza, con calcio, magnesio y tampón HEPES 20 mM, pH 7,4) que contenía: metilxantina de isobutilo (Sigma, 0,1 mM final), concentraciones variables del compuesto de prueba (típicamente 10^{-9,5}M a 10^{-4,5}M) en presencia y ausencia de dopamina (1,1 nM final). La reacción después se detuvo y las células se lisaron mediante la adición del reactivo de detección d2 en el tampón de lisis (10 microL) y el reactivo criptato en el tampón de lisis (10 microL) según las instrucciones del fabricante. Esto después se incubó durante 60 min adicionales a temperatura ambiente y se determinan los cambios en la relación de emisión fluorescente HTRF según las instrucciones del fabricante al usar un lector de placas Envision (Perkin Elmer, Zaventem, Bélgica) con excitación láser. Todas las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado y los resultados se compararon con una curva de concentración-efecto para la dopamina. (10⁻¹¹M a 10⁻⁶M).

50

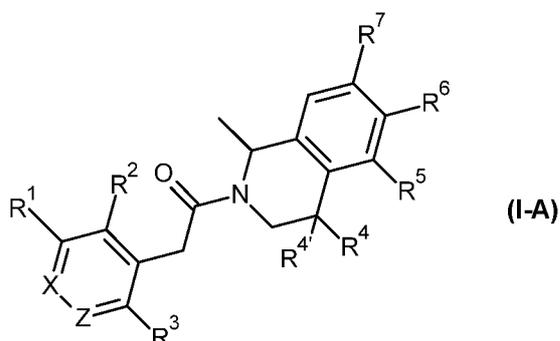
Análisis de datos

5 Los datos se analizaron al usar Excel y PRISM (programa informático GraphPad) para obtener la pCE_{50} y la Erel al usar la ecuación logística de 4 parámetros (DeLean et al, 1978) donde la Erel es la respuesta máxima ajustada del compuesto de prueba menos la basal expresada como un porcentaje relativo a la obtenida con dopamina que se definió como el 100 %.

Cuando se evaluaron en el ensayo de HTRF con cAMP, los compuestos de los Ejemplos exhibieron valores de pCE_{50} mayores o iguales que 5,5; idealmente, mayores o iguales que 6,5; preferiblemente, mayores o iguales que 7; más preferiblemente, mayores o iguales que 8.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

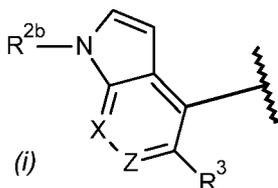


En donde

5 R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano o hidroxilo; alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino, cuyos grupos pueden estar cualesquiera sustituidos por uno o más sustituyentes;

R² es hidrógeno, ciano o halógeno; o alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), alquilamido C₁₋₆, (alquilacilo C₁₋₆)amino, (alquilacilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆) o heteroarilo, cuyos grupos pueden estar cualesquiera sustituidos por uno o más sustituyentes; o

10 R¹ y R² están enlazados entre sí para formar con el grupo aromático adyacente un heterociclo de fórmula (i):



en donde R^{2b} es hidrógeno o alquilsulfonilo C₁₋₆;

R³ es halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o ciano;

15 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁴ y R^{4'} juntos forman un grupo oxo;

20 R⁵ es hidrógeno, ciano o hidroxilo; o alquilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; alquilsulfonilamino C₁₋₆; alquilsulfonilamino C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), heterociclo, alquilacilamino C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), alquilureido C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), alquilcarbamato C₁₋₆(alquilo C₁₋₆); amido; alcoxycarbonilo C₁₋₆(alquilo C₁₋₆); grupo amino; N-ciano-S-(alquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo, N,S-(dialquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo, aminosulfinito; alquilsulfinito C₁₋₆; aminosulfonilo; (di-alquilo C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, amino(alquilo C₁₋₆), o amido(alquilo C₁₋₆); cuyos grupos pueden estar cualesquiera opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino;

25 X es CR⁹ o N; en donde R⁹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido por hidroxilo;

Z es CH o N; y

en donde el compuesto no es 2-(2-fluorofenil)-1-[(1R)-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-1-etanona.

30 2. Un compuesto de fórmula (I-A), según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinito C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ o (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino.

3. Un compuesto de fórmula (I-A), según una cualquiera de la reivindicación anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ insustituido o sustituido por uno o más halógenos,

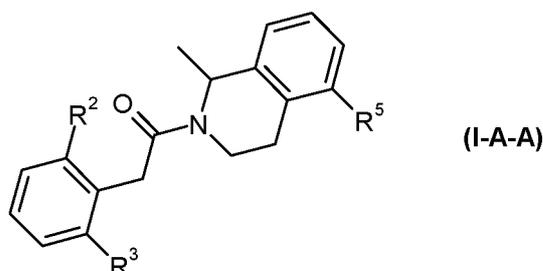
alquilo C₁₋₆ hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, ciano, alquilamido C₁₋₆, pirazolilo, o un grupo de fórmula -CH₂R^{2a}, -NHR^{2a} o -CH₂NHR^{2a} en donde R^{2a} se selecciona de alquilacilo C₁₋₆ o alquilsulfinilo C₁₋₆.

4. Un compuesto de fórmula (I-A), según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² es halógeno o ciano

5. Un compuesto de fórmula (I-A), según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R⁵ es hidrógeno, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilaminosulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₆ o heterociclo, N-ciano-S-(alquil C₁₋₆)sulfonimidoilo, N,S-(dialquil C₁₋₆)sulfonimidoilo, (di-alquil C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilideno-amino, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino; o R⁵ es alquilo C₁₋₆ mono o polisustituido por hidroxilo, halógeno, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, (alquilsulfonilo C₁₋₆)amino, (alquilacilo C₁₋₆)amino, alquilureido C₁₋₆, alquilcarbamato C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆; o R⁵ es un heterociclo opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆; o R⁵ es un grupo amido seleccionado de alquilamido C₁₋₆ opcionalmente mono o polisustituido por halógeno, heterocicilamido insustituido o sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente mono o polisustituido por alquilo C₁₋₆, halógeno o hidroxilo; o R⁵ es un grupo aminosulfinilo seleccionado de alquilaminosulfinilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o ciano, heterocicilaminosulfinilo o heterocicloalquilaminosulfinilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (I-A-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este;



en donde R² y R³ son independientemente halógeno o ciano y

R⁵ es hidrógeno, ciano o hidroxilo; o alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆; alquilsulfonilamino C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), heterociclo, alquilacilamino C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), alquilureido C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), alquilcarbamato C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), amido, alcoxycarbonilo C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), amino; N-ciano-S-(alquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo, N,S-(dialquilo C₁₋₆)sulfonimidoilo, aminosulfinilo; alquilsulfinilo C₁₋₆; aminosulfinilo, (di-alquilo C₁₋₆)(óxido)-λ⁶-sulfanilidenoamino; amino(alquilo C₁₋₆), o amido(alquilo C₁₋₆), cuyos grupos pueden estar cualesquiera opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

7. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-A-A), según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² es cloro o ciano

8. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-A-A), según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R³ es cloro o ciano

9. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-A-A), según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, hidroximetilo, (metilsulfanil)metilo, (metilsulfonil)metilo, [(metoxycarbonil)oxi]metilo, 1-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo, (metilsulfonil)amino, [(metilsulfonil)amino]metilo, 2-[(metilsulfonil)amino]etilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, dipropan-2-ilcarbamoilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilcarbamoilo, (2,5-dimetilpirrolidin-1-il)carbonilo, [4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonilo, metil-sulfonilo, (metoximetil)sulfonilo, etilsulfonilo, propan-2-ilsulfonilo, (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonilo, metilsulfamoilo, (cianometil)sulfamoilo, etilsulfamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, propan-2-ilsulfamoilo o (4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfamoilo.

10. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionada del grupo que consiste en

2-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona;

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;

2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1R)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;

- 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 N-[(1R)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida;
 N-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida;
 2,4-dicloro-3-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzotrilo;
- 5 2-(2,6-diclorofenil)-1-(4,4-difluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[4,4-difluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-(1,4,4-trimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona;
 2-(3-bromo-2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 10 2-(5-cloro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 N-[(1S)-2-[(2-cloro-6-metilfenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida;
 N-[(1S)-2-[(2-cloro-6-cianofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida;
 2-(3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2-bromo-6-metoxifenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 15 2-(3-cloro-5-metilpiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 3-cloro-2-[2-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzotrilo;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 3-cloro-2-[2-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzotrilo;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 20 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzotrilo;
 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S,4R)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-1-[(1S,4S)-4-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2-cloro-6-metoxifenil)-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 25 2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 5-cloro-4-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]piridina-3-carbonitrilo;
 N-[(2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metil]metanosulfonamida;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbonitrilo;
- 30 N-[2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]metanosulfonamida;
 N-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metil]metanosulfonamida;
 N-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metil]acetamida;
 1-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metil]-3-metilurea;
 [(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metil]carbamato de metilo;
- 35 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(hidroximetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(2-metilpirrolidin-1-il)carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;

- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)carbonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[[3(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 5 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-[2-cloro-6-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 3-cloro-N-metil-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzamida;
- 2-[2,6-dicloro-4-(hidroximetil)fenil]-1-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona;
- metil carbonato de [(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metilo;
- 10 3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]benzonitrilo;
- N-(2,4-dicloro-3-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]fenil)metanosulfonamida;
- 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- N-(3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]bencil)metanosulfonamida;
- N-(3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]bencil)acetamida;
- 15 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfonil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-[2,6-dicloro-3-(metilsulfinil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- N-(3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]fenil)metanosulfonamida;
- 20 N-(3-cloro-2-[2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil]fenil)acetamida;
- 1-[(1S)-5-amino-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- N-(2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etil)metanosulfonamida;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[1-(metilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 25 trifluoroacetato de 2-[2-cloro-6-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona;
- 2-[2,6-dicloro-4-[metilsulfinil]fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- [2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N-ciano-S-metilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 30 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,N,1-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(S)-metilsulfinil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[metilsulfinil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- 35 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-[2-cloro-6-(metilsulfanil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-[2-cloro-6-(metilsulfinil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;

- 2-[2-cloro-6-(metilsulfonil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 trifluoroacetato de 2-[5-cloro-1-(metilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 3,5-dicloro-4-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}piridin-2(1H)-ona;
- 5 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(propan-2-ilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(etilsulfonil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 3-metoxi-2-{2-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
 2-{2-cloro-6-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1-[(1S)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(metilsulfonil)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 10 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4S)-4-metoxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S,4R)-4-metoxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 metilcarbamato de (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo;
 metilcarbonato de (1S,4S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo;
 metilcarbonato de (1S,4R)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo;
- 15 2-[2,6-dicloro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(1S)-1-metil-5-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-4-(metilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-N-etil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- 20 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-N-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 (1S)-N-(cianometil)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
 (1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida;
- 25 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(piridin-3-ilmetil)sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)sulfonil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[(metoximetil)sulfonil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 30 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(1-oxidotetrahidro-1H-1λ4-tiofen-1-ilideno)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 35 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(5-cloro-1H-indol-4-il)-1-[(1S)-1-metil-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(piridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;

- 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
 trifluoroacetato de 2-{2-[(1S)-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}-3-clorobenzonitrilo;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 5 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
 3-cloro-2-{2-[(1S)-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 1-[(1S)-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 10 1-[(1S)-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[[dimetil(oxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-[(4-oxido-1,4-λ⁴-oxatian-4-ilideno)amino]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 15 3-cloro-2-{2-[(1S)-5-[[dimetil(oxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(N-etil-S-metilsulfonimidoil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[[dimetil(oxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino]metil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 20 1-[(1S)-5-(2-amino-1,1-difluoroetil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-(2,6-diclorofenil)etanona;
 N-(2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoroetil)acetamida;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1,1-difluoro-2-(morfolin-4-il)etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-[1,1-difluoro-2-(metilamino)etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoroacetamida;
- 25 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoro-N-(1-metilciclopropil)acetamida;
 2-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-2,2-difluoro-N-(3-metiloxetan-3-il)acetamida;
- 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-1-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 30 2-(2,6-diclorofenil)-1-[(1S)-5-(3-hidroxi-propil)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
 6-[(1S)-2-[(2,6-diclorofenil)acetil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-il]-morfolin-3-ona;
- 4-[(1S)-2-[(2-cloro-6-cianofenil)acetil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]-1H-pirazol-3-carbonitrilo;
- 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo;
- 2-{2-[(1S)-5-(2-aminopiridin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}-3-clorobenzonitrilo trifluoroacetato;
- 35 y 3-cloro-2-{2-[(1S)-1-metil-5-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-2-oxoetil}benzonitrilo.

11. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-A-A), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en terapia.

12. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-A-A), según se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento y/o prevención de síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados,
- 40

enfermedad de Huntington; demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, afectación cognitiva relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve (MCI), drogadicción, trastornos del sueño o apatía.

5 13. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-A-A), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Parkinson.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-A-A), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.