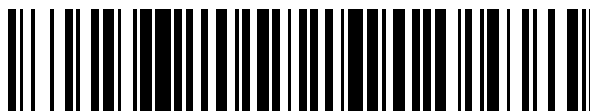


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 001**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 217/24	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 413/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2010 E 10792944 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2516009**

54 Título: **Isoquinolinonas y quinazolinonas sustituidas**

30 Prioridad:

22.12.2009 US 288992 P
19.11.2010 WO PCT/CN2010/078927

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

19.01.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BERGHAUSEN, JOERG;
BUSCHMANN, NICOLE;
FURET, PASCAL;
GESSIER, FRANÇOIS;
HERGOVICH LISZTWAN, JOANNA;
HOLZER, PHILIPP;
JACOBY, EDGAR;
KALLEN, JOERG;
MASUYA, KEIICHI;
PISSOT SOLDERMANN, CAROLE;
REN, HAIXIA y
STUTZ, STEFAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 527 001 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

Isoquinolinonas y quinazolinonas sustituidas

Introducción

5 La presente invención se refiere a heterociclos bicíclicos que contienen nitrógeno sustituidos, que pueden inhibir la interacción entre p53, o variantes del mismo, y MDM2 y/o MDM4, o variantes de los mismos, respectivamente, especialmente la unión a MDM2 y/o MDM4, o variantes de los mismos, a un procedimiento para la preparación de tales compuestos, a preparaciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a usos y a métodos de uso para tales compuestos en el tratamiento (incluyendo terapia y/o profilaxis), y/o a objetos relacionados tal como se especifica a continuación. p53 se refiere a todos los genes y/o proteínas codificadas por los mismos con los nombres TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63. MDM2 se refiere a todos los genes y/o proteínas codificadas por los mismos con los nombres MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2. MDM4 se refiere a todos los genes y/o proteínas codificadas por los mismos con los nombres MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX.

15 La proteína p53 es una proteína supresora de tumores conocida que ayuda a controlar la integridad celular y previene la proliferación de células permanentemente dañadas iniciando, entre otras respuestas, la parada del crecimiento o la apoptosis (muerte celular controlada). p53 media sus efectos porque es un factor de transcripción que puede regular varios genes que regulan, por ejemplo, el ciclo celular y la apoptosis. Por tanto, p53 es un importante inhibidor del ciclo celular. Estas actividades se controlan estrechamente por MDM2, un importante regulador negativo del supresor tumoral p53. "MDM2" (originalmente procedente del oncogén "minúsculo doble murino 2") se refiere tanto al nombre del gen como al de la proteína codificada por ese gen. La proteína MDM2 funciona tanto como ubiquitina ligasa E3 que reconoce el dominio de transactivación N-terminal (TAD) del supresor tumoral p53 y por tanto media en la degradación dependiente de ubiquitina de p53, y como inhibidor de activación transcripcional de p53.

25 El oncogén de ratón original, que codifica para la proteína MDM2, se clonó originalmente a partir de una línea celular de ratón transformada. Posteriormente se identificó el homólogo humano de esta proteína y algunas veces también se denomina HDM2 (por "minúsculo doble humano 2"). Además de respaldar el papel de MDM2 como oncogén, se ha mostrado que varios tipos de enfermedades proliferativas y tumores humanos tienen niveles aumentados de MDM2, incluyendo, entre otros, sarcomas de tejido blando, cáncer óseo, por ejemplo osteosarcomas, tumores de mama, cáncer de vejiga, síndrome de Li-Fraumeni, tumor cerebral, rhabdomioma y carcinoma adrenocortical y similares. Otra proteína que pertenece a la familia de MDM2 es MDM4, también conocida como MDMX.

30 Por tanto, la desregulación de la razón de MDM2/p53, por ejemplo debido a mutaciones, polimorfismos o defectos moleculares en las células afectadas, puede encontrarse en muchas enfermedades proliferativas. MDM2, en vista de sus efectos mencionados, puede inhibir la actividad de la proteína supresora tumoral p53, conduciendo por tanto a pérdida de actividad supresora tumoral de p53 e inhibiendo los mecanismos reguladores que impiden que las células proliferen de manera descontrolada. Como consecuencia, puede tener lugar una proliferación descontrolada, conduciendo a tumores, leucemias u otras enfermedades proliferativas.

35 Por tanto, existe una necesidad de nuevos fármacos que puedan interferir con la interacción entre p53 y MDM2 o especialmente variantes oncogénicas de los mismos y que por tanto permitan que p53 ejerza su efecto beneficioso contra el crecimiento tumoral descontrolado, permitiendo por ejemplo que se acumule, detenga el ciclo celular y/o provoque la apoptosis de células afectadas.

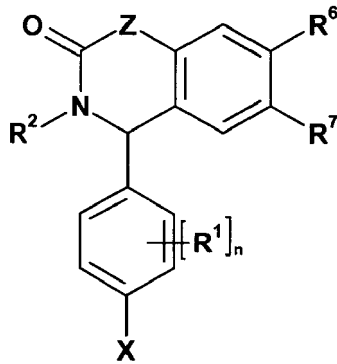
40 El documento WO2008/034039 da a conocer compuestos que tienen una estructura principal de isoquinolina, que se une a HDM2.

Sumario de la invención

45 Ahora se ha encontrado que una clase novedosa de heterociclos bicíclicos que contienen nitrógeno sustituidos muestra una potente inhibición de la interacción MDM2/p53 (incluyendo este término la interacción MDM2/p53 y/o la interacción MDM4/p53 en el presente documento, en particular interacción Hdm2/p53 y/o Hdm4/p53) y por tanto los correspondientes compuestos representan un tipo novedoso de compuestos que son útiles en el tratamiento de varios trastornos, tales como enfermedades proliferativas. Por tanto, la invención se refiere a estos compuestos como fármacos así como a las otras realizaciones inventivas indicadas anteriormente y a continuación.

Descripción detallada de la invención

50 La invención se refiere en un primer aspecto a un compuesto de fórmula (I), y/o un tautómero y/o N-óxido y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

en la que

Z es CH₂ o N-R⁴;

X es halógeno;

5 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en

H-

alquil C₁-C₇-;

R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H-

10 R'O-

(R')₂N-;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en R'O-

(R')₂N-;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en

15 H-

alquil C₁-C₇-

alquenil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

halo-alquenil C₁-C₇-

20 cicloalquil C₃-C₁₂-

heterociclil-

aril-

hidroxi-alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-

25 amino-alquil C₁-C₇-

- N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-alquil C₁-C₇-
- 5 aril-alquil C₁-C₇-
 alquil C₁-C₇-carbonil-
 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-
 hidroxil-alquil C₁-C₇-carbonil-
 alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-
- 10 amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
 N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
 heterociclil-alquil C₁-C₇-carbonil-
- 15 aril-alquil C₁-C₇-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-carbonil-
 heterociclil-carbonil-
 aril-carbonil-
 alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 20 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
 hidroxil-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
 amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
 N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 25 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-
 aril-carbonil-alquil C₁-C₇-
 carbonil-alquil C₁-C₇-
- 30 hidroxil-carbonil-alquil C₁-C₇-
 alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-

amino-carbonil-alquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-

5 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-alquil C₁-C₇-

heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-

aril-carbonil-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

10 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

15 halógeno-

ciano-

nitro-

alquil C₁-C₇-

alquenil C₁-C₇-

20 halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₇-

amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

25 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

amino-carbonil-amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-amino-

alquil C₁-C₇-carbonil-amino-

30 amino-carbonil-

N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

hidroxi-alquil C₁-C₇-

amino-alquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

5 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-;

n es 0, 1 ó 2;

R² se selecciona de

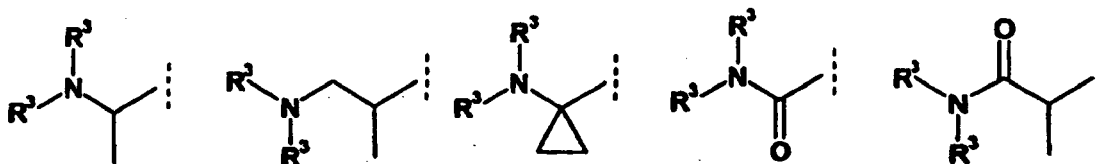
10 (A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

estando dichos fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo sustituidos en la posición para (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), con

(R³)₂N-Y-

en el que Y está ausente (es un enlace) o

15 (R³)₂N-Y- se selecciona de



y estando dichos fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

20 ciano-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₇-

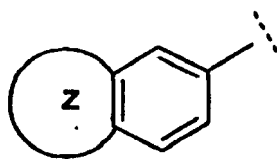
25 hidroxi-alquil C₁-C₇-;

o

(B) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

estando dichos fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo sustituidos en la posición para (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona) con un sustituyente seleccionado de

- ciano-
- halógeno-
- nitro-
- alquil C₁-C₇-
- 5 halo-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- 10 alcoxi C₁-C₇-
- heterociclil (unido en C)-
- en el que heterociclilo (unido en C) no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano;
- 15 y en los que dichos fenilo, 2-piridilo y 3-piridilo están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente de
- halógeno-
- ciano-
- alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- 20 hidroxi-
- alcoxi C₁-C₇-
- heterociclil (unido en C o unido en N)-alquil C₁-C₄- e
- hidroxi-alquil C₁-C₇;
- o
- 25 (C) fenilo,
- sustituido en la posición orto (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona) con
- R³O-
- y sustituido en la posición para o meta con un sustituyente seleccionado de metilo, cloro, alquil C₁-C₇-carbonil- o alcoxi C₁-C₇-carbonil-;
- 30 (D) heterociclo (unido en C) seleccionado de

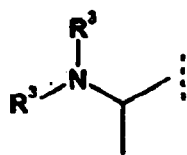


en el que Z es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, anillado con fenilo en la posición para y meta, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S,

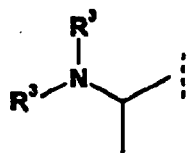
que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

- 5 halógeno-
- ciano-
- alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-
- 10 alcoxi C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-;

(E) pirazin-2-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 5 con:

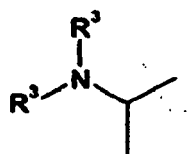


(F) piridazin-3-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 6 con:



- 15
- o

(G) pirimidin-2-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 5 con:



en los que cada R³ se selecciona independientemente de

- 20 H-
- alquil C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-

- cicloalquil C₃-C₁₂-
 alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-
 amino-alquil C₁-C₇-carbonilo
 N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonilo
- 5 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonilo
 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-
 (R⁵)₂N-alquil C₁-C₇-
 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- 10 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-
 R⁵O-alquil C₁-C₇-
 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 R⁵O-(alquil C₁-C₇)-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 R⁵O-(hidroxi-alquil C₁-C₇)-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
- 15 (R⁵)₂N-CO-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 alcoxycarbonil C₁-C₇-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 hidroxycarbonil-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 amino-carbonil-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- 20 (R⁵)₂N-carbonil-alquil C₁-C₇-
 R⁵O-carbonil-alquil C₁-C₇-
 aril-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-alquil C₁-C₇-
 alquil C₁-C₇-carbonil-
- 25 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-
 heterociclil-carbonil-
 aril-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
- 30 heterociclil-
 aril-

en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

alquil C₁-C₇-

5 halo-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-

cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

alquil C₁-C₇-sulfonil-

amino-sulfonil-

10 N-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-

amino-carbonil-

N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

15 oxo=

o

dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de:

20 halógeno-

hidroxi-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

oxo=

25 hidroxi-

alcoxi C₁-C₇-

amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

30 hidroxi-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

amino-carbonil-

- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- alquil C₁-C₇-sulfonil-
- 5 heterociclil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-amino-
- alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-;
- y
- cada R⁵ se selecciona independientemente de:
- 10 H-
- alquil C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 15 amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-sulfonil-
- amino-sulfonil-
- 20 N-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
- heterociclil-carbonil-
- amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- 25 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- 30 cicloalquil C₃-C₁₂-
- hidroxi-cicloalquil C₃-C₁₂-

o

dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de

5

alquil C₁-C₇-

oxo=,

alquil C₁-C₇-carbonilo,

alquil C₁-C₇-sulfonilo,

10 hidroxialquilo C₁-C₇;

con la condición de que si Z es CH₂, n es 0 ó 1, y cuando está presente, R¹ es orto-cloro, y R² se selecciona de

para-alquil C₁-C₃-fenil-

para-(halo-alquil C₁-C₃)-fenil-

para-alcoxi C₁-C₃-fenil-

15 para-halo-fenil-

para-nitro-fenil-

para-(alcoxi C₁-C₃-carbonil)-fenil-

para-(hidroxicarbonil)-fenil-

20 en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales, seleccionándose independientemente dichos sustituyentes de halo y metilo,

entonces R⁶ y R⁷ no son ambos etoxilo o metoxilo.

Siempre que se menciona un compuesto o compuestos de la fórmula (I), también se pretende adicionalmente que esto incluya N-óxidos de tales compuestos, tautómeros de los mismos, y/o una sal (de manera preferible farmacéuticamente aceptable) de los mismos.

25 Con fines de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, siempre que sea apropiado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Tal como se usa en el presente documento, "fórmula (I)" también significa "fórmula I". Estos términos se usan de manera intercambiable.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado completamente saturado, ramificado, incluyendo ramificación individual o múltiple, o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se proporcione lo contrario, alquilo se refiere a restos hidrocarbonados que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. Normalmente, los grupos alquilo tienen 1-7, más preferiblemente 1-4 carbonos.

35

Tal como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un resto hidrocarbonado ramificado, incluyendo ramificación individual o múltiple, o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. A menos que se proporcione lo contrario, alqueno se refiere a restos hidrocarbonados que tienen de 2 a 16 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 7 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a

40

etenilo, propenilo, propenileno, alilo y 1,4-butadienilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “halo-alquilo” se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más grupos halógeno tal como se define en el presente documento. El halo-alquilo puede ser mono-halo-alquilo, di-halo-alquilo o poli-halo-alquilo incluyendo per-halo-
 10 alquilo. Un mono-halo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos di-halo-alquilo y poli-halo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Normalmente el poli-halo-alquilo contiene hasta 12, o 10, o 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Los ejemplos no limitativos de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, di-fluoro-metilo, tri-fluoro-metilo, cloro-metilo, di-cloro-metilo, tri-cloro-metilo, penta-fluoro-etilo, hepta-fluoro-propilo, di-fluoro-cloro-metilo, di-cloro-fluoro-metilo, di-fluoro-etilo, di-fluoro-propilo, di-cloro-etilo y dicloro-propilo. Un per-halo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término “hidroxialquilo”, o “hidroxietilo”, “hidroxipropilo”, etc., se refiere a un alquilo tal como se define, que está sustituido con uno o más, preferiblemente un, grupo hidroxilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “halógeno” (o “halo”) se refiere a yodo, bromo, cloro o fluoro. En el contexto de X, halógeno es preferiblemente cloro o bromo, más preferiblemente cloro. En el contexto de (B), halógeno como sustituyente en fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo es preferiblemente yodo.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo” se refiere a alquil-O-, en el que alquilo se definió anteriormente en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, *tert*-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Normalmente, los grupos alcoxilo tienen 1-7, más preferiblemente 1-4 carbonos.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico condensado o policíclico espiro, que tiene desde 3 hasta 12 átomos de anillo por carbociclo. A menos que se proporcione lo contrario, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen entre 3 y 10 átomos de carbono de anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono de anillo. El término cicloalquilo excluye “arilo”. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos a modo de ejemplo incluyen octahidroindilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos
 30 hidrocarbonados tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo. Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere preferiblemente a ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

35 El término “arilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción de anillo. Normalmente, arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono. Además, el término “arilo” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un único anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que están condensados entre sí. Los ejemplos no limitativos incluyen fenilo o naftilo. Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere preferiblemente a fenilo.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere a un anillo o sistema de anillos insaturado (que lleva el mayor número posible de dobles enlaces conjugados en el/los anillo(s), también llamado entonces heteroarilo), saturado (también llamado entonces heterociclilo saturado) o parcialmente saturado, por ejemplo un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que N y S también pueden estar opcionalmente oxidados en diversos estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede unirse en un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos condensados o en
 45 puente así como anillos espirocíclicos.

50 En una realización en el presente documento, heterociclilo significa un anillo o sistema de anillos insaturado, saturado o parcialmente saturado, que comprende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de anillo, y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que N y S también pueden estar opcionalmente oxidados, y en el que, a menos que se mencione lo contrario, el grupo heterocíclico puede unirse en un heteroátomo o un átomo de carbono. En una realización, el heterociclilo puede contener 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, y/o 1 átomo de S y/o un átomo de O.

55 Los ejemplos de heterociclos incluyen oxiranilo, azirínilo, aziridinilo, 1,2-oxatolanilo, tienilo, furanilo, tetrahidrofurilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, benzoisoxazolilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo,

piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, indolizino, azepanilo, diazepanilo, especialmente 1,4-diazepanilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, cumarilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, isoquinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo (= quinoxalinilo), quinazolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromenilo, cromanilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, tiocromenilo e isotiocromenilo.

En el contexto de R', el término "heterociclil-" se refiere preferiblemente a sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros, insaturados, parcialmente saturados o saturados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a piridilo, imidazolidinilo, pirrolindilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo.

En el contexto de (B), el término "heterociclil (unido en C)-" se refiere preferiblemente a sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros, insaturados o parcialmente saturados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a pirazolilo, imidazol, triazol y tetrazol.

En el contexto de (D), el término "heterociclil (unido en C)-" se refiere preferiblemente a sistemas de anillos bicíclicos de 9 a 11 miembros, insaturados o parcialmente saturados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a indazolilo, indolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo y benzotiofenilo.

En el contexto de R³, el término "heterociclil-" se refiere preferiblemente a sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros, insaturados, parcialmente saturados o saturados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a piridilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolindilo, imidazolilo, imidazolidinilo, furanilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tienilo, oxazolilo, tiomorfolinilo y morfolinilo.

En el contexto de R³, cuando dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, el término "heterociclil-" se refiere preferiblemente a sistemas de anillos monocíclicos de 4, 5 ó 6 miembros, insaturados, parcialmente saturados o saturados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a azetidinilo, pirazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolindilo, imidazolidinilo, imidazolilo, furanilo, tetrahydrofuranilo, tienilo, oxazolilo, tiomorfolinilo y morfolinilo.

En el contexto de R⁵, cuando dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, el término "heterociclil-" se refiere preferiblemente a sistemas de anillos monocíclicos de 5, 6 ó 7 miembros, parcialmente saturados o saturados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, piperidinilo, pirrolindilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo y di-azepanilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "oxi" se refiere a un grupo de unión -O-.

Tal como se usa en el presente documento, todos los sustituyentes se escriben de una manera que muestra el orden de los grupos funcionales (grupos) de los que están compuestos. Los grupos funcionales se definieron anteriormente en el presente documento. El punto de su unión se indica con un guión (-), en el que dicho guión indica un enlace sencillo, o un signo igual (=), en el que dicho signo igual indica un doble enlace, según sea apropiado.

"Unido en C" significa unido a través de un átomo de carbono, por ejemplo en heterociclil (unido en C)-.

"Unido en N" significa unido a través de un átomo de nitrógeno, por ejemplo en heterociclil (unido en N)-.

A menos que se indique lo contrario en el presente documento, * indica un punto de unión.

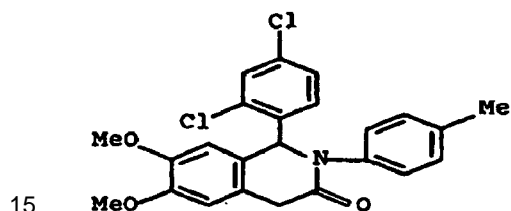
Tal como se usa en el presente documento, el término "hidroxilo protegido" se refiere a una funcionalidad hidroxilo que lleva un "grupo protector". Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto final particular deseado de los compuestos de la presente invención se denomina un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario; por ejemplo un grupo protector puede ser parte de un compuesto de la fórmula (I), si se menciona específicamente. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en obras de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H. D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de Hidratos de Carbono: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una

característica de grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente en condiciones fisiológicas (por ejemplo mediante escisión enzimática).

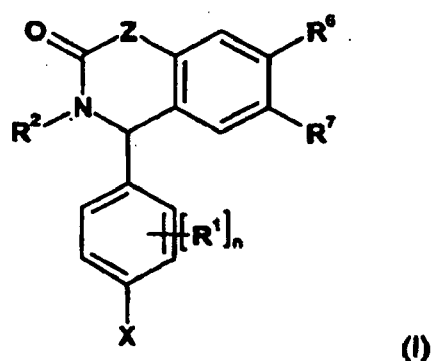
5 El término "y/o un N-óxido del mismo, un tautómero del mismo y/o una sal (de manera preferible farmacéuticamente aceptable) del mismo" significa especialmente que un compuesto de la fórmula (I) puede estar presente como tal o en mezcla con su N-óxido, como tautómero (por ejemplo debido a tautomería de tipo ceto-enol, lactama-lactima, amida-ácido imídico o enamina-imina) o en mezcla (por ejemplo provocada por reacción de equivalencia) con su tautómero, o como una sal del compuesto de la fórmula (I) y/o cualquiera de estas formas o mezclas de dos o más de tales formas.

10 En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que pueden combinarse características especificadas en cada realización con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea:



En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), y/o un tautómero y/o N-óxido y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

20 Z es CH₂ o N-R⁴;

X es halógeno;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en

H-

alquil C₁-C₄;

25 R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H-

R'O-

(R')₂N-;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

R'O-

(R')₂N-;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en

- 5 H-
- alquil C₁-C₆-
- alquenil C₁-C₈-
- halo-alquil C₁-C₄-
- halo-alquenil C₁-C₄-
- 10 cicloalquil C₃-C₇-
- heterociclil-
- aril-
- hidroxi-alquil C₁-C₄-
- alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-
- 15 amino-alquil C₁-C₄-
- N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
- cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- heterociclil-alquil C₁-C₄-
- 20 aril-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- halo-alquil C₁-C₄-carbonil-
- hidroxi-alquil C₁-C₄-carbonil-
- alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-carbonil-
- 25 amino-alquil C₁-C₄-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- heterociclil-alquil C₁-C₄-carbonil-
- 30 aril-alquil C₁-C₄-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-carbonil-

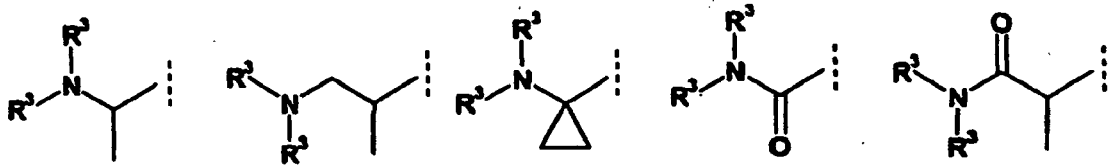
- heterociclil-carbonil-
- aril-carbonil-
- alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- 5 hidroxi-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- amino-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- 10 cicloalquil C₃-C₇-carbonil-alquil C₁-C₄-
- heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₄-
- aril-carbonil-alquil C₁-C₄-
- carbonil-alquil C₁-C₄-
- hidroxi-carbonil-alquil C₁-C₄-
- 15 alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
- cicloalquil C₃-C₇-carbonil-alquil C₁-C₄-
- 20 heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₄-
- aril-carbonil-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄-
- 25 halo-alquil C₁-C₄-carbonil-N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-

en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₇ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, nitro o ciano;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

- halógeno-
- 30 ciano-
- nitro-

- alquil C₁-C₄-
- alquenil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-
- hidroxi-
- 5 alcoxí C₁-C₄-
- amino-
- N-alquil C₁-C₄-amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-
- amino-carbonil-amino-
- 10 N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-amino-
- alquil C₁-C₄-carbonil-amino-
- amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- 15 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- hidroxi-alquil C₁-C₄-
- amino-alquil C₁-C₄-
- N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
- 20 alquil C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-;
- n es 0, 1 ó 2;
- R² se selecciona de
- (A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo
- 25 sustituidos en la posición para con
- (R³)₂N-Y-
- en el que Y está ausente (es un enlace) o
- (R³)₂N-Y- se selecciona de



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

5 alquil C₁-C₄-

halo-alquil C₁-C₄-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-;

10 o

(B) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con un sustituyente seleccionado de

ciano-

halógeno-

15 nitro-

alquil C₁-C₄-

halo-alquil C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-

hidroxi-carbonil-

20 alcoxi C₁-C₄-carbonil-

alquil C₁-C₄-carbonil-

alcoxi C₁-C₄-

heterociclil (unido en C)-

25 en el que heterociclilo (unido en C) no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, nitro o ciano;

y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₄-

halo-alquil C₁-C₄-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₄-

heterociclil (unido en C o unido en N)-alquil C₁-C₄-

5 hidroxi-alquil C₁-C₄;

o

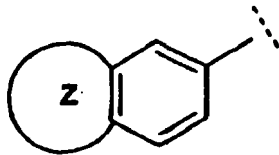
(C) fenilo,

sustituido en la posición orto con

R³O-

10 y sustituido en la posición para o meta con un sustituyente seleccionado de metilo, cloro, alquil C₁-C₄-carbonil- o alcoxi C₁-C₄-carbonil-;

(D) heterociclo (unido en C) seleccionado de



15 en el que Z es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, anillado con fenilo en la posición para y meta, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S,

que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₄-

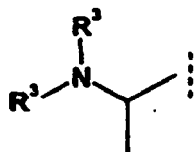
20 halo-alquil C₁-C₄-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₄-

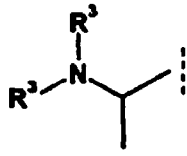
hidroxi-alquil C₁-C₄;

(E) pirazin-2-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 5 con:



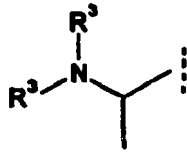
25

(F) piridazin-3-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 6 con:



o

(G) pirimidin-2-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 5 con:



5 en los que cada R³ se selecciona independientemente de

H-

alquil C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-

cicloalquil C₃-C₇-

10 alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-carbonil-

amino-alquil C₁-C₄-carbonil-

N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonil-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonil-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-

15 (R⁵)₂N-alquil C₁-C₄-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-carbonil-

R⁵O-cicloalquil C₃-C₇-

R⁵O-alquil C₁-C₄-

20 R⁵O-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

R⁵O-(alquil C₁-C₄)-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

R⁵O-(hidroxi-alquil C₁-C₄)-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

(R⁵)₂N-CO-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

alcoxicarbonil C₁-C₄-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

25 hidroxicarbonil-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

amino-carbonil-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

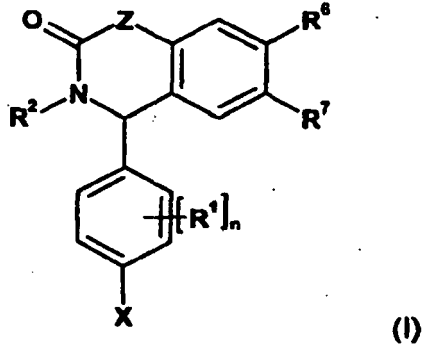
- R⁵O-cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- (R⁵)₂N-carbonil-alquil C₁-C₄-
- R⁵O-carbonil-alquil C₁-C₄-
- aril-alquil C₁-C₄-
- 5 heterociclil-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- halo-alquil C₁-C₄-carbonil-
- heterociclil-carbonil-
- aril-carbonil-
- 10 cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- heterociclil-
- aril-
- 15 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₇ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-
- alquil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- 20 cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- alquil C₁-C₄-sulfonil-
- amino-sulfonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-
- 25 amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- oxo=
- o
- 30 dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos N adicionales y que contiene opcionalmente un átomo de O y/o un átomo de S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de:

- halógeno-
- hidroxi-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-
- 5 oxo=
- hidroxi-
- alcoxi C₁-C₄-
- amino-
- N-alquil C₁-C₄-amino-
- 10 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-
- hidroxi-carbonil-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-
- amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- 15 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- alquil C₁-C₄-sulfonil-
- heterociclil-
- alquil C₁-C₄-carbonil-amino-
- 20 alquil C₁-C₄-carbonil-N-alquil C₁-C₄-amino-;
- y
- cada R⁵ se selecciona independientemente de:
- H-
- alquil C₁-C₄-
- 25 hidroxi-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
- 30 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-sulfonil-

- amino-sulfonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-
- heterociclil-carbonil-
- 5 amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄-
- 10 alcoxi C₁-C₄-carbonil-N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-
- hidroxi-cicloalquil C₃-C₇-
- o
- 15 dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos N adicionales y/o que contiene opcionalmente un átomo de O y/o un átomo de S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de
- alquil C₁-C₄-
- 20 oxo=,
- alquil C₁-C₄-carbonilo,
- alquil C₁-C₄-sulfonilo,
- hidroxi-alquilo C₁-C₄;
- con la condición de que si Z es CH₂, n es 0 ó 1, y cuando está presente, R¹ es orto-cloro, y R² se selecciona de
- 25 para-alquil C₁-C₃-fenil-
- para-(halo-alquil C₁-C₃)-fenil-
- para-alcoxi C₁-C₃-fenil-
- para-halo-fenil-
- para-nitro-fenil-
- 30 para-(alcoxi C₁-C₃-carbonil)-fenil-
- para-(hidroxi-carbonil)-fenil-
- en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales, seleccionándose independientemente dichos sustituyentes de halo y metilo,

entonces R^6 y R^7 no son ambos etoxilo o metoxilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), y/o un tautómero y/o N-óxido y/o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 en la que

Z es CH_2 o $N-R^4$;

X es halógeno;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en

H-

10 alquil C_1-C_7 -;

R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H-

$R'O-$

$(R')_2N-$;

15 R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

$R'O-$

$(R')_2N-$;

R' se selecciona del grupo que consiste en

H-

20 alquil C_1-C_7 -

alquenil C_1-C_7 -

halo-alquil C_1-C_7 -

halo-alquenil C_1-C_7 -

cicloalquil C_3-C_{12} -

25 heterociclil-

aril-

- hidroxi-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- amino-alquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- 5 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
- heterociclil-alquil C₁-C₇-
- aril-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- 10 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-
- amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
- 15 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- heterociclil-alquil C₁-C₇-carbonil-
- aril-alquil C₁-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-carbonil-
- 20 heterociclil-carbonil-
- aril-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 25 alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 30 heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-
- aril-carbonil-alquil C₁-C₇-

- carbonil-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-carbonil-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 5 N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-alquil C₁-C₇-
- heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-
- aril-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 10 alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- 15 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano;
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en
- halógeno-
- ciano-
- nitro-
- 20 alquil C₁-C₇-
- alquenil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-
- alcoxi C₁-C₇-
- 25 amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-
- amino-alquil C₁-C₇-
- 30 N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-;

n es de 0 a 2;

R² se selecciona de

5 (A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

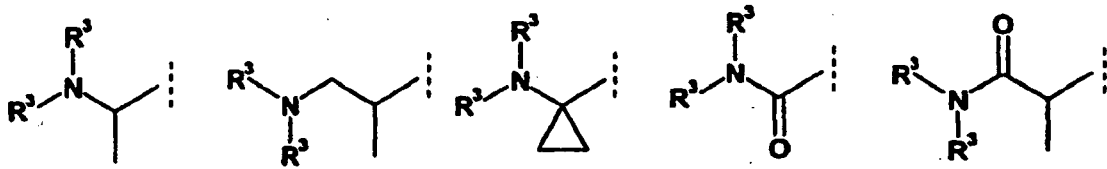
sustituidos en la posición para con

(R³)₂N-Y-

en el que Y está ausente (es un enlace) o

(R³)₂N-Y- se selecciona de

10



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₇-

15 halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₇-

hidroxi-alquil C₁-C₇-;

o

20 (B) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con un sustituyente seleccionado de

ciano-

halógeno-

nitro-

25 alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-alquil C₁-C₇-

hidroxi-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

alquil C₁-C₇-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-

heterociclil (unido en C)-

- 5 en el que heterociclilo (unido en C) no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano;

y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

- 10 alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₇-

hidroxi-alquil C₁-C₇-;

- 15 o

(C) fenilo,

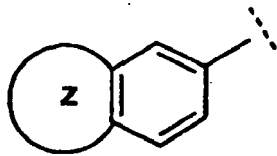
sustituido en la posición orto con

R³O-

y sustituido en la posición para o meta con un sustituyente seleccionado de metilo o cloro;

- 20 o

(D) heterociclo (unido en C) seleccionado de



en el que Z es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, anillado con fenilo en la posición para y meta, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S,

- 25 que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₇-

hidroxi-alquil C₁-C₇-;

en el que R³ se selecciona independientemente de

5 H-

alquil C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₂-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-

(R⁵)₂N-alquil C₁-C₇-

10 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-

R⁵O-alquil C₁-C₇-

R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-

15 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

(R⁵)₂N-carbonil-alquil C₁-C₇-

R⁵O-carbonil-alquil C₁-C₇-

aril-alquil C₁-C₇-

heterociclil-alquil C₁-C₇-

20 alquil C₁-C₇-carbonil-

heterociclil-carbonil-

aril-carbonil-

cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-

25 heterociclil-

aril-

en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

30 alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

- alquil C₁-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- alquil C₁-C₇-sulfonil-
- amino-sulfonil-
- 5 N-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
- amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- 10 oxo=
- o
- dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de:
- 15 halógeno-
- alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- oxo=
- hidroxi-
- 20 alcoxi C₁-C₇-
- amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
- hidroxi-carbonil-
- 25 alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- 30 alquil C₁-C₇-carbonil-amino-
- alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-;
- y

R⁵ se selecciona independientemente de:

H-

alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-

5 amino-carbonil-alquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-sulfonil-

amino-sulfonil-

10 N-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-

amino-carbonil-

N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

15 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

o

20 dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

alquil C₁-C₇-

oxo=;

25 con la condición de que si Z es CH₂, n es 0 y R² se selecciona de

para-alquil C₁-C₃-fenil-

para-(halo-alquil C₁-C₃)-fenil-

para-alcoxi C₁-C₃-fenil-

para-halo-fenil-

30 para-nitro-fenil-

para-(alcoxi C₁-C₃-carbonil)-fenil-

para-(hidroxi-carbonil)-fenil-

en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales, entonces R^6 y R^7 no son ambos etoxilo o metoxilo.

En otra realización,

Z es CH_2 .

5 En otra realización

Z es $N-R^4$.

En otra realización

Z es $N-R^4$; en el que

R^4 se selecciona del grupo que consiste en

10 H-,

alquil C_1-C_4 .

En otra realización,

R^6 se selecciona de

$R'O-$

15 y

R^7 se selecciona de

$R'O-$.

En otra realización,

R^6 se selecciona de

20 H-

y

R^7 se selecciona de

$(R')_2N-$.

En otra realización,

25 R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H-

alquil C_1-C_7 -

alquenil C_1-C_7 -

halo-alquil C_1-C_7 -

30 cicloalquil C_3-C_{12} -

hidroxi-alquil C_1-C_7 -

- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
 amino-alquil C₁-C₇-
 N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- 5 cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-alquil C₁-C₇-
 alquil C₁-C₇-carbonil-
 carbonil-alquil C₁-C₇-
 hidroxil-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 10 alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
 amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
 N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 15 alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano.
 En otra realización,
 R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- 20 H-
 alquil C₁-C₄-
 alquenil C₁-C₄-
 halo-alquil C₁-C₄-
 cicloalquil C₃-C₁₂-
- 25 cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₂-
 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, nitro o ciano.
 En otra realización,
 R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- 30 halógeno-
 ciano-
 nitro-

alquil C₁-C₇-

alquenil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

amino-

5 N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

hidroxi-alquil C₁-C₇-

amino-alquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

10 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-.

En otra realización,

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

halógeno-

15 ciano-

nitro-

alquil C₁-C₄-

alquenil C₁-C₄-

halo-alquil C₁-C₄-

20 amino-

N-alquil C₁-C₄-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-

hidroxi-alquil C₁-C₂-

amino-alquil C₁-C₂-

25 N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₂-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₂-

alquil C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₂-.

En otra realización,

n es de 0 a 1.

30 En otra realización,

n es 0.

En otra realización,

R² se selecciona de

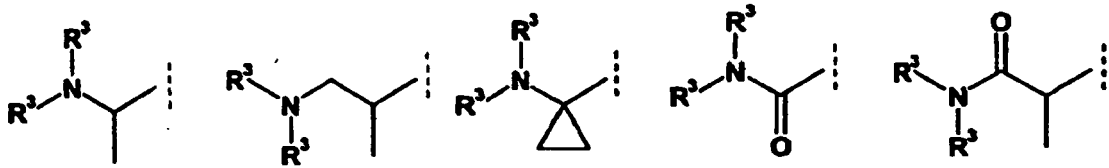
fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con

5 (R³)₂N-Y-

en el que Y está ausente (es un enlace) o

(R³)₂N-Y- se selecciona de



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

10 halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

15 alcoxi C₁-C₇-

hidroxi-alquilo C₁-C₇.

En otra realización,

R² se selecciona de

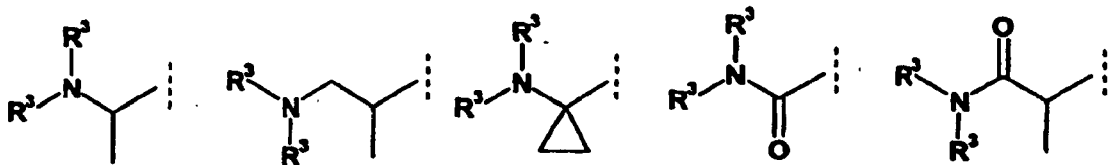
fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

20 sustituidos en la posición para con

(R³)₂N-Y-

en el que Y está ausente (es un enlace) o

(R³)₂N-Y- se selecciona de



25 y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

- ciano-
- alquil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-
- hidroxi-
- 5 alcoxí C₁-C₄-
- hidroxi-alquilo C₁-C₄,
- en los que
- R³ se selecciona independientemente de
- H-
- 10 alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₂-
- (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-
- (R⁵)₂N-alquil C₁-C₇-
- (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
- 15 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- R⁵O-alquil C₁-C₇-
- (R⁵)₂N-carbonil-alquil C₁-C₇-
- R⁵O-carbonil-alquil C₁-C₇-
- aril-alquil C₁-C₇-
- 20 heterociclil-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- heterociclil-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
- heterociclil-
- 25 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de
- halo-
- alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- 30 alquil C₁-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

alquil C₁-C₇-sulfonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

oxo=

o

- 5 dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de:

alquil C₁-C₇-

oxo=

- 10 hidroxil-

amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

hidroxil-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

- 15 amino-carbonil-

N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

alquil C₁-C₇-carbonil-

alquil C₁-C₇-carbonil-amino-;

y

- 20 R⁵ se selecciona independientemente de:

H-

alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-

amino-carbonil-alquil C₁-C₇-

- 25 alquil C₁-C₇-sulfonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

o

- 30 dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

alquil C₁-C₇-

OXO=.

En otra realización,

R² se selecciona de

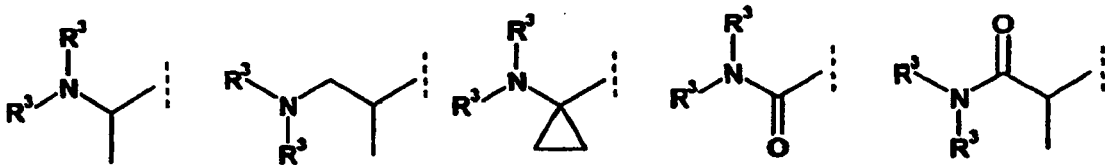
fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

5 sustituidos en la posición para con

(R³)₂N-Y-

en el que Y está ausente (es un enlace) o

(R³)₂N-Y- se selecciona de



10 y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

15 hidrox-

alcoxi C₁-C₇-

hidrox-alquilo C₁-C₇,

en los que

R³ se selecciona independientemente de

20 H-

alquil C₁-C₄-

cicloalquil C₃-C₁₂-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-

(R⁵)₂N-alquil C₁-C₇-

25 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₂-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-carbonil-

aril-alquil C₁-C₂-

heterociclil-alquil C₁-C₂-

- alquil C₁-C₄-carbonil-
- heterociclil-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₂-
- heterociclil-
- 5 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de
- halo-
- alquil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-
- 10 alquil C₁-C₄-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- alquil C₁-C₄-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- oxo=
- 15 o
- dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de:
- alquil C₁-C₄-
- 20 oxo=
- hidroxi-
- amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-
- hidroxi-carbonil-
- 25 alcoxi C₁-C₄-carbonil-
- amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- alquil C₁-C₄-carbonil-amino-;
- 30 y
- R⁵ se selecciona independientemente de:
- H-

alquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₂-

amino-carbonil-alquil C₁-C₂-

alquil C₁-C₄-sulfonil-

5 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₂-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-

o

10 dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de:

alquil C₁-C₄-

oxo=.

En otra realización,

15 R² se selecciona de

fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con

(R³)₂N-Y-

en el que Y está ausente (es un enlace)

20 y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

25 hidroxil-

alcoxi C₁-C₇-

hidroxil-alquilo C₁-C₇.

En otra realización,

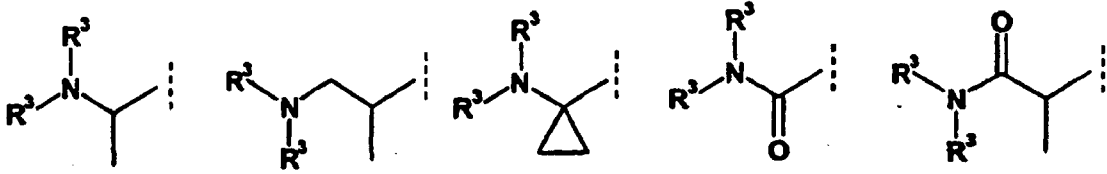
R² se selecciona de

30 fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con

(R³)₂N-Y-

en el que $(R^3)_2N-Y$ se selecciona de



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

5 ciano-

alquil C₁-C₄-

halo-alquil C₁-C₄-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₄-

10 hidroxi-alquilo C₁-C₄.

En otra realización, Z es CH₂ o NR⁴ en el que R⁴ es H o alquilo C₁-C₃. Preferiblemente, Z es CH₂ o NH, más preferiblemente CH₂.

En otra realización, X es cloro o fluoro, preferiblemente cloro.

En otra realización, cada R' se selecciona independientemente de

15 H-

alquil C₁-C₆-

heterociclil-alquil C₁-C₄-

amino-alquil C₁-C₄-

N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-

20 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-

heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-

amino-carbonil-alquil C₁-C₄-

N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-

25 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-

d₃ metoxilo,

cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

cicloalquil C₃-C₇-

- aril-alquil C₁-C₄-
 alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-
 alquenil C₁-C₆-
 halo-alquil C₁-C₄-
 5 halo-alquenil C₁-C₄-
 alquil C₁-C₄-carbonil-
 alquil C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄-
 aril-alquil C₁-C₄-
 heterociclil- y
 10 aril-
 en los que dicho cicloalquilo C₃-C₇ (incluyendo el sustituyente cicloalquilo C₃-C₇ dentro de cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-), está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metilo, y en los que arilo (incluyendo dentro de aril-alquil C₁-C₄-), y heterociclilo (incluyendo dentro de heterociclil-alquil C₁-C₄- y heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₄-), está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes alquilo C₁-C₄.
 15 En otra realización, al menos un R' se selecciona independientemente de
 H-, y
 alquil C₁-C₆-.
 En otra realización, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en
 H-
 20 R'O- y
 (R')₂N-,
 en los que R' se selecciona independientemente de
 H-
 alquil C₁-C₄-
 25 heterociclil-alquil C₁-C₄-
 amino-alquil C₁-C₄-
 heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₄-
 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
 hidroxil-alquil C₁-C₄-
 30 N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
 y

d₃ metoxilo,

en los que heterociclilo dentro de heterociclil-alquil C₁-C₄- y heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₄-, está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes alquilo C₁-C₄.

En otra realización, R⁷ se selecciona independientemente de

5 R'O-, y

(R')₂N-,

en los que R' se selecciona independientemente de

alquil C₁-C₆-

cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

10 heterociclil-alquil C₁-C₄-

cicloalquil C₃-C₇-

heterociclil-alquil C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-

15 amino-alquil C₁-C₄-

aril-alquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-

alquenil C₁-C₆-

halo-alquil C₁-C₄-

20 alquil C₁-C₄-carbonil-

alquil C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄-

aril-alquil C₁-C₄-

en los que dicho cicloalquilo C₃-C₇, o el sustituyente cicloalquilo C₃-C₇ dentro de cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-, está opcionalmente sustituido con hidroxilo.

25 Preferiblemente, R⁶ es R'O-.

Preferiblemente, R⁷ es R'O-.

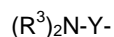
En otra realización, R' es alquil C₁-C₆-.

30 En otra realización, R¹ se selecciona independientemente de halógeno, nitro-, alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-, amino, N-alquil C₁-C₄-amino-, N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-, amino-carbonil-amino-, N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-amino-, N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-amino-, amino-carbonil-, N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-, N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-, alquil C₁-C₄-carbonil-amino-, hidroxi-alquil C₁-C₄-; amino-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄- y N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-.

En otra realización, R² se selecciona de:

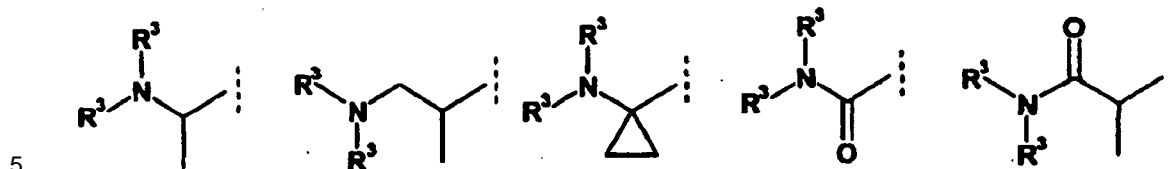
(A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con



en el que Y está ausente (es un enlace) o

$(R^3)_2N-Y-$ se selecciona de



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₄-

10 halo-alquil C₁-C₄-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-;

(B) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

15 sustituidos en la posición para con un sustituyente seleccionado de

ciano-

halógeno-

nitro-

alquil C₁-C₄-

20 halo-alquil C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-

hidroxi-carbonil-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-

alquil C₁-C₄-carbonil-

25 alcoxi C₁-C₄-

heterociclil (unido en C)-

en el que heterociclilo (unido en C) no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, nitro o ciano;

y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₄-

halo-alquil C₁-C₄-

5 hidroxi-

alcoxi C₁-C₄-

heterociclil (unido en C o unido en N)-alquil C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-;

o

10 (C) fenilo, sustituido en la posición orto con

R³O-

y sustituido en la posición para o meta con un sustituyente seleccionado de metilo, cloro, alquil C₁-C₄-carbonil- o alcoxi C₁-C₄-carbonil-.

En otra realización, R² se selecciona de:

15 (A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

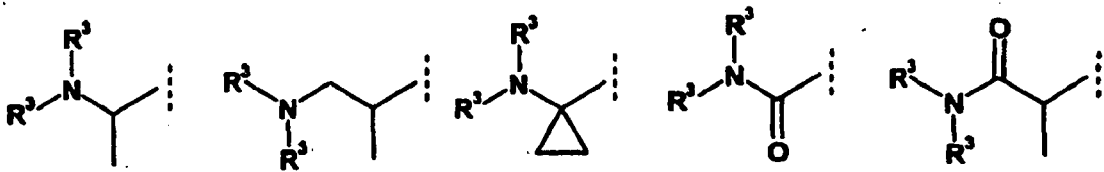
sustituidos en la posición para con

(R³)₂N-Y-

en el que Y está ausente (es un enlace) o

(R³)₂N-Y- se selecciona de

20



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₄-

25 halo-alquil C₁-C₄-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-.

En otra realización, R² se selecciona de:

- (A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo,
sustituidos en la posición para con $(R^3)_2N-Y-$, en el que Y está ausente (es un enlace)
y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de
halógeno-
- 5 ciano-
alquil C_1-C_4-
halo-alquil C_1-C_4-
hidroxi-
alcoxi C_1-C_4-
- 10 hidroxi-alquil C_1-C_4- .
En otra realización, R^2 se selecciona de:
(A)i fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo,
sustituidos en la posición para con $(R^3)_2N-Y-$, en el que Y está ausente (es un enlace), y en el que el fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo no están sustituidos adicionalmente.
- 15 En otra realización, cada R^3 se selecciona independientemente de:
alquil C_1-C_4-
cicloalquil C_3-C_7- alquil C_1-C_4-
heterociclil-alquil C_1-C_4-
aril-alquil C_1-C_4-
- 20 $(R^5)_2N$ -cicloalquil C_3-C_7-
 $(R^5)_2N$ -cicloalquil C_3-C_7- alquil C_1-C_4-
 $(R^5)_2N$ -CO-cicloalquil C_3-C_7- alquil C_1-C_4-
aril-
heterociclil-
- 25 cicloalquil C_3-C_7-
en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C_3-C_7 no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de
halógeno-
alquil C_1-C_4-
- 30 halo-alquil C_1-C_4-
alquil C_1-C_4- carbonil-
cicloalquil C_3-C_7- carbonil-

alquil C₁-C₄-sulfonil-

amino-sulfonil-

N-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-

5 amino-carbonil-

N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil- y

oxo=

10 En otra realización, R² se selecciona de (A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo, sustituidos en la posición para con (R³)₂N-Y-, en el que Y está ausente (es un enlace), en el que un R³ es alquil C₁-C₄-, preferiblemente metilo, y el otro R³ se selecciona de:

cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

heterociclil-alquil C₁-C₄-

aril-alquil C₁-C₄-

15 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

(R⁵)₂N-CO-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₇ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de:

20 halógeno-, alquil C₁-C₄-, halo-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-carbonil-, cicloalquil C₃-C₇-carbonil-, alquil C₁-C₄-sulfonil-, amino-sulfonil-, N-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-, N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-, amino-carbonil-, N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-, N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil- y oxo=.

25 En otra realización, R² se selecciona de (A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo, sustituidos en la posición para con (R³)₂N-Y-, en el que Y está ausente (es un enlace), en el que un R³ es alquil C₁-C₄-, preferiblemente metilo, y el otro R³ se selecciona del grupo que incluye (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄- y (R⁵)₂N-CO-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-, y los dos R⁵, junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos N adicionales y/o que contiene opcionalmente un átomo de O y/o un átomo de S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de

alquil C₁-C₄-

30 oxo=,

alquil C₁-C₄-carbonilo,

alquil C₁-C₄-sulfonilo, e

hidroxi-alquilo C₁-C₄.

35 En una realización preferida, R² se selecciona de (A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo, sustituidos en la posición para con (R³)₂N-Y-, en el que Y está ausente (es un enlace), y en el que un R³ es alquil C₁-C₄-, preferiblemente metilo, y el otro R³ es (R⁵)₂N-ciclohexil-alquil C₁-C₂-, y en el que los dos R⁵, junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo N adicional y/o que contiene opcionalmente un átomo de O y/o un átomo de S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de

alquil C₁-C₄-, preferiblemente metilo

oxo=,

alquil C₁-C₄-carbonilo,

alquil C₁-C₄-sulfonilo, e

5 hidroxi-alquilo C₁-C₄.

En una realización más preferida, R² se selecciona de fenilo o 3-piridilo, sustituidos en la posición para con (R³)₂N-Y-, en el que Y está ausente (es un enlace), y en el que un R³ es alquil C₁-C₄-, preferiblemente metilo, y el otro R³ es (R⁵)₂N-ciclohexil-metil-, y en el que los dos R⁵, junto con el N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo N adicional, estando dicho anillo heterocíclico sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente oxo y opcionalmente sustituido en N con metilo. Preferiblemente dicho anillo heterocíclico es piperazinilo. Preferiblemente, el anillo ciclohexilo está sustituido en las posiciones 1 y 4. Preferiblemente, la estereoquímica de tal sustitución es trans.

En otra realización, cada R⁵ se selecciona independientemente de:

H-

15 alquil C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-

alquil C₁-C₄-carbonil-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-

amino-carbonil-alquil C₁-C₄-

20 N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-

alquil C₁-C₄-sulfonil-

amino-sulfonil-

N-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-

25 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-

heterociclil-carbonil-

amino-carbonil-

N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-

30 cicloalquil C₃-C₇-carbonil-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-

cicloalquil C₃-C₇-

hidroxi-cicloalquil C₃-C₇-

o

5 dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos N adicionales y/o que contiene opcionalmente un átomo de O y/o un átomo de S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de

alquil C₁-C₄-

oxo=,

alquil C₁-C₄-carbonilo,

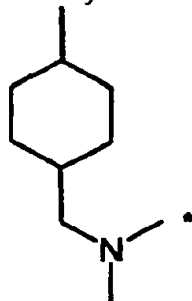
10 alquil C₁-C₄-sulfonilo,

hidroxi-alquilo C₁-C₄.

15 En una realización adicional de la invención tal como se describe en el presente documento, cuando están presentes dos sustituyentes R³ y no se unen para formar un anillo, al menos un sustituyente R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilo C₁-C₄. Preferiblemente al menos un sustituyente R³ se selecciona de H, metilo y etilo, particularmente metilo. En otra realización, al menos un R³ es alquil C₁-C₇-, preferiblemente alquil C₁-C₄-, preferiblemente metilo.

En otra realización, cuando R³ incluye un grupo ciclohexilalquilo que está adicionalmente monosustituido en un átomo del anillo ciclohexilo, la sustitución en ciclohexilo es preferiblemente en las posiciones 1 y 4. Tal patrón de sustitución se ilustra como un ejemplo a continuación, y no se limita al siguiente ejemplo específico:

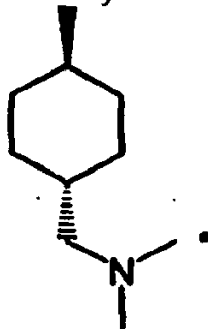
sustituyente



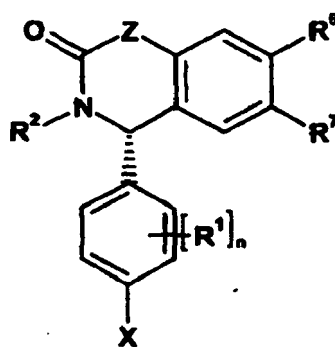
20

En otra realización, la estereoquímica de tal sustitución es trans. A continuación se proporciona un ejemplo de tal estereoquímica, y no se limita al siguiente ejemplo específico:

sustituyente



En otra realización, la estereoquímica del compuesto de fórmula I se muestra a continuación:



En otra realización, R^6 se selecciona de H, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo (isopropoxilo o n-propoxilo), butoxilo (preferiblemente isobutoxilo), morfolin-4-iletexilo, aminoetoxilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonylmetoxilo, dimetilaminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo, hidroxietoxilo, hidroxipropoxilo, dimetilaminocarbonylmetoxilo, metilaminocarbonylmetoxilo y d_3 metoxilo. Preferiblemente R^6 es metoxilo.

En otra realización, R^7 se selecciona de metoxilo, etoxilo, butoxilo (incluyendo isobutoxilo, sec-butoxilo, (R)-sec-butoxilo, (S)-sec-butoxilo), propoxilo (incluyendo isopropoxilo, n-propoxilo), ciclopropilmetoxilo, ciclopentiloxilo, morfolinil-4-ilpropoxilo, 3-hidroxipropoxilo, 3-dimetilaminopropoxilo, 1-etilpropoxilo, 3-aminopropoxilo, ciclobutoxilo, 1-metilbutoxilo, 1,2-dimetilpropoxilo, 3-amino-1-metil-propoxilo, ciclohexiloxilo, benciloxilo, ciclohexilmetoxilo, ciclobutilmetoxilo, ciclopentilmetoxilo, 2-metoxi-1-metil-etoxilo (incluyendo en particular (R)-2-metoxi-1-metil-etoxilo), 1,3-dimetil-but-3-eniloxilo, 1-metil-but-3-eniloxilo, piridin-4-ilmetoxilo, trifluorometoxilo, metoxietoxilo, (R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxilo, (S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxilo, (R)-2-metoxi-propoxilo, 2-metoxi-1-metil-etoxilo, 1-hidroxil-ciclopropilmetoxilo, 3-metoxi-propoxilo, oxetan-2-ilmetoxilo, 2,2-difluoro-etoxilo, isopropilamino, etilcarbonylamino, isopropil-propil-amino, (dimetilaminoetil)-isopropil-amino, (metilcarbonylaminoetil)isopropilamino, isobutilamino, ciclopentilmetilamino, 1-etil-propil-amino, ciclohexilamino, butilamino (incluyendo sec-butilamino), ciclobutilamino, ciclopentilamino, propilamino, etilamino, bencilamino, ciclopropilmetilamino, ciclohexilmetilamino, metilcarbonylamino, isopropilcarbonylamino, (metilcarbonyl)isopropilamino, (etilcarbonyl)isopropilamino, (isopropil)metil-amino e (isopropil)etil-amino. Preferiblemente R^7 es isopropoxilo.

En una realización preferida, n es 0.

En otra realización, R^1 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxilo, bromo, nitro, amino, amino-carbonyl-amino-, metilaminocarbonylamino-, metilaminocarbonyl-, metilcarbonylamino-, etilaminocarbonylamino-, etilcarbonylamino-, (etil)metilamino-, dimetilamino-, aminocarbonyl-, hidroximetil-, aminometil-, metilcarbonylaminoetil-, metilaminometilo.

En una realización preferida, R^2 se selecciona de:

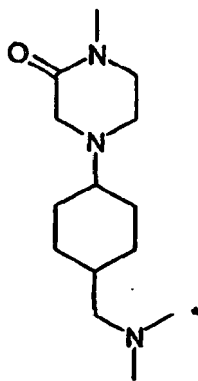
(A) i fenilo sustituido con:

4-dimetilamino-, 4-metilamino-, 4-morfolin-4-il-, 4-pirrolidin-1-il-, 4-dimetilamino-2-metoxilo, 2-metoxi-4-metil-, 2-metoxi-4-morfolin-4-il-, 4-dimetilamino-2-metoxi-, 4-dimetilamino-2-metil-, 4-(N-metil-N-piridin-4-ilmetil-amino)-, 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-, 4-pirazol-1-il-, 4-metilcarbonylamino-, 4-(2-oxo-azetidín-1-il)-, 4-(N-metil-N-etil-amino)carbonyl-, 4-(piperidin-1-carbonyl)-, 4-metilaminocarbonyl-, 4-dietileminocarbonyl-, 4-dimetilaminocarbonyl-, 4-(pirrolidin-1-carbonyl)-, 4-aminocarbonyl-, 4-(N-metil-N-piridin-4-il-aminocarbonyl)-, 4-(N-piridin-4-il-aminocarbonyl)-, 4-(N-piridin-3-il-aminocarbonyl)-, 4-hidroximetilo, 4-N-metilcarbonyl-N-metil-amino-, 4-(N-metilcarbonyl-N-ciclopentilmetil-amino)-, 4-(N-metil-N-piperidin-3-il-metil-amino)-, 4-[metil-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-, 4-(N-metil-N-piperidin-4-ilmetil-amino)-, 4-[(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-, 4-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-etilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-etil-metil-amino)-ciclohexilmetil]-metil-amino-, 4-dietilamino, 4-(N-ciclopentilmetil-N-metil-amino)-, 4-(N-isopropil-N-metil-amino)-, 4-(N-ciclopentil-N-metil-amino)-, 4-(N-ciclohexil-N-metilamino)-, 4-(N-sec-butil-N-metil-amino)-, 4-(N-ciclopropilmetil-N-metil-amino)-, 4-(N-ciclohexilmetil-N-metil-amino)-, 4-(N-isobutil-N-metil-amino)-, 4-(N-bencil-N-metil-amino)-, 4-(N-etil-N-metil-amino)-, 4-etilamino-, 4-dipropilamino-, 4-(N-ciclobutil-N-metil-amino)-, 4-[(2-fluoro-bencil)-metil-amino]-, 4-[(2,3-difluoro-bencil)-metil-amino]-, 4-[metil-(3-trifluorometil-bencil)-amino]-, 4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-, 4-[(3-fluoro-bencil)-metil-amino]-, 4-(N-metil-N-piridin-3-ilmetil-amino)-, 4-[(4-fluoro-bencil)-metil-amino]-, 4-[(3,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-, 4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-, 4-(N-ciclopropilmetil-N-piridin-4-ilmetil-amino)-, 4-(N-etil-N-piridin-4-ilmetil-amino)-, 4-[(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-4-ilmetil-amino]-, 4-(N-metil-N-pirimidin-4-ilmetil-amino)-, 4-[(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-metil-amino]-, 4-(N-metil-N-tiofen-3-ilmetil-amino)-, 4-[metil-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-, 4-(N-furan-3-ilmetil-N-metil-amino)-, 4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-, 4-[metil-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-, 4-[metil-(4-propilamino-ciclohexilmetil)-amino]-, 4-[(4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-etil-amino]-, 4-[metil-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexilmetil)-

amino]-, 4-[metil-(4-piperidin-1-il-ciclohexilmetil)-amino]-, [4-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-, 4-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexilmetil]-amino}-, 4-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-, 4-(3-amino-5-metil-1H-pirazol-4-il)-, 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-, 4-(1-pirrolidin-1-il-etil)-, 4-(1-morfolin-4-il-etil)-, 4-(1-hidroxi-etil)-, 4-[1-(piperidin-4-ilamino)-etil]-, 4-[1-(N-piperidin-4-il-N-metilcarbonil-amino)-etil]-, 4-[1-(N-metil-N-piperidin-4-il-amino)-etil]-, 4-{1-[(4-dimetilamino-ciclohexil)-metilamino]-etil}-, 4-[1-(4-amino-ciclohexilamino)-etil]-, 4-[1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-, 4-{1-[4-(isopropil-metil-amino)-piperidin-1-il]-etil}-, 4-(1-dimetilamino-etil)-, 4-[1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[1-(2-dimetilamino-etilamino)-etil]-, 4-[1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-, 4-(1-tiomorfolin-4-il-etil)-, 4-(1-N-isobutil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-propil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-isopropil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclopropil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclohexilmetil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclopropil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclohexil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclopropilmetil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclopropilmetil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-bencil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclobutil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-pirrolidin-3-carbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-cis-4-aminociclohexanocarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-trans-4-amino-ciclohexanocarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-4-dimetilamino-ciclohexanocarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-4-dimetilamino-ciclohexanocarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-1-metil-pirrolidin-3-il-carbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-4-dimetilamino-ciclohexanocarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-[1-(piperidin-3-ilamino)-etil]-, 4-(1-N-(2-aminoetil)-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-(3-aminopropil)-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-(3-dimetilaminopropil)-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-[1-(N-etil-N-piperidin-4-il-amino)-etil]-, 4-[1-(3-amino-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-, 4-[1-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-, [1-(4-dietilamino-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[1-(3-oxo-morfolin-4-il)-etil]-, 4-[(4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-(N-metil-N-etil-amino-carbonil)-, 4-(N-ciclopropilmetil-N-metil-amino)-, 4-(2-oxo-azetidín-1-il)-, 4-(1-N-metilcarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(morfolin-4-il-ciclohexilmetil)-amino]-, 4-(morfolin-4-il-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-3-metil-, 4-[(4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-3-fluoro-, 4-[(4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-2-metoxi-, 4-[1-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-, 4-[1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[(4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-etil-amino]-, 4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-etil]-, 4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-, 4-imidazol-1ilmetil-, 4-(N-trifluorometil-carbonil-N-metil-amino)-, 4-[1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-, 4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-piperazin-1-il]-etil]-, 4-[1-(metilcarbonilamino)-etil]-, 4-[1-(metoximetilcarbonilamino)-etil]-, 4-[1-(dimetilaminometil-carbonilamino)-etil]-, 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-, 4-(2-oxo-imidazondin-1-il)- o 4-(3-amino-5-etil-1H-pirazol-4-il)-, o

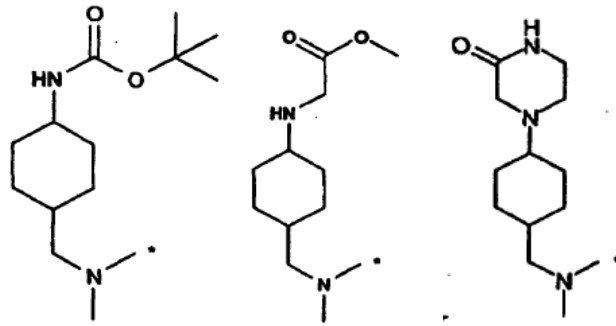
R² se selecciona de fenilo sustituido con:

2-fluoro o 3-fluoro y sustituido en la posición para (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona) con:

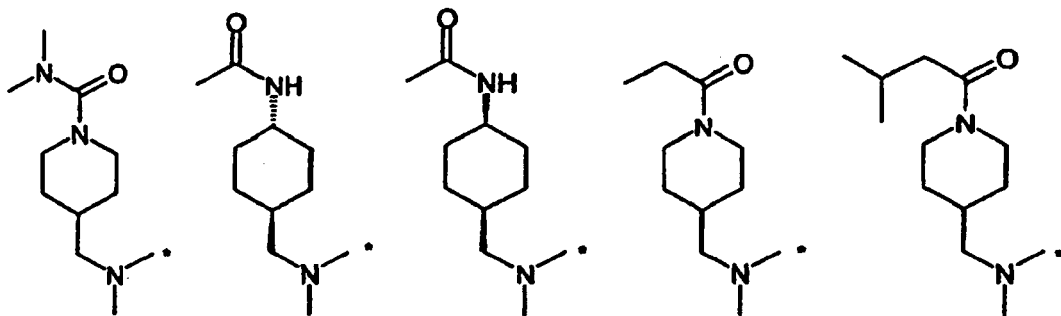
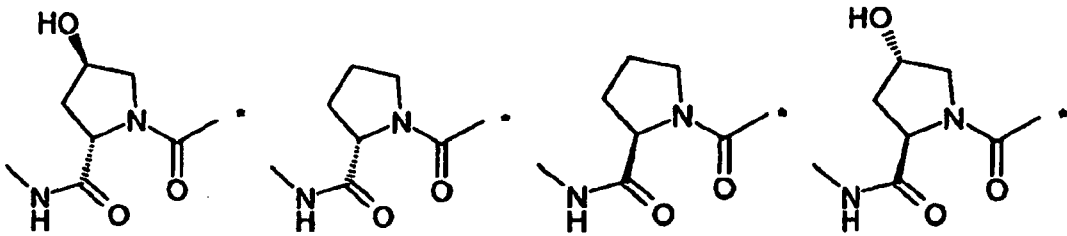
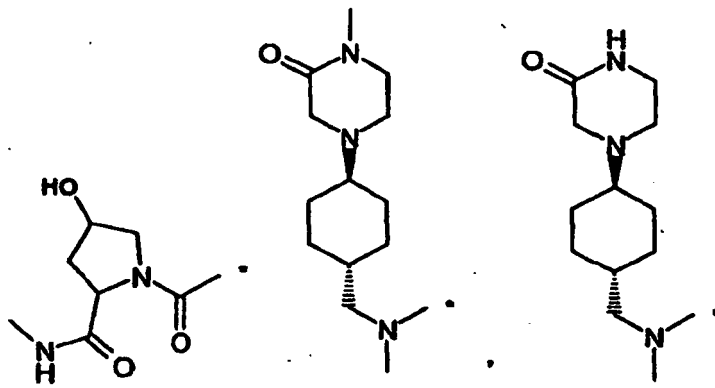


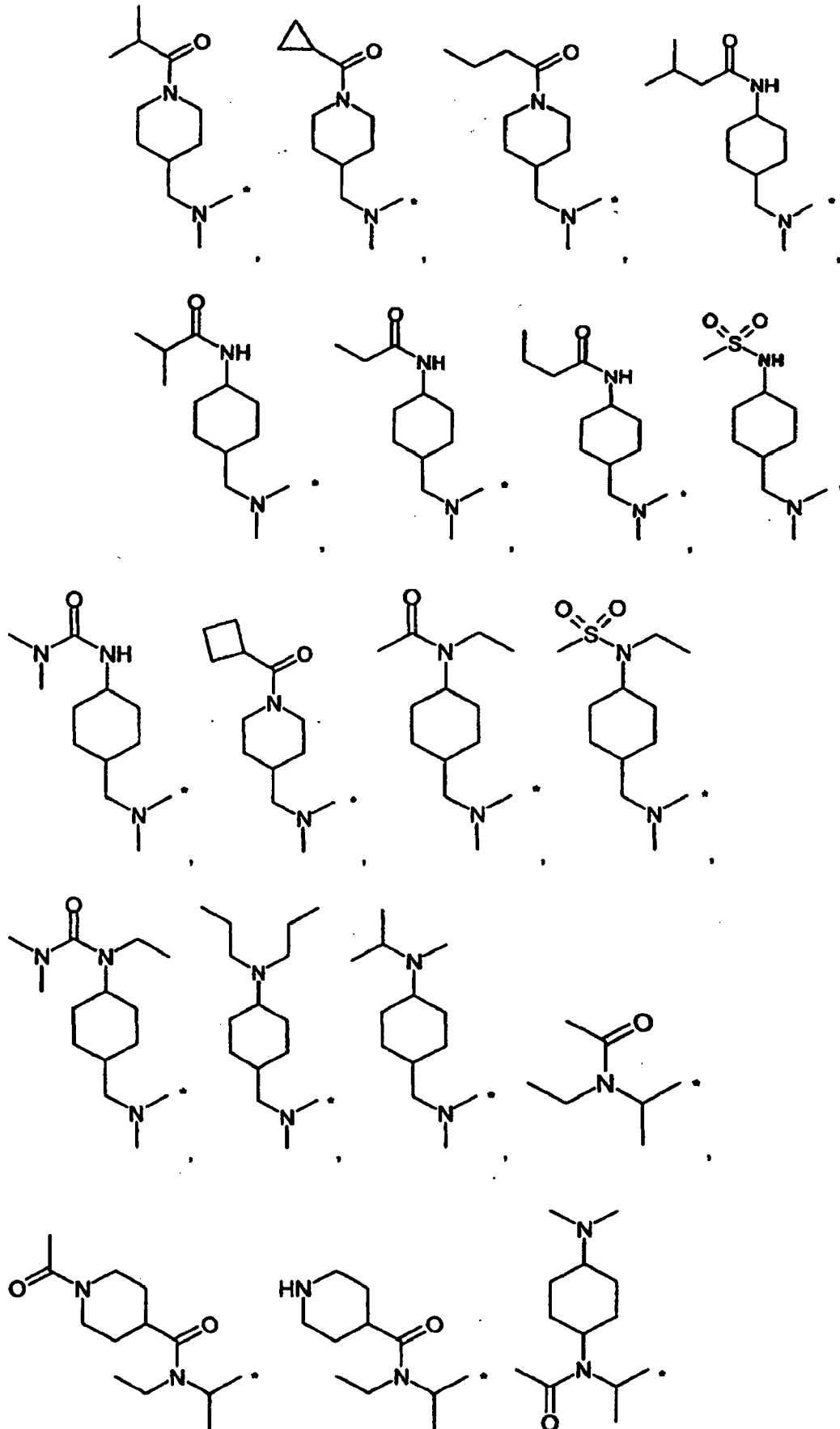
o R² se selecciona de fenilo sustituido en la posición orto (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona) con metoxilo y sustituido en la posición para (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona) con:

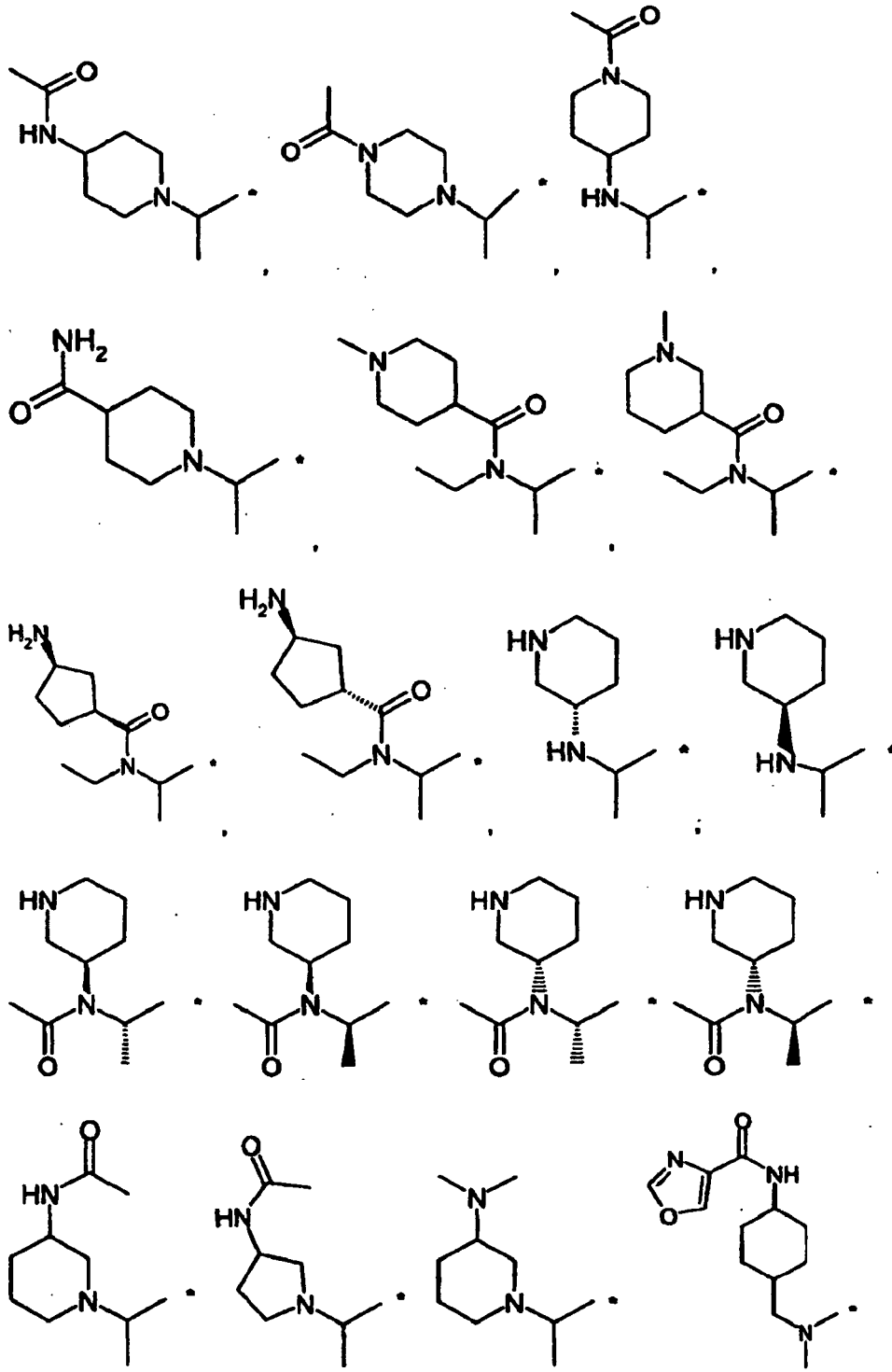
35

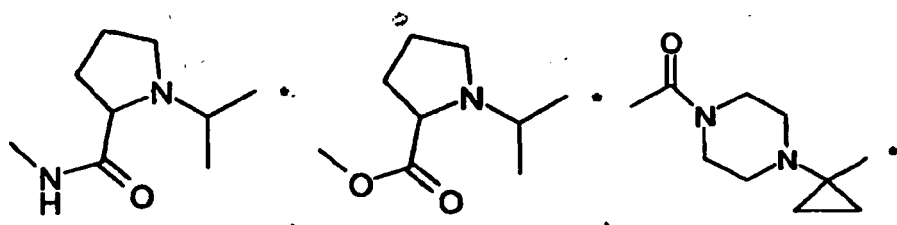
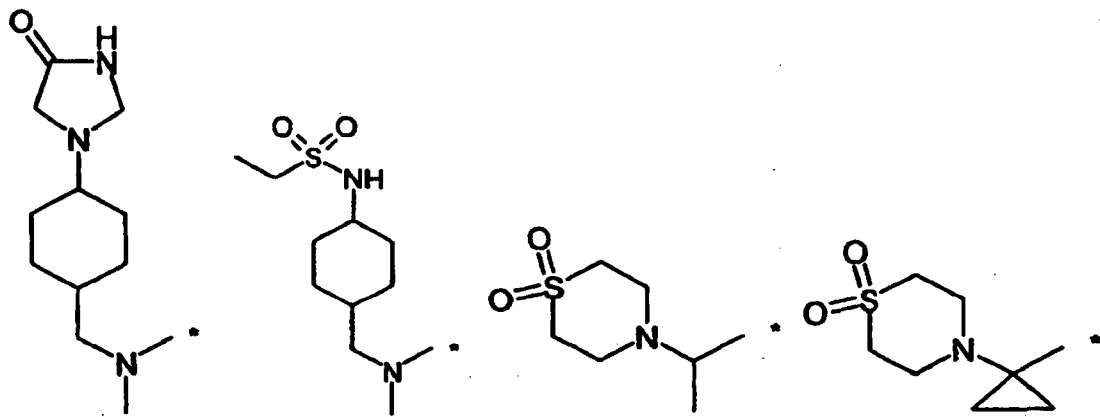
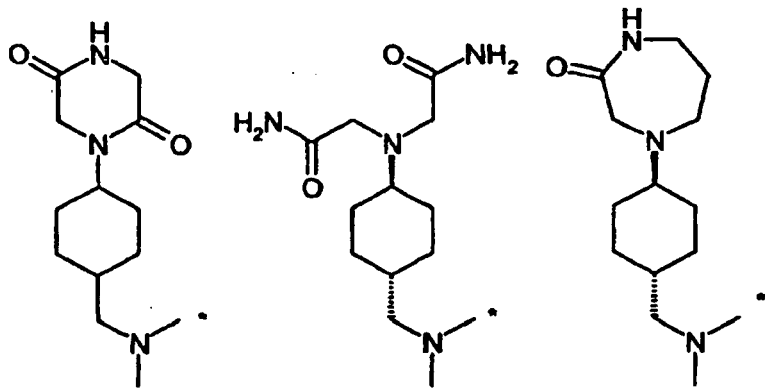
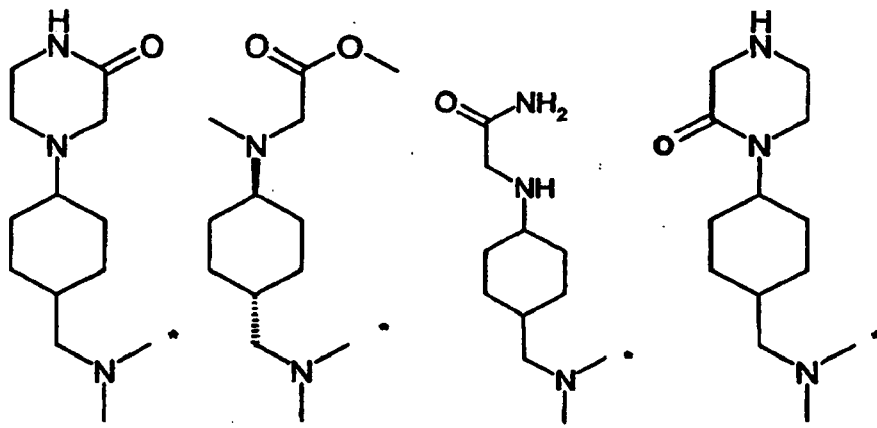


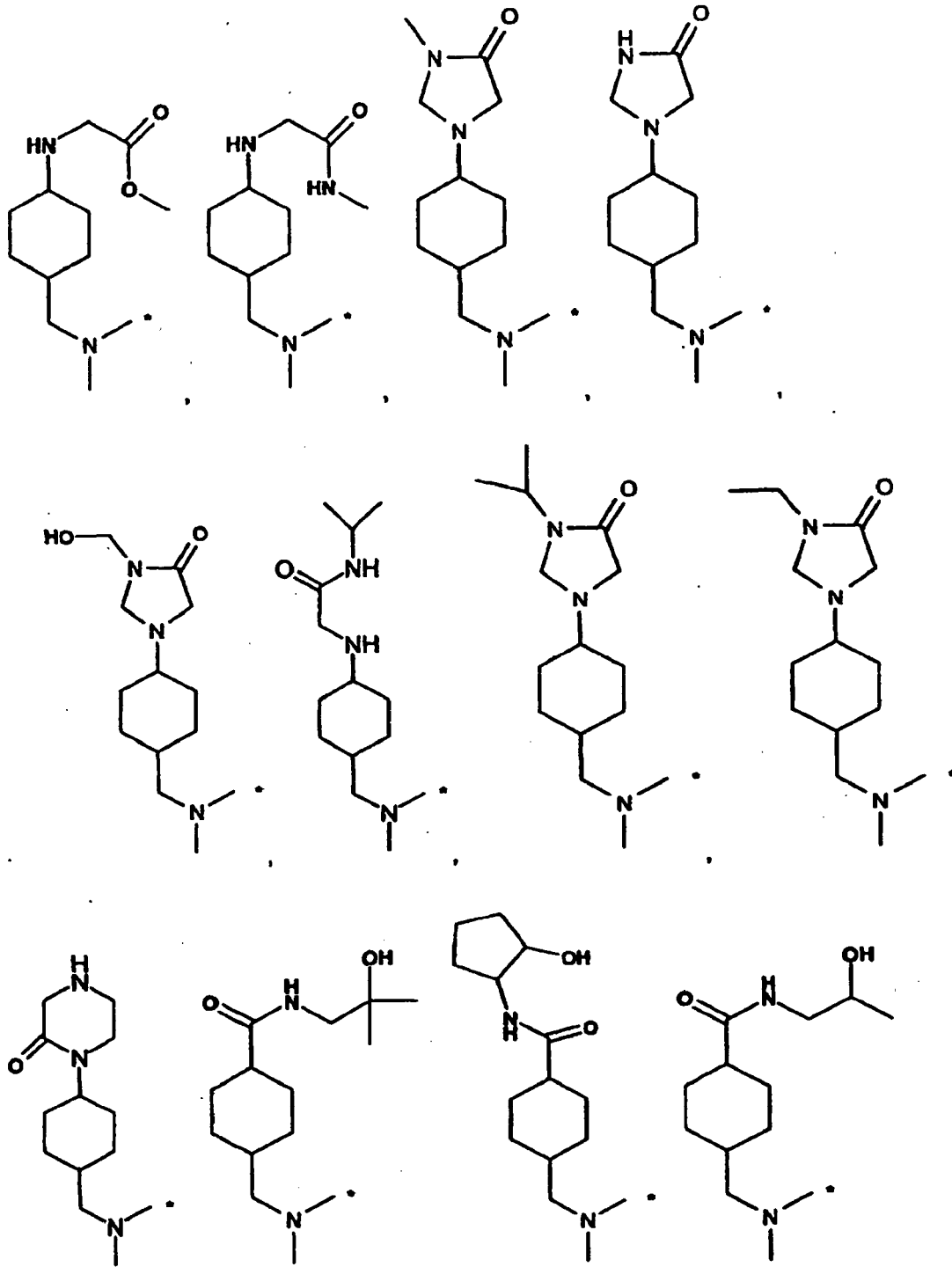
o R² es fenilo sustituido en la posición para (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona) con:

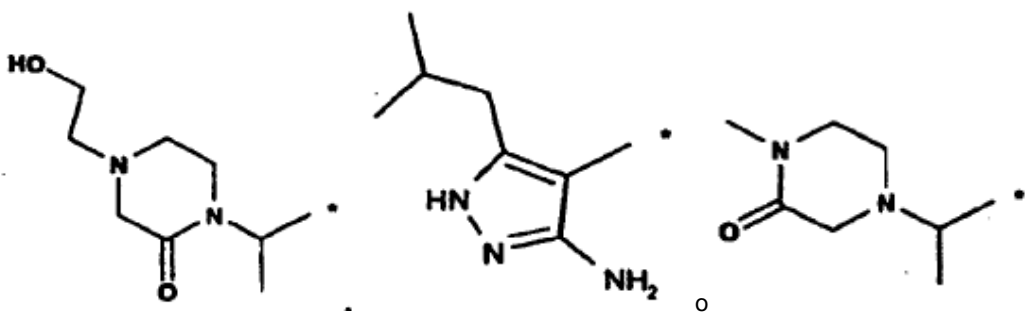
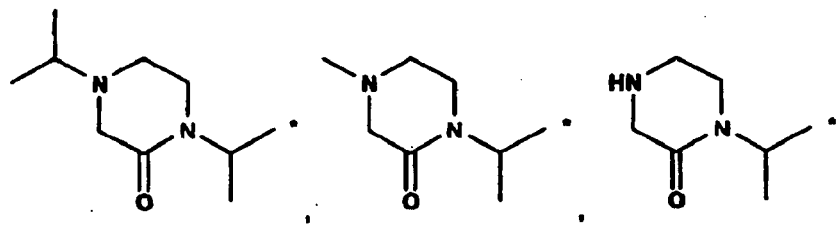
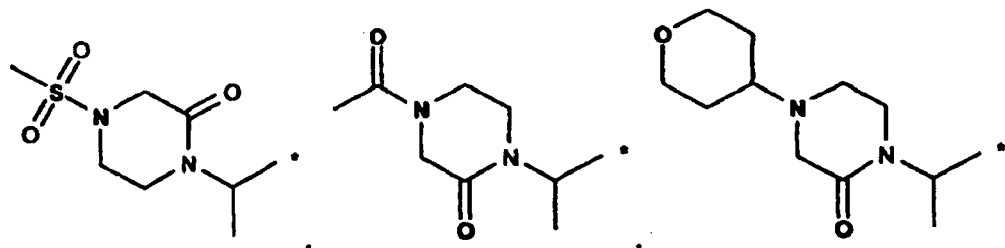
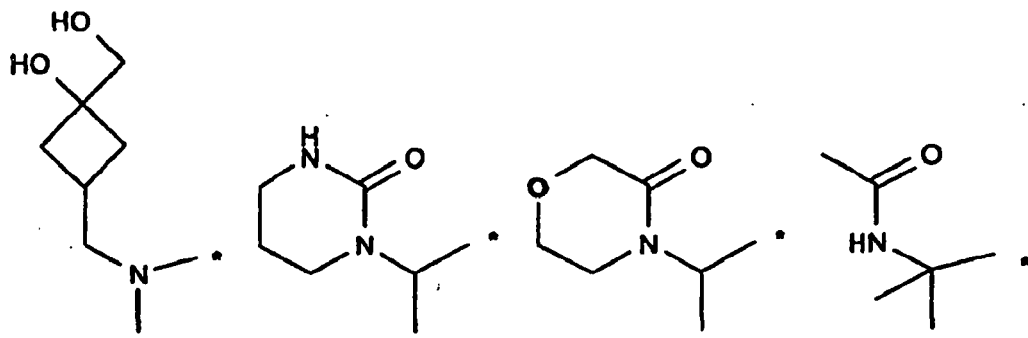




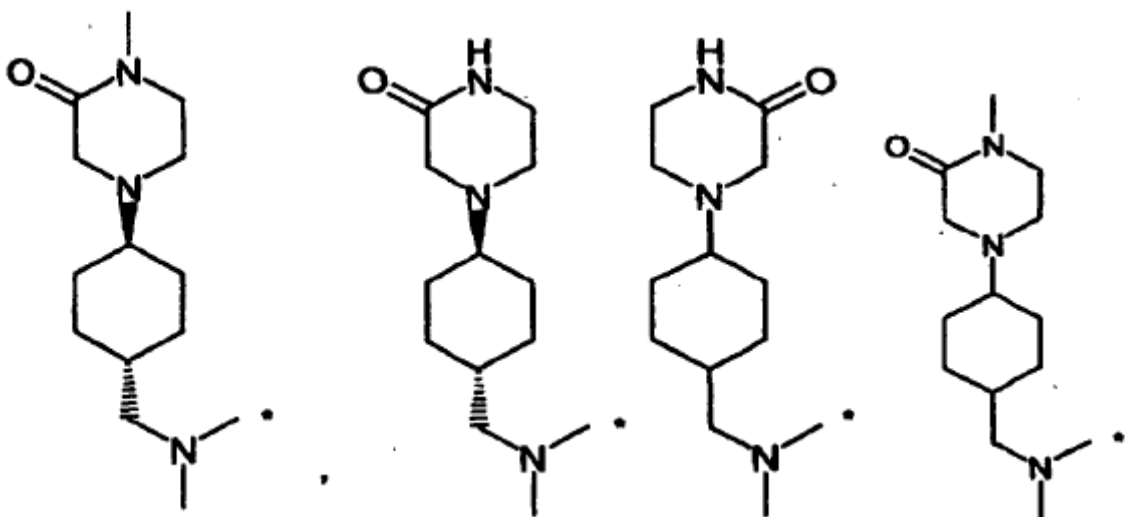






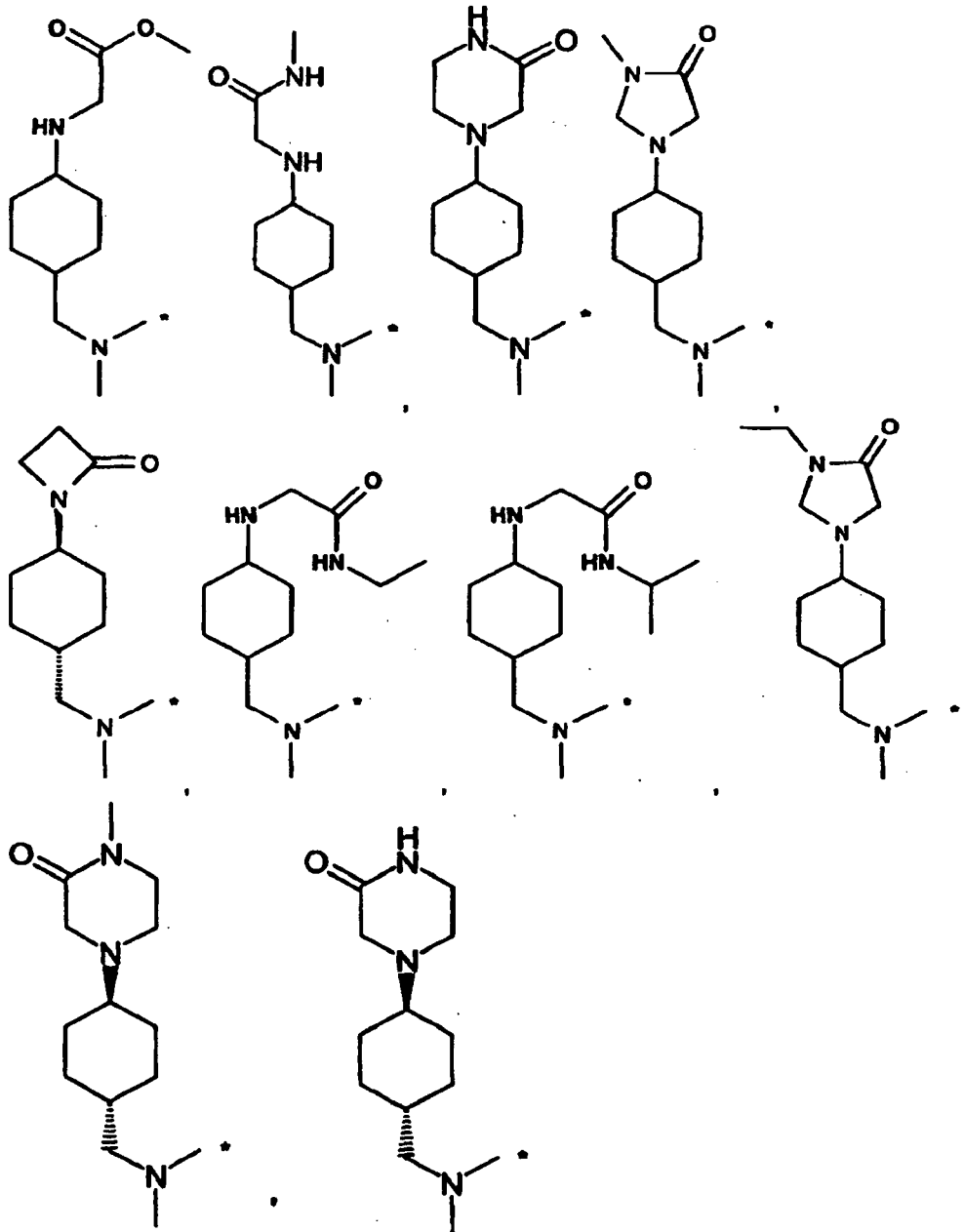


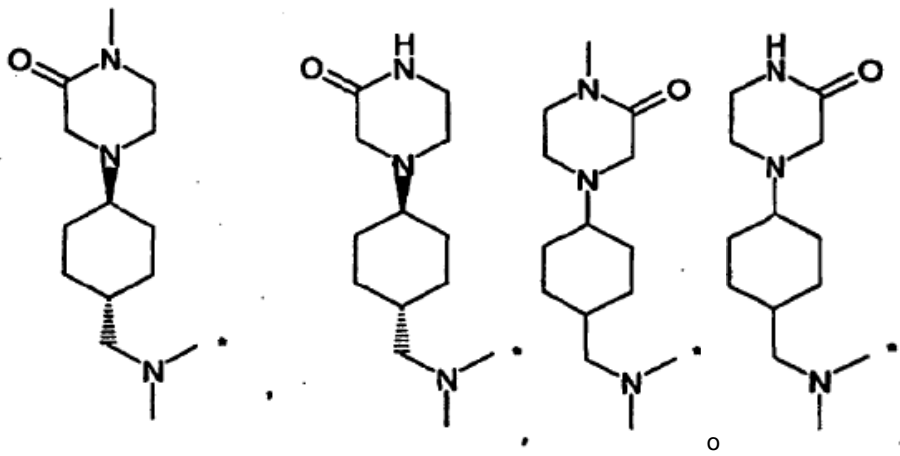
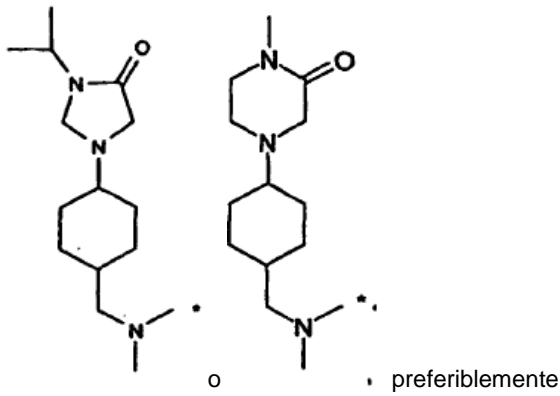
* preferibilmente



(A)ii o R² es 2-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido con: 5-[(4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino], 5-[(4-amino-ciclohexilmetil)amino]-,

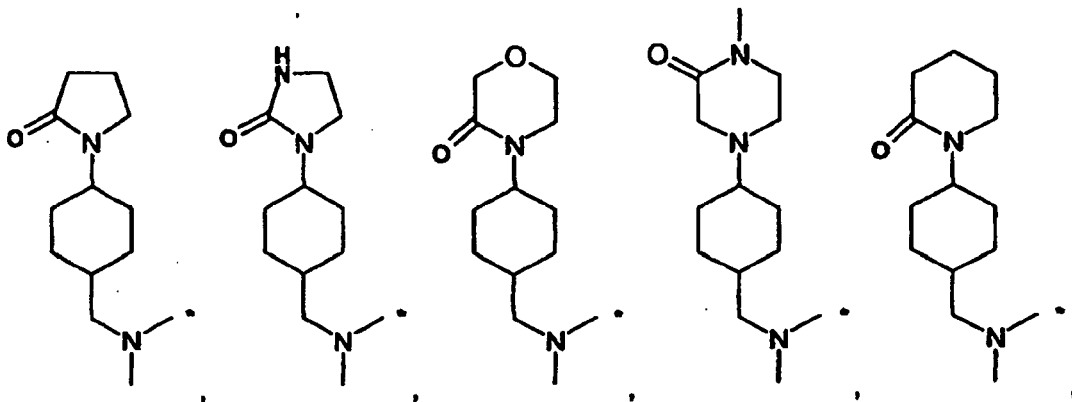
5

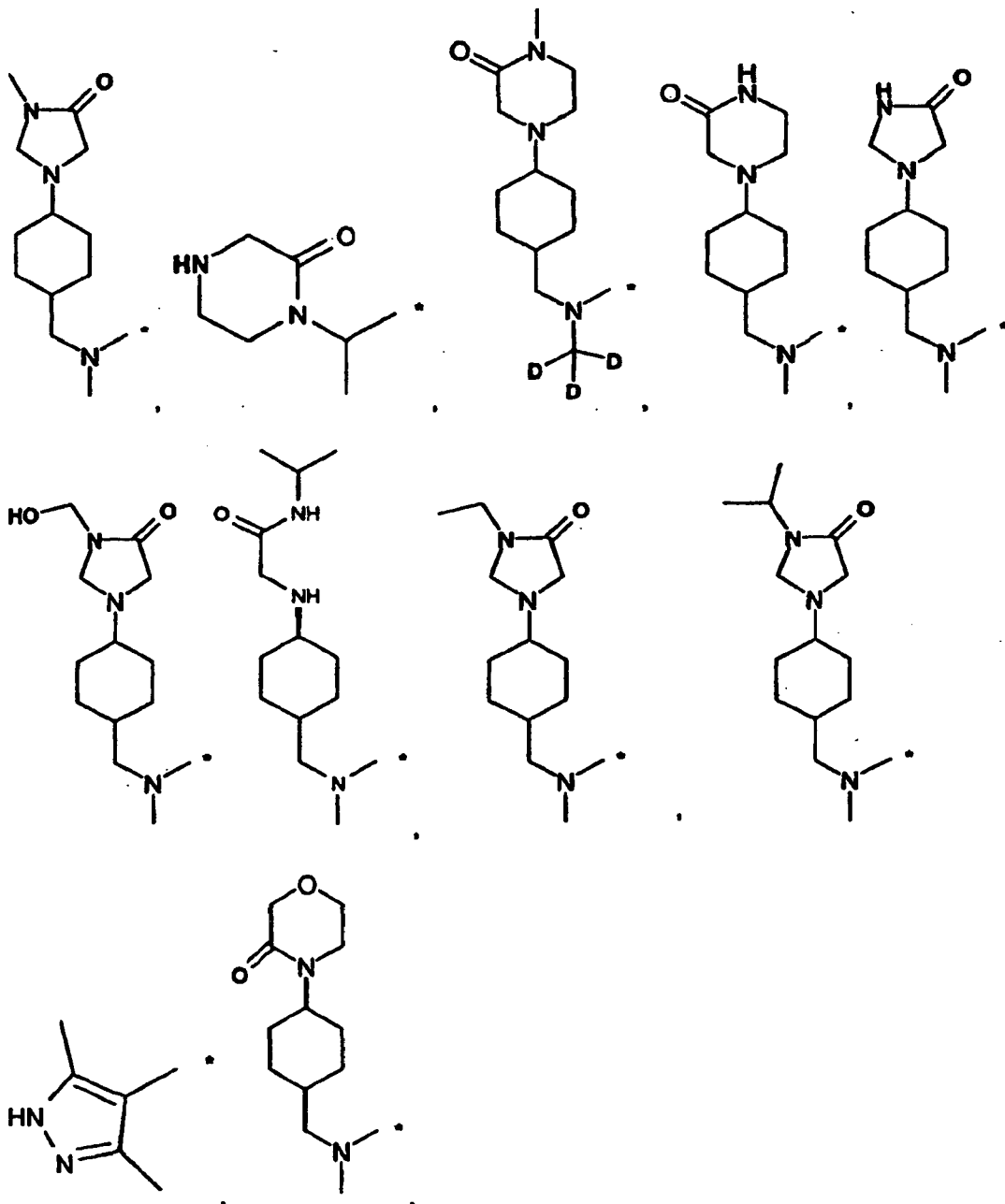


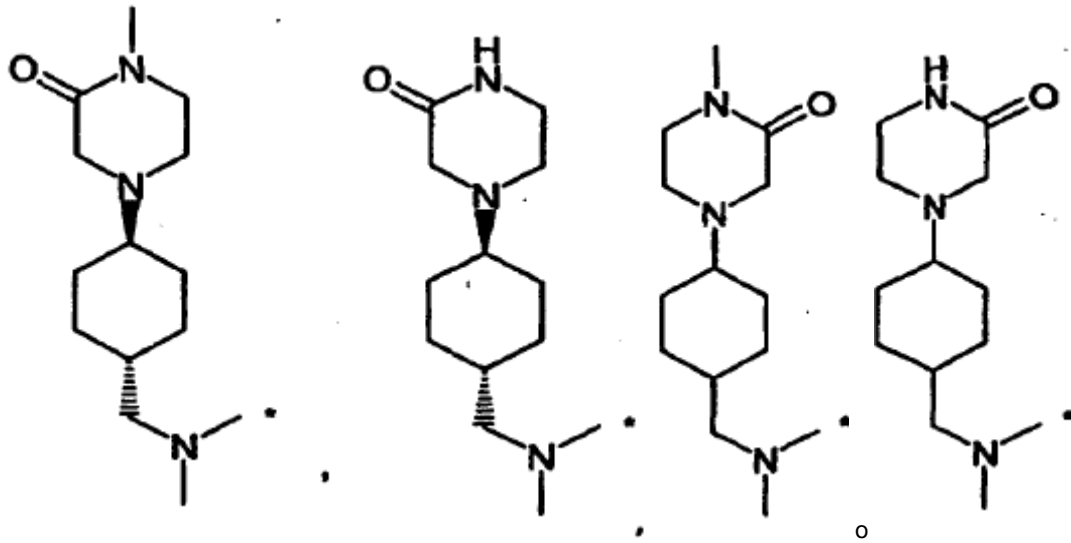


(A)iii o R^2 es 3-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido con: 6-[(4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]- o 6-[(3-hidroxi-ciclobutilmetil)-metil-amino]-,

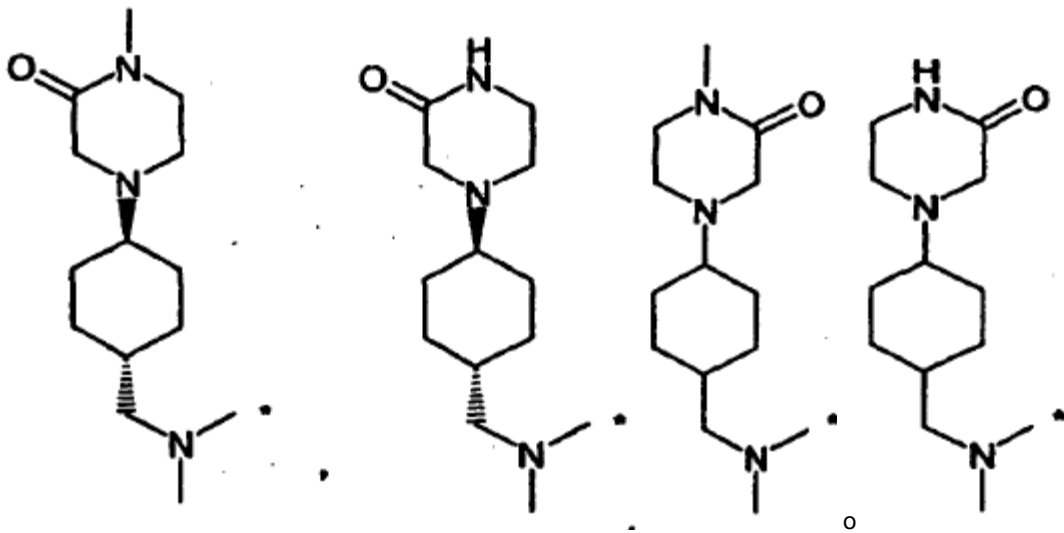
5 o R^2 es 3-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 6 con: 6-{metil-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexilmetil]-amino}-, 6-{metil-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexilmetil]-amino}-,



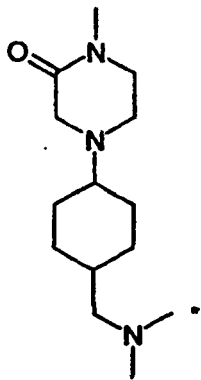




preferiblemente



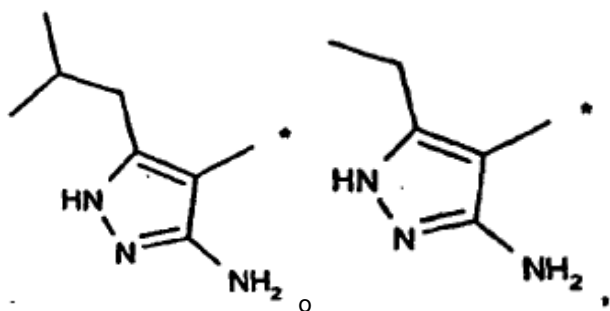
o R² es 3-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido con: 2 fluoro-6-



5

(B)_i o R² es fenilo sustituido con:

4-metoxilo, 4-ciano, 3,4-dimetilo, 2,4-dimetilo, 4-metoxi-2-metil-, 2-cloro-4-metil-, 2,4-dimetoxi-, 3,4-dicloro-, 4-metil-, 3,4-dimetoxilo, 2-metoxi-4-metil-, 4-(1H-pirazol-4-il)-, 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-,



(B)ii o R² es 2-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido con 4-metilo,

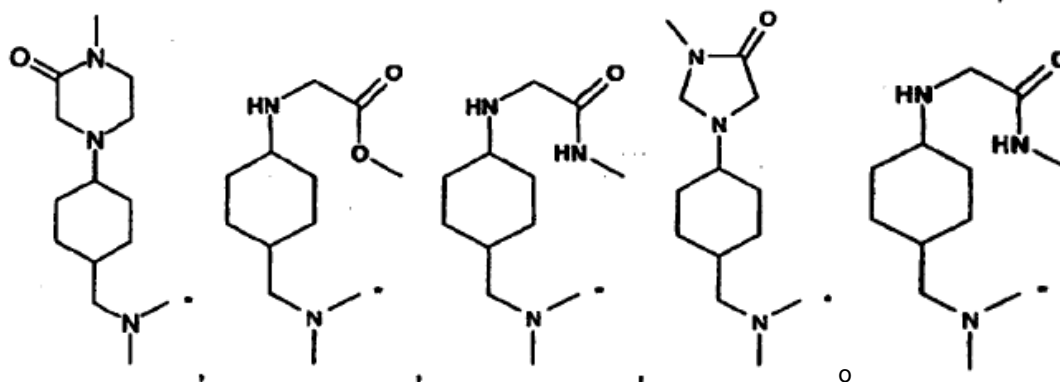
(B)iii o R² es 3-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido con 4-metilo,

(C) o R² es fenilo sustituido con:

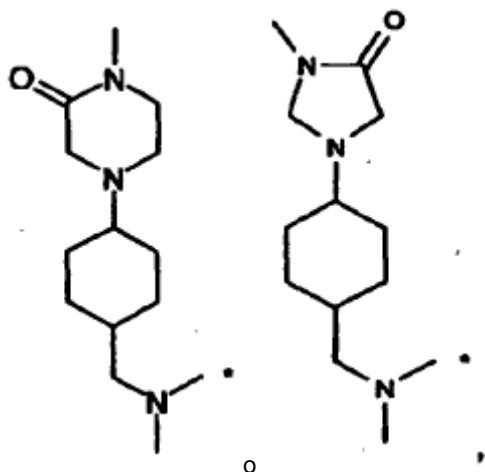
- 5 4-metil-2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-, 4-metil-2-hidroxycarbonilmetoxi-, 2-metoxi-5-metil-, 4-metil-2-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-, 4-metil-2-(tiazol-5-ilmetoxi)-, 4-metoxycarbonil-2-tetrazol-5-ilmetoxilo, 4-metoxycarbonil-2-metoxilo, 4-metoxycarbonil-2-tiazol-5-ilmetoxi)-, 4-metil-2-(2-morfolin-4-il-etoxilo), 2-(3-dimetilamino-propoxi)-4-metil-, 4-metil-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-, 4-metil-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propoxi]-, 2-metoxycarbonilmetoxi-5-cloro-, 2-hidroxycarbonilmetoxi-5-cloro-, 5-cloro-2-(2-dimetilamino-etoxi)-, 5-cloro-2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-, 5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-, 5-cloro-2-(3-dimetilamino-propoxi)-, 5-cloro-2-(3-hidroxi-propoxi)- o 5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-,
- 10

(D) o R² es heterociclo (unido en C) seleccionado de benzofuran-5-ilo y 1-metil-1H-indazol-5-ilo,

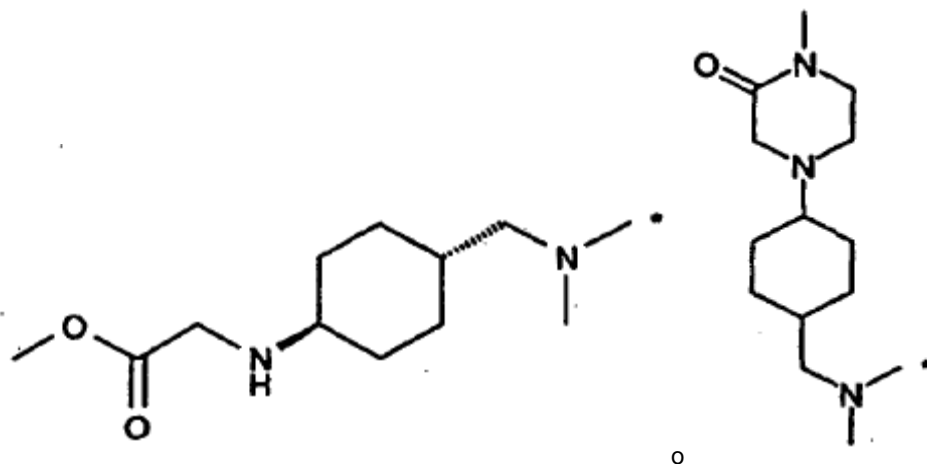
(E) o R² es pirazin-2-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 5 con:



(F) o R² es piridazin-3-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 6 con:



(G) o R² es pirimidin-2-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 5 con:



En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula I o sal del mismo tal como se describe en el presente documento, con la condición de que

5 si Z es CH₂, n es 0 ó 1, de modo que cuando n es 1 entonces R¹ es orto-cloro, y R² se selecciona de

para-alkuil C₁-C₃-fenil-

para-(halo-alkuil C₁-C₃)-fenil-

para-alkoxi C₁-C₃-fenil-

para-halo-fenil-

10 para-nitro-fenil-

para-(alkoxi C₁-C₃-carbonil)-fenil-

para-(hidroxi-carbonil)-fenil

en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales, seleccionándose independientemente dichos sustituyentes de halo y metilo,

15 entonces R⁶ y R⁷ no son ambos etoxilo o metoxilo.

Tal como ya se indicó anteriormente, p53 se refiere a la propia proteína humana tal como se describe por Matlashewski *et al.* en EMBO J. 3, 3257-62 (1984) o a miembros de la familia relacionados (por ejemplo p73 tal como se describe por Kaghad *et al.* en Cell 90, 809-19 (1997) y p63 tal como se describe por Yang *et al.* en Mol Cell 2, 305-16 (1998)) (también denominada tipo natural de p53 en el presente documento) o a cualquier variante de la misma (por ejemplo una variante de corte y empalme, mutante, fragmento o isoforma debido a delección, inserción y/o intercambio de uno o más, por ejemplo de uno a 200, de los aminoácidos) que todavía puede conservar preferiblemente al menos el 1%, más preferiblemente al menos el 5%, aún más preferiblemente al menos el 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o más del 50% de la actividad de p53 de supresión del crecimiento, por ejemplo en el ensayo de supresión del crecimiento descrito en Pietenpol *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91, 1998-2002 (1994) y, en comparación con la secuencia correspondiente del tipo natural de p53, muestra al menos el 20%, más preferiblemente al menos el 25% de identidad con la secuencia completa, por ejemplo al menos el 90% de identidad con una secuencia parcial de la misma. Cuando no se menciona lo contrario, p53 se refiere generalmente a TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63, o variantes de las mismas, respectivamente, tal como acaba de definirse.

30 Tal como ya se indicó anteriormente, MDM2 (especialmente cuando se menciona como MDM2 o variantes del mismo) se refiere generalmente a todos los genes y/o proteínas codificadas por los mismos con los nombres MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2, o una variante de los mismos. MDM4 (especialmente cuando se menciona como MDM4 o variantes del mismo) se refiere a todos los genes y/o proteínas codificadas por los mismos con los nombres MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX, o una variante de los mismos.

MDM2 se refiere específicamente a MDM2 tal como se describe en EMBO J. 10, 1565-9, Fakharzadeh *et al.*, 1991, una variante del mismo se refiere a una variante del mismo que todavía se une a p53 en el sistema de ensayo descrito a continuación (por ejemplo una variante de corte y empalme, isoforma, fragmento, mutante u oncogén debido a delección, inserción y/o intercambio de uno o más, por ejemplo de uno a 430, de los aminoácidos), correspondiente a las proteínas de longitud completa tal como se describieron originalmente, preferiblemente al menos con el 0,5%, más preferiblemente al menos con el 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o especialmente el 50% o más de la afinidad de MDM2 por p53, y que tiene al menos el 20%, más preferiblemente al menos el 25%, de identidad de secuencia con MDM2 o con HDM2 tal como se describieron originalmente o tal como se mencionan específicamente a continuación. Cuando no se menciona lo contrario, MDM2 se refiere generalmente a MDM2, Mdm2, HDM2 o Hdm2, o variantes de los mismos, respectivamente, tal como acaba de definirse.

MDM4 se refiere específicamente a MDM4 tal como se describe en Genomics 43, 34-42, Shvarts *et al.*, 1997, una variante del mismo se refiere a una variante del mismo que todavía se une a p53 en el sistema de ensayo descrito a continuación (por ejemplo una variante de corte y empalme, isoforma, fragmento, mutante u oncogén debido a delección, inserción y/o intercambio de uno o más, por ejemplo de uno a 430, de los aminoácidos), correspondiente a las proteínas de longitud completa tal como se describieron originalmente, preferiblemente al menos con el 0,5%, más preferiblemente al menos con el 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o especialmente el 50% o más de la afinidad de MDM4 por p53, y que tiene al menos el 20%, más preferiblemente al menos el 25%, de identidad de secuencia con MDM4, con MDMX, con HDM4 o con HDM2 tal como se describieron originalmente o tal como se menciona específicamente a continuación. Cuando no se menciona lo contrario, MDM4 se refiere generalmente a MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX o HdmX, o variantes de los mismos, respectivamente, tal como acaba de describirse.

El porcentaje de identidad de secuencia, también denominado con frecuencia homología, entre una proteína y una variante de la misma se determina preferiblemente mediante un programa informático comúnmente empleado con este fin, tal como el programa Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wisconsin, EE.UU., que usa el algoritmo de Smith y Waterman (Adv. Appl. Math. 2: 482-489 (1981), especialmente usando una búsqueda de hueco afín con una penalización por apertura de hueco de 12 y una penalización por extensión de hueco de 1.

“Variantes de las mismas” cuando se menciona significa una o más variantes.

Un protooncogén es un gen normal que puede convertirse en un oncogén, ya sea tras mutación o aumento de la expresión. Los protooncogenes codifican para proteínas que ayudan a regular el crecimiento y la diferenciación celular. Con frecuencia los protooncogenes están implicados en la transducción de señales y la ejecución de señales mitogénicas, habitualmente a través de sus productos proteicos. Tras la activación, un protooncogén (o su producto) se convierte en un agente inductor de tumor, un oncogén.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener diferentes formas isoméricas. Tal como se usa en el presente documento, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que puede unirse un sustituyente en un centro quiral de un átomo de carbono. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles uno de otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los “diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno de otro. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante o bien R o bien S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo del sentido (dextrógiro o levógiro) en el que rotan luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a la estereoquímica absoluta, como (R) o (S). Se pretende que la presente invención incluya todos de tales isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando tintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y, que normalmente no son indeseables desde el punto de vista biológico u otro. En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácido y/o de base gracias a la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

- Pueden formarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfomato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato /dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.
- Los ácidos inorgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.
- Los ácidos orgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Pueden formarse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.
- Las bases inorgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas 1 a 12 de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre, las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.
- Las bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones básicas, y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto original, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similar de Na, Ca, Mg o K), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea viable. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
- Para fines de aislamiento o purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres.
- En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos de la fórmula (I) en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluyendo las sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, debe entenderse que cualquier referencia a los compuestos o un compuesto de la fórmula (I) anteriormente y a continuación en el presente documento hace referencia al compuesto en forma libre y/o también a una o más sales del mismo, según sea apropiado y oportuno, así como a uno o más solvatos, por ejemplo hidratos.
- También se pretende que cualquier fórmula facilitada en el presente documento represente formas no marcadas así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas facilitadas en el presente documento excepto porque uno o más átomos se remplazan por un átomo que tiene un número másico o masa atómica seleccionada. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{38}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos isotópicamente marcados tal como se define en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de obtención de imágenes o detección, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de sustrato o fármaco, o en tratamiento con radiactividad de pacientes. En particular, un compuesto marcado o de ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que en este contexto el deuterio se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término “factor de enriquecimiento isotópico” tal como se usa en el presente documento significa la razón entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se indica con deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (el 52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (el 60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (el 67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (el 75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (el 82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (el 90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (el 95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (el 97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (el 99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (el 99,5% de incorporación de deuterio).

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar de un reactivo no marcado anteriormente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos que pueden actuar como donadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno, pueden poder formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o puesta en contacto en disolución de compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales en condiciones de cristalización y aislando co-cristales así formados. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Tal como se usa en el presente documento, el término “portador farmacéuticamente aceptable” incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármaco, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares y combinaciones de los mismos, tal como conocerán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en tanto que cualquier portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

Por “combinación” quiere decirse o bien una combinación fijada en una forma unitaria de dosificación o bien un kit de partes para la administración combinada en el que un compuesto de la fórmula (I) y una pareja de combinación pueden administrarse independientemente al mismo o por separado en intervalos de tiempo que permiten especialmente que las parejas de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico.

El término “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una actividad de enzima o de proteína, o mejora de síntomas, alivio de estados, ralentización o retraso de progresión de la enfermedad, o prevención de una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, el término “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente un estado, o un trastorno o una enfermedad (i) mediado por la desregulación de la razón p53/MDM2, o (ii) asociado con la desregulación de la razón p53/MDM2, o (iii) caracterizado por la desregulación de la razón MDM2/p53; o (2) reducir o inhibir la actividad de la interacción de p53/MDM2. En otra realización no limitativa, el término “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la interacción de p53/MDM2.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un animal. Normalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término “inhibir”, “inhibición” o “que inhibe” se refiere a la reducción o

supresión de un estado, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados o una disminución significativa en la actividad de nivel inicial de un proceso o actividad biológico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernible por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o el trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si tal sujeto se beneficiará desde el punto de vista biológico, médico o de la calidad de vida de tal tratamiento

Tal como se usa en el presente documento, debe interpretarse que el término "un", "una", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en el presente documento o lo contradiga claramente el contexto.

Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o lo contradiga claramente de otro modo el contexto. Se pretende que el uso de todos y cada uno de los ejemplos, o términos a modo de ejemplo (por ejemplo "tal como") proporcionados en el presente documento, simplemente ilustre mejor la invención y no plantea una limitación del alcance de la invención reivindicada de otro modo.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del/de los compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la (R), (S) o (R,S). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de al menos el 50%, exceso enantiomérico de al menos el 60%, exceso enantiomérico de al menos el 70%, exceso enantiomérico de al menos el 80%, exceso enantiomérico de al menos el 90%, exceso enantiomérico de al menos el 95%, o exceso enantiomérico de al menos el 99% en la configuración (R) o (S). Si es posible, los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden estar presentes en forma cis- (Z)- o trans- (E)-.

Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos) sustancialmente puros, racematos o mezclas de los mismos.

Las mezclas de isómeros que pueden obtenerse según la invención pueden separarse de una manera conocida por los expertos en la técnica en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, mediante reparto entre mezclas de disolventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por ejemplo mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos de formación de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Cualquier racemato resultante de productos finales o productos intermedios puede resolverse para dar los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por tanto puede emplearse un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención para dar sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. También pueden resolverse productos racémicos mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, como sal de los mismos o como derivados de profármacos de los mismos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

La presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente mediante acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención tras la administración del profármaco a un sujeto. Los expertos en la técnica conocen bien la idoneidad y técnicas implicadas en la preparación y el uso de profármacos. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa mediante metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquier producto metabólico liberado debe tener toxicidad aceptablemente baja.

Los profármacos portadores son compuestos de fármaco que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejoran la captación y/o administración localizada a un(os) sitio(s) de acción. De manera deseable para un profármaco portador de este tipo, la unión entre el resto de fármaco y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o es menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier resto de transporte liberado es aceptablemente no tóxico. Para profármacos en los que se pretende que el resto de transporte potencie la captación, normalmente la liberación del resto de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable usar un resto que proporciona una liberación lenta, por ejemplo, determinados polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden usarse, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento de la lipofilia, aumento de la duración de efectos farmacológicos, aumento de la especificidad del sitio, disminución de la toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora de la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad fisicoquímica u organoléptica no deseada). Por ejemplo, puede aumentarse la lipofilia mediante esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos un resto lipófilo), o (b) grupos ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos un resto lipófilo, por ejemplo alcoholes alifáticos).

Profármacos a modo de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo de tioles y derivados de O-acilo de alcoholes o fenoles, en los que acilo tiene el significado tal como se define en el presente documento. Con frecuencia los profármacos adecuados son derivados de éster farmacéuticamente aceptables que pueden convertirse mediante solvólisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o di-sustituido, tales como los ésteres de omega-(amino, mono- o di-(alquil inferior)amino, carboxi, alcocarbonil inferior)-alquilo inferior, los ésteres de alfa-(alcanoiloxi inferior, alcocarbonil inferior o di-(alquil inferior)aminocarbonil)-alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares, convencionalmente usados en la técnica. Además, se han enmascarado aminas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, se han enmascarado fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso. Alquilo inferior para los profármacos significa alquilo C₁₋₆.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluyen otros disolventes usados para su cristalización.

La invención se refiere, en un segundo aspecto, a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención. Por tanto, la invención proporciona

45 - una composición farmacéutica que comprende (es decir que contiene o que consiste en) un compuesto tal como se define en el presente documento y uno o más portadores / excipientes;

- una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, y uno o más portadores / excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para vías de administración particulares tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo sin limitación disoluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes, agentes lubricantes o agentes tamponantes inertes convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

5 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

10 Los comprimidos pueden o bien estar recubiertos con película o bien tener recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica

15 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para su uso oral se preparan según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente agradables y aceptables. Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para su uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

30

35 Determinadas composiciones inyectables son disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-75%, o contienen aproximadamente el 1-50%, del principio activo

40 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para administración transdérmica incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar en el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la tasa para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para fijar el dispositivo a la piel.

45 Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen disoluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para su administración mediante aerosol o similar. Tales sistemas de administración tópica serán apropiados en particular para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas para el sol, lociones, pulverizaciones y similares. Por tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Pueden contener solubilizadores, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

50

Tal como se usa en el presente documento una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Pueden administrarse convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como

mezcla, por ejemplo una combinación seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

5 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principio activos, dado que el agua puede facilitar la degradación de determinados compuestos.

10 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse usando componentes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad ambiental. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de tal manera que se mantiene su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de tal manera que pueden incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases de tipo blíster y envases de tipo tiras.

15 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que en el presente documento se denominan "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones del pH, o tampones de sal, etc.

20 La invención se refiere, en un tercer aspecto, al uso de compuestos de la presente invención como productos farmacéuticos. Particularmente, los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades farmacológicas valiosas, tal como se describió anteriormente y a continuación en el presente documento. Por tanto, la invención proporciona:

- un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en el presente documento, como producto farmacéutico / para su uso como producto farmacéutico;
- un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en el presente documento, como medicamento / para su uso como medicamento;
- 25 ▪ un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediado por la actividad de MDM2 y/o MDM4;
- el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediado por la actividad de MDM2 y/o MDM4;
- 30 ▪ el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediado por la actividad de MDM2 y/o MDM4;
- el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento para la mediación de la actividad de MDM2 y/o MDM4;
- 35 ▪ el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de un trastorno o enfermedad proliferativo;
- el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de un trastorno o enfermedad que implica al sistema inmunitario;
- 40 ▪ el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad proliferativo seleccionado de cáncer o enfermedades tumorales, tales como tumores benignos o malignos, un sarcoma, tal como liposarcoma, rhabdomyosarcoma o cáncer óseo, por ejemplo osteosarcomas, un carcinoma, tal como del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, gástrico, ovario, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, un glioblastoma, un mieloma múltiple, un cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor de la cabeza y el cuello, un melanoma, una hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, una leucemia o un
- 45 linfoma, tal como de origen de células B o T, y metástasis en otros órganos, infecciones virales (por ejemplo herpes, papiloma, VIH, Kaposi, hepatitis viral);
- el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad que implica al sistema inmunitario seleccionado de enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inmunitarias resultantes debido a trasplante (tal como artritis reumatoide, enfermedad de injerto
- 50 contra huésped, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto,

polimiositis), estados inflamatorios crónicos, tales como asma, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad de Crohn o estados inflamatorios o alérgicos de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angeítis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, pénfigo, epidermolisis ampollosa adquirida, u otros estados inflamatorios o alérgicos de la piel,

5 ▪ un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de modulación de la actividad de MDM2 y/o MDM4 en un sujeto, que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento;

10 ▪ un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediado por la actividad de MDM2 y/o MDM4 que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento;

 ▪ un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para modificar la actividad de MDM2 y/o MDM4 en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento.

15 De manera bastante inesperada, ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) tienen propiedades farmacológicas ventajosas y alteran la interacción de unión (también denominada en el presente documento interacción de p53/MDM2 y de p53/MDM4 o interacción de p53/MDM2 únicamente) entre p53 por un lado y MDM2 y/o MDM4 o variantes (especialmente oncogénicas) de los mismos que todavía pueden unirse a p53, por otro lado.

20 La eficacia de los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos como moduladores que afectan a la interacción entre puede demostrarse tal como se muestra en el documento WO 98/01467 o preferiblemente de la siguiente manera:

Ensayo de transferencia de energía de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET)

25 La inhibición de interacciones de p53-Hdm2 y p53-Hdm4 se mide mediante transferencia de energía de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET). La transferencia de energía de fluorescencia (o transferencia de energía de resonancia de Foerster) describe una transferencia de energía entre moléculas fluorescentes donadoras yceptoras. Para este ensayo, se usan proteína MDM2 (aminoácidos 2-188) y proteína MDM4 (aminoácidos 2-185), marcadas con un resto de biotina C-terminal, en combinación con una estreptavidina marcada con europio (Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA, EE.UU.) que sirve como fluoróforo donador. El péptido marcado con Cy5, derivado de p53, Cy5-TFSDLWKLL (aa 18-26 de p53) es el aceptor de energía. Tras la excitación de la molécula donadora a 340 nm, la interacción de unión entre MDM2 o MDM4 y el péptido de p53 induce una transferencia de energía y respuesta potenciada a la longitud de onda de emisión del aceptor a 665 nm. La alteración de la formación del complejo p53-MDM2 o p53-MDM4 debido a una unión de la molécula inhibidora al sitio de unión a p53 de MDM2 o MDM4 da como resultado un aumento de la emisión de donador a 615 nm. La lectura del ensayo de FRET proporcional se calcula a partir de los datos sin procesar de las dos señales de fluorescencia diferenciadas medidas en modo de resolución temporal (tasa de recuento a 665 nm/tasa de recuento a 615 nm x 1000).

35 La prueba se realiza en placas de microtitulación de 1536 pocillos blancas (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Alemania) en un volumen total de 3,1 μ l combinando 100 nl de compuestos diluidos en el 90% de DMSO/el 10% de H₂O (concentración en DMSO final del 3,2%) con 2 μ l de estreptavidina marcada con europio (concentración final de 2,5 nM) en tampón de reacción (PBS, NaCl 125 mM, Novexin al 0,001% (consiste en polímeros de hidratos de carbono (polímeros de Novexin), diseñados para aumentar la solubilidad y estabilidad de proteínas; Novexin Ltd., Cambridgeshire, Reino Unido), gelatina al 0,01%, Pluronic al 0,2% (copolímero en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, BASF, Ludwigshafen, Alemania), DTT 1 mM), seguido por la adición de 0,5 μ l de MDM2-Bio o MDM4-Bio diluido en tampón de ensayo (concentración final de 10 nM). Se deja preincubar la disolución durante 15 minutos a temperatura ambiente, seguido por adición de 0,5 μ l de Cy5-péptido de p53 en tampón de ensayo (concentración final de 20 nM). Se incuba a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de leer la placa. Para la medición de muestras, se usa un lector de microplacas multimodal Analyst GT (Molecular Devices) con la siguiente configuración: espejo dicróico a 380 nm, excitación a 330 nm, emisión de donador a 615 nm y emisión de aceptor a 665 nm. Se calculan valores de CI₅₀ mediante ajuste de la curva usando XLfit. Si no se especifica, se adquieren reactivos de Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, EE.UU.

50 La presente invención también se refiere a aspectos novedosos de los ensayos descritos anteriormente.

Los compuestos descritos en la presente invención presentan preferiblemente inhibición de la interacción de p53-Hdm2 y la interacción de p53-Hdm4 a CI₅₀ que oscilan entre 0,0003 y 100 μ M, preferiblemente entre 0,0003 y 25 μ M.

Las inhibiciones de p53-Hdm2 y p53-Hdm4 mediante compuestos representativos en la presente invención se presentan en la tabla 2 a continuación en el presente documento.

- 5 Con respecto a su efecto inhibidor sobre la interacción de p53/MDM2 y/o p53/MDM4, los compuestos de la fórmula (I) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable son útiles en el tratamiento de estados que están mediados por la actividad (incluyendo actividad normal o especialmente sobreactividad) de MDM2 y/o MDM4, o variantes de los mismos, respectivamente, tal como se describe, tales como estados proliferativos y/o inflamatorios, por ejemplo mediante activación de la interacción de p53/MDM2, y/o que responden (lo que significa especialmente de una manera terapéuticamente beneficiosa) a la inhibición de la interacción de p53/MDM2, lo más especialmente una enfermedad o trastorno tal como se menciona a continuación en el presente documento.
- 10 Se prefiere un compuesto de la fórmula (I) para su uso, o el uso del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que responde al tratamiento con un compuesto de la fórmula (I), especialmente seleccionado de una enfermedad que se basa en la desregulación del ciclo celular o especialmente la apoptosis: por ejemplo enfermedades que implican al sistema inmunitario, por ejemplo enfermedades autoinmunitarias o enfermedades
- 15 inmunitarias resultantes debido a trasplante (tales como artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, polimiositis), estados inflamatorios crónicos, tales como asma, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad de Crohn o estados inflamatorios o alérgicos de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitíligo, angeítis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, pénfigo, epidermolisis ampollosa adquirida, u otros estados inflamatorios o alérgicos de la piel, trastornos hiperproliferativos (por ejemplo síndrome de Li-Fraumeni), cáncer o enfermedades tumorales, tales como tumores benignos o malignos, un sarcoma, tal como liposarcoma, rhabdomyosarcoma o cáncer óseo, por ejemplo osteosarcomas, un carcinoma, tal como del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, gástrico, ovario, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, un glioblastoma, un mieloma múltiple, un cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor de la cabeza y el cuello, un
- 20 melanoma, una hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, una leucemia o un linfoma, tal como de origen de células B o T, y metástasis en otros órganos), infecciones virales (por ejemplo herpes, papiloma, VIH, Kaposi, hepatitis viral) u otras enfermedades, por ejemplo aquellas en las que la interacción de p53/MDM2 y/o p53/MDM4 está desregulada y/o que responden a la inhibición de la interacción de p53/MDM2 y/o la interacción de p53/MDM4.
- 25 La invención se refiere, en un cuarto aspecto, a combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) y uno o más principios activos adicionales. Por tanto, la invención proporciona
- 30 • una combinación en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticamente activos, particularmente agentes antiproliferativos;
 - 35 • una composición farmacéutica combinada, adaptada para administración simultánea o secuencial, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento; cantidad(es) terapéuticamente eficaz(es) de una o más parejas de combinación, particularmente agentes antiproliferativos; uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
 - 40 • una composición farmacéutica combinada tal como se define en el presente documento (i) como producto farmacéutico, (ii) para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediado por la actividad de MDM2 y/o MDM4, (iii) para su uso en un método de tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediado por la actividad de MDM2 y/o MDM4.
- 45 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) (o una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I)) en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente y a continuación, en el que la(s) enfermedad(s) responde(n) (de una manera beneficiosa, por ejemplo mediante eliminación parcial o completa de uno o más de sus síntomas hasta la cura o remisión completa) a una inhibición de la interacción de p53/MDM2, especialmente en el que el MDM2 o MDM4 y/o variante implicado muestra (por ejemplo en el contexto de otros mecanismos reguladores, debido a sobreexpresión, a mutación o similar) una actividad inadecuadamente alta o más alta que la normal.
- 50 La invención también puede referirse al uso de un compuesto de la fórmula (I) para inducir la deceleración o preferiblemente la parada del ciclo celular y/o la apoptosis en células que contienen p53 o variantes de la misma que todavía son funcionales, para sensibilizar las células frente a uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales, tales como inductores de la apoptosis y/o de la deceleración o parada del ciclo celular, y para la quimioprotección de células normales mediante la inducción de la deceleración o parada del ciclo celular antes del
- 55 tratamiento con uno o más de otros agentes quimioterápicos, al uso para hacer que células normales se vuelvan resistentes a agentes y/o tratamientos quimioterápicos, y/o al uso en la protección de células frente a efectos secundarios tóxicos de agentes o tratamientos quimioterápicos, tales como efectos secundarios que dan como

resultado mucositis, estomatitis, xerostomía, trastornos gastrointestinales y/o alopecia.

Todos estos aspectos son realizaciones preferidas de la presente invención.

También hay experimentos que pueden demostrar la actividad antitumoral de compuestos de la fórmula (I) *in vivo*.

5 Por ejemplo, pueden usarse ratones nu/nu atímicos Harlan hembra (Indianápolis, Indiana, EE.UU.) con trasplante s.c. de tumores SJSA-1 de osteosarcoma humano para determinar la actividad antitumoral de inhibidores de la interacción de p53/MDM2. En el día 0, con los animales recibiendo narcosis por Forene® (1-cloro-2,2,2-trifluoroetil difluorometil éter, Abbot, Wiesbaden, Alemania) por vía oral, se inyectan 3×10^6 células bajo la piel en el costado izquierdo de los animales. Cuando los tumores alcanzan un volumen de 100 mm^3 , se dividen los ratones aleatoriamente en grupos de 6-8 animales y comienza el tratamiento. Se lleva a cabo el tratamiento durante un periodo de 2-3 semanas con administración por vía oral, intravenosa o intraperitoneal dos veces al día (o con menor frecuencia) de un compuesto de la fórmula (I) en un vehículo adecuado a dosis definidas. Se miden los tumores dos veces por semana con un calibre y se calcula el volumen de los tumores.

Como alternativa a la línea celular SJSA-1, también pueden usarse otras líneas celulares de la misma manera, por ejemplo,

- 15 • la línea celular de carcinoma de colon HCT116 (ATCC n.º CCL-247);
- la línea celular de carcinoma de próstata FGC de clon LNCaP (ATCC n.º CRL-1740);
- la línea celular de carcinoma de colon RKO (ATCC n.º CRL-2577);
- la línea celular de fibrosarcoma HT1080 (ATCC n.º CCL-121);
- la línea celular de melanoma maligno A375 (ATCC n.º CRL-1619),
- 20 • la línea celular de carcinoma de pulmón de células grandes NCI-H460 (ATCC n.º HTB-177);
- el coriocarcinoma JEG-3 (ATCC n.º HTB-36)
- el carcinoma ductal de mama ZR-75-1 (ATCC n.º CRL-1500)

También puede usarse un compuesto de la fórmula (I) de manera ventajosa en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR, tales como RAD001; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que seleccionan como diana/disminuyen una actividad de proteína o lípido cinasa y además compuestos antiangiogénicos; compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos, tales como HCD122; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos usados en el tratamiento de tumores malignos hematológicos, tales como fludarabina; compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de Fit-3, tales como PKC412; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics y AUY922; temozolomida (TEMODAL™); inhibidores de proteína fusiforme cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de PI3K, tales como BEZ235; inhibidores de RAF, tales como RAF265; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array PtoPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, aglutinantes de EDG, compuestos antileucemia, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa, reguladores de la apoptosis, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterápicos. Además, alternativamente o de manera adicional, pueden usarse en combinación con otros enfoques de tratamiento de tumores, incluyendo cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo con corticosteroides, hormonas, o pueden usarse como radiosensibilizadores. Además, en el tratamiento antiinflamatorio y/o antiproliferativo, se incluye la combinación con fármacos antiinflamatorios. La combinación también es posible con sustancias farmacológicas antihistamínicas, fármacos broncodilatadores, AINE o antagonistas de receptores de quimiocina.

50 El término "inhibidor de aromatasas" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, es decir la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y

estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, compuestos no esteroideos, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Exemestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca AROMASIN. Formestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca LENTARON. Fadrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca AFEMA. Anastrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca ARIMIDEX. Letrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca FEMARA o FEMAR. Aminoglutetimida puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterápico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptor hormonal, por ejemplo tumores de mama.

El término “antiestrógeno” tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Tamoxifeno puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca NOLVADEX. Clorhidrato de raloxifeno puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca EVISTA. Fulvestrant puede formularse tal como se da a conocer en el documento US 4.659.516 o puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterápico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptor de estrógenos, por ejemplo tumores de mama.

El término “antiandrógeno” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sustancia que puede inhibir los efectos biológicos de hormonas andrógenas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX™), que puede formularse, por ejemplo tal como se da a conocer en el documento US 4.636.505.

El término “agonista de gonadorelina” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. Goserelina se da a conocer en el documento US 4.100.274 y puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca ZOLADEX. Abarelix puede formularse, por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento US 5.843.901.

El término “inhibidor de topoisomerasa I” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en el documento WO99/17804). Irinotecán puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca CAMPTOSAR. Topotecán puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca HYCANTIN.

El término “inhibidor de topoisomerasa II” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, las antraciclina tales como doxorubicina (incluyendo formulación liposómica, por ejemplo CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. Etopósido puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca ETOPOPHOS. Tenipósido puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca VM 26-BRISTOL. Doxorubicina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. Epirubicina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca FARMORUBICIN. Idarubicina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca ZAVEDOS. Mitoxantrona puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca NOVANTRON.

El término “compuesto activo de microtúbulos” se refiere a compuestos de estabilización de microtúbulos, desestabilización de microtúbulos e inhibidores de la polimerización de microtubulina incluyendo, pero sin limitarse a, taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colchicina y epotilonas y derivados de las mismas, por ejemplo epotilona B o D o derivados de las mismas. Paclitaxel puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo TAXOL™. Docetaxel puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca TAXOTERE. Sulfato de vinblastina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca VINBLASTIN R.P. Sulfato de vincristina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca FARMISTIN. Discodermolida puede obtenerse, por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento US 5.010.099. También se incluyen derivados de epotilona que se dan a conocer en los documentos WO 98/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren especialmente epotilona A y/o B.

El término “compuesto alquilante” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a,

ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). Ciclofosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca CYCLOSTIN. Ifosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca HOLOXAN.

5 El término “antimetabolito antineoplásico” incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. Capecitabina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca XELODA. Gemcitabina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca GEMZAR.

10 El término “compuesto de platino” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. Carboplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca CARBOPLAT. Oxaliplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca ELOXATIN.

15 El término “compuestos que seleccionan como diana/disminuyen una actividad de proteína o lípido cinasa”; o una “actividad de proteína o lípido fosfatasa”; o “compuestos antiangiogénicos adicionales” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de proteína tirosina cinasa y/o serina y/o treonina cinasa o inhibidores de lípido cinasa, por ejemplo,

20 a) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;

b) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

25 c) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento similar a insulina I (IGF-IR), tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor de IGF-I, tales como los compuestos dados a conocer en el documento WO 02/092599, o anticuerpos que seleccionan como diana el dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento;

d) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor tirosina cinasa Trk, o inhibidores de efrina B4;

30 e) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor tirosina cinasa Axl;

f) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina cinasa Ret;

35 g) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina cinasa Kit/SCFR, es decir, receptores tirosina cinasas C-kit (parte de la familia de PDGFR), tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptor tirosina cinasa c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, por ejemplo imatinib;

40 h) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia de c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo cinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia de c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825);

45 i) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia de proteína cinasa C (PKC) y Raf de serina/treonina cinasas, miembros de la familia de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de cinasa dependiente de ciclina (CDK) y son especialmente los derivados de estaurosporina dados a conocer en el documento US 5.093.330, por ejemplo midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen por ejemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; limofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tales como los dados a conocer en el documento WO 00/09495; FTI; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);

50 j) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína-tirosina cinasa, tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína-tirosina cinasa que incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC™) o tirfostina. Una tirfostina es

preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular ($M_r < 1500$), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase de bencilidenmalonitrilo o la clase de compuestos de S-arilbencenomalonitrilo o bisustrato-quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste en tirfostina A23/RG-50810; AG 99; tirfostina AG 213; tirfostina AG 1748; tirfostina AG 490; tirfostina B44; enantiómero (+) de tirfostina B44; tirfostina AG 555; AG 494; tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (éster adamántilico del ácido 4-[[[2,5-dihidroxifenil]metil]amino]-benzoico; NSC 680410, adafostina);

k) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina cinasas del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptor del factor de crecimiento epidérmico que son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptor tirosina cinasa de EGF, por ejemplo receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, y son en particular los compuestos, las proteínas o los anticuerpos monoclonales dados a conocer de manera genérica y específica en el documento WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ejemplo 39, o en los documentos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5.747.498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo el compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo el compuesto ZM105180); por ejemplo trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016. E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrol-2,3-d]pirimidina que se dan a conocer en el documento WO 03/013541; y

l) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que seleccionan como diana el dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF;

m) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de PI3K, tales como BEZ235 o BKM120;

n) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de cinasa dependiente de ciclina, tales como PD 0332991.

Compuestos antiangiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionado con la inhibición de proteínas o lípido cinasas, por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo okadaico o un derivado del mismo.

Compuestos que inducen procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, α , γ o δ -tocoferol o α , γ o δ -tocotrienol.

El término inhibidor de ciclooxigenasa tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, por ejemplo inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib (CELEBREX™), rofecoxib (VIOXX™), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil-acético, lumiracoxib.

El término "bisfosfonatos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, ácido etidróico, clodróico, tiludróico, pamidróico, alendróico, ibandróico, risedróico y zoledróico. "Ácido etidróico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca DIDRONEL. "Ácido clodróico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca BONEFOS. "Ácido tiludróico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca SKELID. "Ácido pamidróico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca AREDIA. "Ácido alendróico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca FOSAMAX. "Ácido ibandróico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca BONDRANAT. "Ácido risedróico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca ACTONEL. "Ácido zoledróico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca ZOMETA.

El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben la diana de rapamicina de mamífero (mTOR) y que presentan actividad antiproliferativa tales como sirolimús (Rapamune™), everolimús (Certican™ o Afinitor™), CCI-779 y ABT578.

El término “inhibidor de heparanasa” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la degradación de sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

5 El término “modificador de la respuesta biológica” tal como se usa en el presente documento se refiere a una linfocina o interferones, por ejemplo interferón γ .

El término “inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras”, por ejemplo H-Ras, K-Ras, o N-Ras, tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras por ejemplo un “inhibidor de farnesil transferasa” por ejemplo L-744832, DK8G557 o R115777 (Zamestra).

10 El término “inhibidor de telomerasa” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa. Compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, por ejemplo telomestatina.

15 El término “inhibidor de metionina aminopeptidasa” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa. Compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa son por ejemplo bengamida o un derivado del a misma.

20 El término “inhibidor de proteasoma” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen por ejemplo Bortezomid (Velcade™) y MLN 341.

25 El término “inhibidor de metaloproteinasa de la matriz” o (inhibidor de “MMP”) tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetrazolilo, por ejemplo inhibidor peptidomimético de hidroxamato, batimastat, y su análogo biodisponible por vía oral marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

30 El término “compuestos usados en el tratamiento de tumores malignos hematológicos” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de tirosina cinasa de tipo FMS, por ejemplo, compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina cinasa de tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfano; e inhibidores de ALK por ejemplo compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben cinasa de linfoma anaplásico.

Compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina cinasa de tipo FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptor cinasa Flt-3R, por ejemplo PKC412, TKI258, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

35 El término “inhibidores de HSP90” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; que degradan, seleccionan como diana, disminuyen o inhiben las proteínas clientes de HSP90 mediante la ruta de proteosoma de ubiquitina. Compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90 por ejemplo, 17-alilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC. Un ejemplo de inhibidor de HSP90 es AU922.

45 El término “reguladores de la apoptosis” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia de Bcl2 (tales como ABT-263) y miembros de la familia de IAP (tales como AEG40826); o que inducen apoptosis mediante mecanismo(s) de acción conocido(s) o no conocido(s) (por ejemplo anticuerpo TRAIL, anticuerpo DR5).

50 El término “anticuerpos antiproliferativos” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin™), trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan™), PRO64553 (anticuerpo anti-CD40), anticuerpo 2C4 y anticuerpo HCD122 (anticuerpo anti-CD40). Por anticuerpos quiere decirse por ejemplo anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que muestren la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), pueden usarse compuestos de la fórmula (I) en combinación con terapias para la leucemia convencionales, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de AML. En particular, pueden administrarse compuestos de la fórmula (I) en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como daunorubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarubicina, carboplatino y PKC412.

El término "compuestos antileucemia" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxi-ribosa (arabinósido) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptapurina (6-MP) y fosfato de fludarabina.

Los compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores tales como butirato de sodio y ácido suberoilánilida-hidroxiácido (SAHA), inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Los inhibidores de HDAC específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricostatina A, LDH589 dado a conocer en el documento WO 02/22577 y compuestos dados a conocer en el documento US 6.552.065, en particular, *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y *N*-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-3-[(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-amino]metil]fenil)-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal de lactato.

Los antagonistas de receptor de somatostatina tal como se usa en el presente documento se refieren a compuestos que seleccionan como diana, tratan o inhiben el receptor de somatostatina tales como octreotida, y SOM230 (pasireotida).

Los enfoques de daño de células tumorales se refieren a enfoques tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" al que se hace referencia anteriormente y a continuación en el presente documento significa radiación ionizante que se produce como o bien rayos electromagnéticos (tales como rayos X o rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero sin limitarse a, radioterapia y se conoce en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, Devita *et al.*, Eds., 4ª edición, Vol. 1, págs. 248-275 (1993).

El término "aglutinantes de EDG" tal como se usa en el presente documento se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocito, tales como FTY720.

El término "inhibidores de ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina incluyendo, pero sin limitarse a, fludarabina y/o arabinósido citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptapurina (especialmente en combinación con ara-C frente a ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de ribonucleótido reductasa son especialmente hidroxurea o derivados de 2-hidroxi-1*H*-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, HPL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy *et al.*, Acta Oncologica, Vol. 33, n.º 8, págs. 953-961 (1994).

El término "inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, los compuestos dados a conocer en el documento US 5.461.076.

También se incluyen en particular los compuestos, las proteínas o los anticuerpos monoclonales de VEGF dados a conocer en el documento WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo el succinato, o en los documentos WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos tal como se dan a conocer por Prewett *et al.*, Cancer Res, Vol. 59, págs. 5209-5218 (1999); Yuan *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, págs. 14765-14770 (1996); Zhu *et al.*, Cancer Res, Vol. 58, págs. 3209-3214 (1998); y Mordenti *et al.*, Toxicol Pathol, Vol. 27, n.º 1, págs. 14-21 (1999); en los documentos WO 00/37502 y WO 94/10202; angiostatina, descrita por O'Reilly *et al.*, Cell, Vol. 79, págs. 315-328 (1994); endostatina, descrita por O'Reilly *et al.*, Cell, Vol. 88, págs. 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, por ejemplo rhuMAb y RHUFab, aptámero de VEGF por ejemplo Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 contra VEGFR-2, angiozima (RPI 4610) y bevacizumab (Avastin™).

La terapia fotodinámica tal como se usa en el presente documento se refiere a terapia que usa determinaos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen tratamiento con compuestos, tales como por ejemplo VISUDYNE™ y porfímero sódico.

Los esteroides angiostáticos tal como se usan en el presente documento se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos, tales como por ejemplo fluocinolona, dexametasona.

5 “Otros compuestos quimioterápicos” incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vegetales, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARHhc o ARNip; o diversos compuestos o compuestos con mecanismos de acción distintos o no conocidos.

La estructura de los compuestos activos identificados por n.^{os} de código, nombres genéricos o comerciales, pueden tomarse de la edición actual del compendio convencional “The Merck Index” o de bases de datos, por ejemplo patentes internacionales (por ejemplo IMS World Publications).

10 Ninguna de las citas de referencias realizadas dentro de la presente divulgación debe entenderse como una admisión de que las referencias citadas son técnica anterior que afectará negativamente a la patentabilidad de la presente invención.

Formulaciones farmacéuticas, usos y métodos

15 Los compuestos anteriormente mencionados, que pueden usarse en combinación con un compuesto de la fórmula (I), pueden prepararse y administrarse tal como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

20 La invención también proporciona una preparación farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en el presente documento, y/o un N-óxido o un tautómero del mismo, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, o un hidrato o solvato del mismo (todos denominados con frecuencia simplemente “un compuesto de la fórmula (I)” en el presente documento), y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Un compuesto de la fórmula (I) puede administrarse solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, posible terapia de combinación que toma la forma de combinaciones fijadas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros compuestos terapéuticos (incluyendo profilácticos) que se escalonan o se administran independientemente unos de otros, o la administración combinada de combinaciones fijadas y uno o más de otros compuestos terapéuticos. Además o adicionalmente, un compuesto de la fórmula (I) puede administrarse especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica o una combinación de las mismas. La terapia a largo plazo también es posible al igual que la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, tal como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son la terapia para mantener el estado del paciente tras la
30 regresión tumoral, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.

35 La dosificación del principio activo depende de una variedad de factores incluyendo tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad del estado que va a tratarse; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un doctor, médico o veterinario de experiencia habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado. La precisión óptima para lograr la concentración de fármaco dentro del intervalo que proporciona eficacia requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco en sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de un fármaco.

40 La dosis de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que va a administrarse a animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, es preferiblemente de desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 15 g, más preferiblemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 3 g, aún más preferiblemente desde aproximadamente 50 mg hasta 1,5 g por persona al día, sin dividir en 1 dosis o dividida preferiblemente en de 2 a 4, por ejemplo 2 ó 3, dosis individuales que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Habitualmente, los niños reciben la mitad de la dosis para adultos.

45 Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse por cualquier vía convencional, en particular por vía parenteral, por ejemplo en forma de disoluciones o suspensiones inyectable, por vía entérica, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, por vía tópica, por ejemplo en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de supositorio. La administración tópica es por ejemplo a la piel. Una forma adicional de administración tópica es al ojo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la
50 invención en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéutico aceptable pueden fabricarse de manera convencional mezclando con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz, especialmente una cantidad eficaz en el tratamiento de uno de los trastornos mencionados anteriormente, de un compuesto de la

fórmula (I) y/o un N-óxido o un tautómero del mismo, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que son adecuados para administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o parenteral y que pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Para administración oral pueden usarse especialmente comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol, y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Los comprimidos también pueden comprender aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, almidones, tales como almidón de maíz, trigo o arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, disgregantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. También es posible usar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en forma de composiciones administrables por vía parenteral o en forma de disoluciones de infusión. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizadores, compuestos humectantes y/o emulsionantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Las presentes composiciones farmacéuticas, que pueden comprender, si se desea, otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan de una manera conocida en sí misma, por ejemplo por medio de procedimientos convencionales de mezclado, granulación, fabricación, disolución o liofilización, y comprenden aproximadamente desde el 1% hasta el 99%, especialmente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%, de principio(s) activo(s).

Adicionalmente, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), y/o un N-óxido o un tautómero del mismo, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal, especialmente para el tratamiento de una enfermedad mencionada en el presente documento, lo más especialmente en un paciente que requiere tal tratamiento.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) y/o un N-óxido o un tautómero del mismo, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para la preparación de un medicamento para el tratamiento especialmente de una enfermedad proliferativa, especialmente cáncer.

También se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa que responde a una inhibición de la interacción de p53/MDM2, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), y/o un N-óxido o un tautómero del mismo, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los radicales y símbolos tienen los significados definidos anteriormente, a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento, especialmente en una cantidad eficaz contra dicha enfermedad y/o que puede inhibir la interacción de p53/MDM2 en dicho animal de sangre caliente.

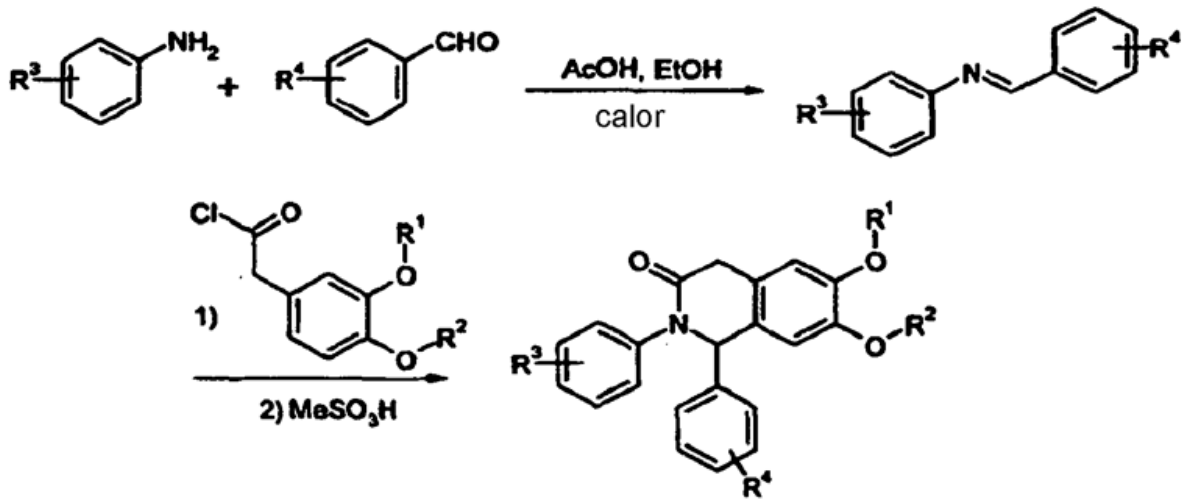
Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que comprende una dosis eficaz desde el punto de vista antiproliferativo de un compuesto de la fórmula (I) tal como se describió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto junto con un portador farmacéutico.

La invención se refiere, en un quinto aspecto, a la fabricación de un compuesto de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos se preparan según procedimientos conocidos en sí mismos (véanse las referencias mencionadas anteriormente), aunque no se describieron anteriormente para la fabricación de los compuestos de la fórmula (I).

Síntesis de compuestos de la fórmula (I)

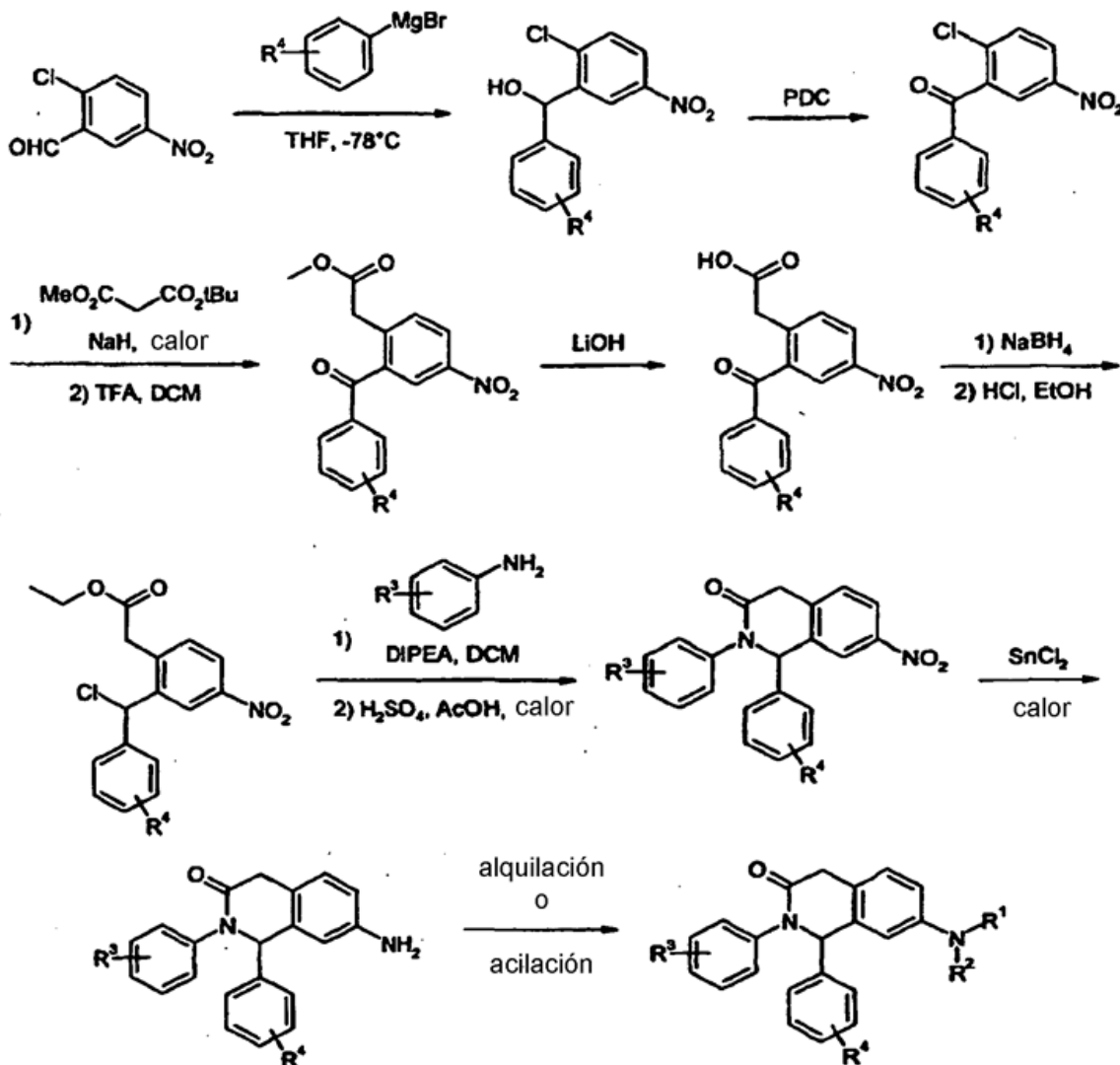
Normalmente, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según los esquemas proporcionados a continuación.

Esquema de síntesis general A.



El esquema A ilustra un método de preparación de compuestos de la invención principalmente según un procedimiento publicado modificado (Venkov, A. y Mollov, N. Synthesis 1982, 3, 216-217).

Esquema de síntesis general B.



Se usa el derivado de benzaldehído en una reacción de tipo de Grignard normalmente en THF y normalmente a

-78°C para obtener el alcohol bencílico correspondiente. Se oxida el derivado de alcohol mediante dicromato de piridinio (PDC) u otros reactivos oxidantes tales como dióxido de manganeso.

5 Se introduce el grupo acetato de metilo usando éster metílico y éster terc-butílico del ácido malónico y una base fuerte, normalmente NaH, y usando calor, normalmente se calienta la reacción hasta 60°C en un disolvente aprótico tal como DMSO. En una segunda etapa, se trató el producto bruto normalmente con ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico tal como DCM.

Se realizó la saponificación usando LiOH, usado normalmente en metanol/agua (2:1), normalmente a temperatura ambiente. Tras la acidificación con HCl 2 M, se recogió el precipitado y se extrajo con disolventes orgánicos.

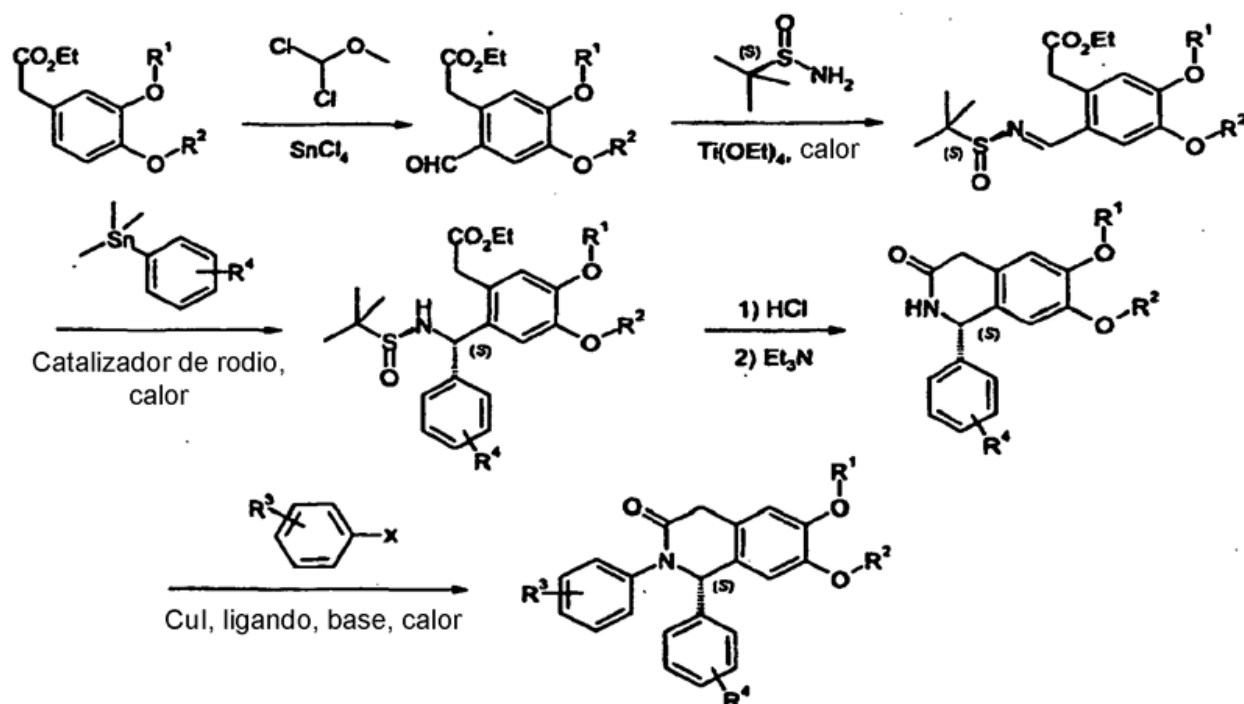
10 A una suspensión del ácido libre normalmente en EtOH, u otro alcohol tal como metanol, se le añadió NaBH₄, normalmente a temperatura ambiente. A esta disolución se le añadió el cloruro de tionilo, normalmente a 0°C y se agitó la reacción a t.a.

15 Se trataron los cloruros de bencilo normalmente en condiciones básicas con DIPEA o trietilamina, en DCM u otros disolventes orgánicos tales como dioxano, DMF, DMSO y anilinas sustituidas a temperatura ambiente y después se evaporaron hasta sequedad. A una disolución del residuo resultante en acético ácido, se le añadió ácido sulfúrico a TA y se calentó la mezcla a 80°C, se agitó durante 1 h, después se enfrió hasta TA, y se concentró a vacío.

Se redujo el grupo nitro mediante tratamiento del material de partida con cloruro de estaño normalmente en EtOH a TA. Se calentó la suspensión espesa a 80°C y se agitó vigorosamente durante 30 min.

20 Se sustituyó adicionalmente la anilina resultante con un cloruro de ácido diferente (acilación), por ejemplo cloruro de propionilo, o con aldehídos o cetonas diferentes usando condiciones de aminación reductora (AcOH, NaBH(OAc)₃, DCM, TA) para recibir diferentes productos alquilados.

Esquema de síntesis general C.



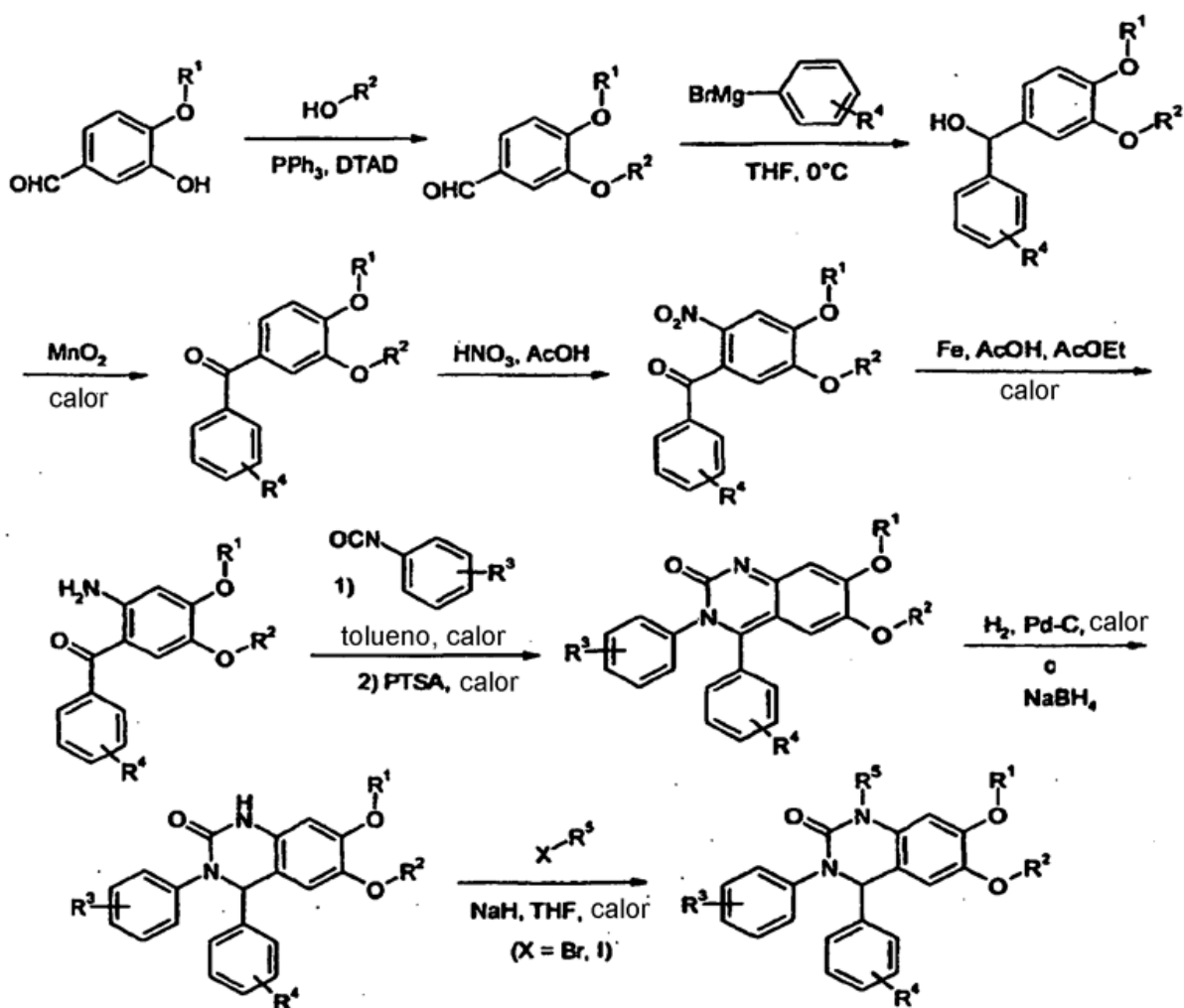
25 Se trató éster etílico del ácido (3,4-dialcoxi-fenil)-acético con dicloro-metoxi-metano normalmente en DCM mediante SnCl₄ añadido lentamente (disolución 1 M en DCM), a lo largo de normalmente 30 minutos. Tras la adición completa, se agitó la reacción normalmente a 0°C durante 1,5 h.

Se añadió el grupo auxiliar quiral siguiendo el procedimiento de Davis *et al.* (Frank A. Davis, Pradyumna K. Mohanty; J. Org. Chem., 2002, 67, 4, 1290) usando normalmente un ácido de Lewis tal como Ti(OEt)₄ y normalmente un disolvente aprótico tal como DCM.

La adición enantioselectiva del grupo arilo siguió el procedimiento de Oi *et al.* (S. Oi, M. Moro, H. Fukurhara, T.

- 5 Kawanishi, Y. Inoue, Tetrahedron, 59, 2003, 4351). Se añadió el reactivo de estaño a una disolución de material de partida (sulfoximina) en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano o acetonitrilo, pero normalmente THF en presencia de un catalizador de rodio, tal como tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I). Se llevó a cabo la reacción normalmente a temperatura elevada tal como 60°C. Pueden usarse otros reactivos distintos de los reactivos de estaño tales como las sales de borato correspondientes. Se realizó la desprotección del grupo sulfoxamina normalmente en condiciones ácidas usando ácidos tales como HCl (por ejemplo 1,25 M en etanol) en un disolvente orgánico tal como un alcohol, normalmente metanol. Se evaporó la amina libre hasta sequedad, volvió a disolverse normalmente en metanol y se añade una base, normalmente trietilamina y se agita la reacción normalmente a temperatura ambiente.
- 10 Se lleva a cabo la reacción de acoplamiento cruzado siguiendo las condiciones de Buchwald para la reacción de amidación de C-N, normalmente siguiendo el procedimiento de la bibliografía de Buchwald (A. Klapars, Xiaohua Huang, S. L. Buchwald; J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421). Bajo una atmósfera de argón inerte y usando disolventes apróticos desgasificados que abarcan tolueno, dioxano, THF y DMF, pero normalmente dioxano, se mezclan los materiales de partida (isoquinolinona y haluro de arilo) en presencia de una fuente de cobre, tal como polvo de Cu, CuI, CuCN, Cu₂O, CuCl₂, pero normalmente CuI y un ligando de diamina, tal como etilendiamina, u otros ligandos de 1,2-diamina, pero normalmente *trans*-1,2-ciclohexanodiamina en presencia de una base, tal como K₃PO₄, K₂CO₃ o CsCO₃, pero normalmente K₃PO₄. Se calienta la reacción hasta normalmente 100 - 110°C y se agita durante de 4 a 16 horas dependiendo del progreso de la reacción.
- 15

Esquema de síntesis general D.



20

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procedimientos, en la que se usa como material de partida un producto intermedio que puede obtenerse en cualquier fase de los mismos y se llevan a cabo las etapas restantes, o en la que se forman *in situ* los materiales de partida en las condiciones de reacción, o en la que se usan los componentes de reacción en forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

También pueden convertirse compuestos de la invención y productos intermedios en otros según métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Los productos intermedios y productos finales pueden someterse a tratamiento final y/o purificarse según métodos convencionales, por ejemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procedimientos mencionados anteriormente y a continuación en el presente documento.

Todas las etapas de procedimiento mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción que conocen los expertos en la técnica, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en forma de H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente $-100^{\circ}C$ hasta aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente $-80^{\circ}C$ hasta aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo a desde -80 hasta $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, a desde -20 hasta $40^{\circ}C$ o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las fases de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos anteriormente en el presente documento.

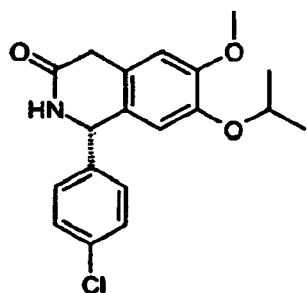
Los disolventes de los que pueden seleccionarse los disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1 ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o *N*-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de esos disolventes, por ejemplo disoluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el tratamiento final, por ejemplo mediante cromatografía o reparto.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

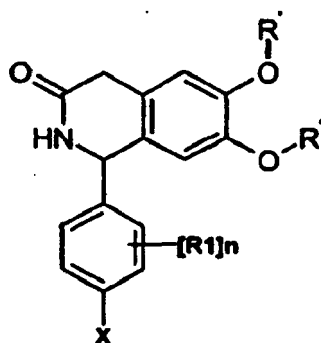
La invención también se refiere a las formas del procedimiento en las que se usa como material de partida un compuesto que puede obtenerse como producto intermedio en cualquier fase del procedimiento y se llevan a cabo las etapas de procedimiento restantes, o en las que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en forma de una sal, o se produce un compuesto que puede obtenerse mediante el procedimiento según la invención en las condiciones de procedimiento y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales de partida, elementos estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores usados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien están disponibles comercialmente o bien pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica (Houben-Weyl 4^a Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, volumen 21).

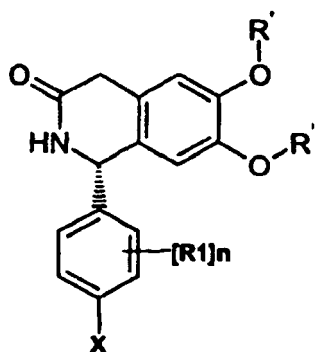
En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de producto intermedio 75.6 siguiente:



En otra realización de la invención se proporciona un compuesto intermedio de la siguiente fórmula tal como se describe en el esquema de síntesis C:



- 5 en la que R', R¹, n y X son tal como se describen en el presente documento. Preferiblemente, en dicho producto intermedio, R' se selecciona independientemente de alquil C₁-C₆, n es O y X es halo. En una realización particular, el producto intermedio tiene la siguiente estereoquímica:



Abreviaturas

Ac	acetilo
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	acético ácido
ac.	acuoso
IPA-EM	Ionización a presión atmosférica – espectroscopía de masas
BH ₃ .THF	complejo de borano-tetrahidrofurano
Boc	t-butoxicarbonilo
salmuera	disolución acuosa saturada de cloruro de sodio a TA

¹ Bu	<i>t</i> -butilo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CD ₃ OD	metanol deuterado
Celite	marca comercial de Celite Corp. (World Minerals Inc.), Santa Barbara, CA, EE.UU., para adyuvante de filtración basado en diatomita
CHCl ₃	cloroformo
conc.	concentrado
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CuI	yoduro de cobre (I)
Cu ₂ O	óxido de cobre (I)
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTAD	azodicarboxilato de di- <i>t</i> -butilo
equiv.	equivalente
Et	etilo
Et ₃ N	triethylamina
Et ₂ O	dietil éter
EtOH	etanol
Fe	metal de hierro
g	gramo(s)
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	cloruro de hidrógeno
HNO ₃	ácido nítrico
HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
iPr	isopropilo

K_2CO_3	carbonato de potasio
KOH	hidróxido de potasio
K_3PO_4	fosfato de potasio
CL-EM	cromatografía de líquidos – espectroscopía de masas
$LiBH_4$	borohidruro de litio
LiOH	hidróxido de litio
M	molar
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
mg	miligramo(s)
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimol(es)
MnO_2	óxido de manganeso (IV)
EM	espectrometría de masas
$NaBH_4$	borohidruro de sodio
$NaBH_3CN$	cianoborohidruro de sodio
$NaBH(OAC)_3$	triacetoxiborohidruro de sodio
Na_2CO_3	carbonato de sodio
NaH	hidruro de sodio
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
NaN_3	azida de sodio
NaOCN	cianato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NH_3	amoniaco
NH_4Cl	cloruro de amonio
NMM	4-metilmorfolina

RMN	resonancia magnética nuclear
PDC	dicromato de piridinio
Pd/C	paladio sobre carbón
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio
Ph	fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
prep-HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión preparativa
PTSA	ácido p-toluenosulfónico
cuant.	cuantitativo
R _F	factor de retención
TA	temperatura ambiente
SiO ₂	sílice
SnCl ₂	cloruro estannoso o cloruro de estaño (II)
SnCl ₄	cloruro de estaño (IV)
SOCl ₂	cloruro de tionilo
TBDMSCI	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TBME	<i>tert</i> -butil dimetil éter
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Ti(OEt) ₄	etóxido de titanio (IV)
Ti(OiPr) ₄	isopropóxido de titanio (IV)
CCF	cromatografía de capa fina
t _{Ret}	tiempo de retención

Métodos generales.

5 Se realizaron mediciones de ¹H-RMN en un espectrómetro Bruker Ultrashield™ 400 (400 MHz), Bruker Ultrashield™ 600 (600 MHz) o uno 500 MHz DRX Bruker CryoProbe (500 MHz) usando o no trimetilsilano como patrón interno. Los desplazamientos químicos (valores δ) se notifican en ppm a campo más bajo de tetrametilsilano, las constantes de acoplamiento (J) se facilitan en Hz, el patrón de división de los espectros se designa como singlete (s), doblete (d), doblete de dobletes (dd), triplete (t), cuádruplete (q), multiplete o más señales solapantes (m), señal ancha (a). Los disolventes se facilitan entre paréntesis.

10 Se realizaron purificaciones mediante prep-HPLC usando una elución en gradiente optimizada (CH₃CN/agua con TFA al 0,1%) con un sistema de HPLC prep de Waters equipado con un detector ♀ Absorbance Detector, un detector de EM Waters micromassZQ, y una columna de fase inversa SunFire™ Prep, C18 OBD, 100 x 30 mm, 5 ♀m, o 100 x 19 mm, 5 ♀m. Generalmente se obtuvieron productos como sales de TFA tras la liofilización.

Se realizó CCF con placas de vidrio F₂₅₄ con gel de sílice 60 previamente recubiertas (Merck, Darmstadt, Alemania) usando los sistemas de disolventes mencionados respectivos. La visualización se realizó generalmente mediante luz UV (254 nm).

5 Se registraron espectros de CL-EM en un instrumento Waters 2795 Alliance HT con una columna Sunfire™ C18, 4,6 x 20 mm, 3,5 μ m, eluyendo con un gradiente lineal del 5 al 100% de MeCN (+ TFA al 0,1%) en agua (+ TFA al 0,1%) en 4 min con una velocidad de flujo de 3 ml/min a 45°C, con ionización por electropulverización de iones positivos (detector Micromass ZQ).

10 Se registraron espectros de IPA-EM en un instrumento Agilent 1100 con una columna Ascentis Expresse™ C18, 2,1 x 30 mm, 2,7 μ m, eluyendo con un gradiente lineal del 2 al 98% de MeCN (+ ácido fórmico al 0,04%) en agua (+ ácido fórmico al 0,05% + el 0,05% de una disolución acuosa de acetato de amonio 7,5 M) en 1,7 min con una velocidad de flujo de 1,2 ml/min a 50°C, con ionización por electropulverización de iones positivos y/o negativos (detector ZMD).

[M+H]⁺ y [M-H]⁻ se refieren a pesos molecular monoisotópicos.

Se notifican tiempos de retención de HPLC (^xt_{Ret}) en min y se registraron usando las siguientes condiciones:

15 Se midieron los tiempos de retención para el sistema A (^At_{Ret}) con un instrumento Waters 2795 Alliance HT equipado con un detector de red de fotodiodos Waters 2996 (PDA MaxPlot, detección a de 210,0 nm a 400,0 nm) y un detector Micromass ZQ (detección por ionización por electropulverización de iones positivos), eluyendo con un gradiente lineal del 5 al 100% de MeCN (+ TFA al 0,1%) en agua (+ TFA al 0,1%) en 4 min con una velocidad de flujo de 3 ml/min a 45°C. La columna fue una Sunfire™ C18, 4,6 x 20 mm, 3,5 μ m.

20 Se midieron los tiempos de retención para el sistema B (^Bt_{Ret}) con un instrumento Waters 2695 Alliance HT equipado con un detector de red de fotodiodos Waters 2996 (PDA MaxPlot, detección a de 210,0 nm a 400,0 nm), eluyendo con un gradiente lineal del 5 al 100% de MeCN en agua (+ TFA al 0,1%) en 4 min con una velocidad de flujo de 3 ml/min a 35°C. La columna fue una Sunfire™ C18, 4,6 x 20 mm, 3,5 μ m.

25 Se midieron los tiempos de retención para el sistema C (^Ct_{Ret}) con un instrumento Agilent 1100 equipado con un detector de red de fotodiodos de la serie Agilent 1100 (PDA MaxPlot, detección a de 210,0 nm a 400,0 nm), eluyendo de manera isocrática con el 40% de MeCN en agua (+ formiato de amonio 5 mM) durante 1 min, después un gradiente del 40 al 60% de MeCN en agua (+ formiato de amonio 5 mM) en 7 min con una velocidad de flujo de 2 ml/min a 40°C. La columna fue una Sunfire™ C18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m.

30 Se midieron los tiempos de retención para el sistema D (^Dt_{Ret}) con un instrumento de Waters equipado con un detector Waters Acquity UPLC PDA (detección a de 120 nm a 1200,0 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0-1,40 min con del 2 al 98% de MeCN (HCOOH al 0,04%) en agua (+HCOOH al 0,05% + acetato de amonio al 0,05%), 1,40-2,15 min con el 98% de MeCN (HCOOH al 0,04%), 2,15-2,19 min con del 98% al 2% de MeCN (+HCOOH al 0,04%), después 2,19-2,20 min con el 2% de MeCN (+HCOOH al 0,04%) con una velocidad de flujo de 1,2 ml/min a 50°C. La columna fue una Acquity HSS T3, 2,1x50 mm, 1,8 μ m.

35 Se midieron los tiempos de retención para el sistema E (^Et_{Ret}) con un instrumento Agilent 1100 equipado con un detector de red de diodos de la serie Agilent 1100 (DAD, detección a 215 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0-5,0 min con del 2 al 100% de MeCN (TFA al 0,1%) en agua (+TFA al 0,1%), 5,0-6,5 min con el 100% de MeCN (TFA al 0,1%), después 6,5-7,0 min con del 100% al 2% de MeCN (+TFA al 0,1%) con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min a 30°C. La columna fue una Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,0x70 mm.

40 Se midieron los tiempos de retención para el sistema F (^Ft_{Ret}) con un instrumento de Waters equipado con un detector Waters Acquity UPLC PDA (PDA MaxPlot, detección a de 210,0 nm a 400,0 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0,1-1,60 min con del 2 al 100% de MeCN (HCOOH al 0,05%) en agua (+HCOOH al 0,05%), 1,60-2,0 min con el 100% de MeCN (HCOOH al 0,05%), después 2,0-2,0 min con del 100% al 2% de MeCN (+HCOOH al 0,05%) con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min a 40°C. La columna fue una Acquity BEH C18, 2,1x50 mm, 1,7 μ m.

45 Se midieron los tiempos de retención para el sistema G (^Gt_{Ret}) con un instrumento Agilent 1100 equipado con un detector de red de diodos de la serie Agilent 1100 (DAD, detección a 215 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0-7,0 min con del 2 al 100% de MeCN (TFA al 0,1%) en agua (+TFA al 0,1%), 7,0-9,0 min con el 100% de MeCN (TFA al 0,1%), después 9,0-10,0 min con del 100% al 2% de MeCN (+TFA al 0,1%) con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min a 30°C. La columna fue una Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,0x125 mm (Macherey-Nagel).

50 Se midieron los tiempos de retención para el sistema H (^Ht_{Ret}) con un instrumento de Waters equipado con un detector Waters Acquity UPLC PDA (detección a de 120 nm a 1200,0 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0-3,0 min con del 10 al 95% de MeCN (HCOOH al 0,1%) en agua (+HCOOH al 0,1%), 3,0-4,0 min con el 95% de

MeCN (HCOOH al 0,1%) con una velocidad de flujo de 1,2 ml/min a 50°C. La columna fue una Acquity HSS T3 2,1x50 mm, 1,8 µm.

5 Se midieron los tiempos de retención para el sistema I (t_{Ret}^I) con un instrumento Agilent 1100 equipado con un detector de red de diodos de la serie Agilent 1100 (DAD, detección a 215 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0-8,0 min con del 2 al 100% de MeCN (TFA al 0,1%) en agua (+TFA al 0,1%), 8,0-10,0 min con el 100% de MeCN (TFA al 0,1%), 10,0-11,0 min con del 100% al 2% de MeCN (+TFA al 0,1%), después 11,0-13,0 min con el 2% de MeCN (+TFA al 0,1%) con una velocidad de flujo de 2,0 ml/min a 25°C. La columna fue una Cromolith Performance RP-18e, 4,6x100 mm (Merck).

10 Se midieron los tiempos de retención para el sistema J (t_{Ret}^J) con un instrumento Thermo Finnigan equipado con un detector de red de fotodiodos 6000LP (DAD, detección a 218 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0-8,0 min con del 2 al 100% de MeCN (HCOOH al 0,1%) en agua (+HCOOH al 0,1%), 8,0-10,0 min con el 100% de MeCN (HCOOH al 0,1%), después 10,0-11,0 min con del 100% al 2% de MeCN (+HCOOH al 0,1%) con una velocidad de flujo de 2,0 ml/min a 30°C. La columna fue una Cromolith Performance RP- 18e, 4,6x100 mm (Merck).

15 Se midieron los tiempos de retención para el sistema K (t_{Ret}^K) con un instrumento Agilent 1100 equipado con un detector de red de diodos de la serie Agilent 1100 (DAD, detección a 215 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0-7,0 min con del 2 al 100% de MeCN (TFA al 0,1%) en agua (+TFA al 0,1%), 7,0-9,0 min con el 100% de MeCN (TFA al 0,1%), después 9,0-10,0 min con del 100% al 2% de MeCN (+TFA al 0,1%) con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min a 30°C. La columna fue una Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,0x125 mm.

20 Se midieron los tiempos de retención para el sistema L (t_{Ret}^L) con un instrumento Agilent 1100 equipado con un detector de red de diodos de la serie Agilent 1100 (DAD, detección a 215 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0-5,0 min con del 20 al 100% de MeCN (TFA al 0,1%) en agua (+TFA al 0,1%), 5,0-6,5 min con el 100% de MeCN (TFA al 0,1%), después 6,5-7,0 min con del 100% al 20% de MeCN (+TFA al 0,1%) con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min a 30°C. La columna fue una Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,0x125 mm.

25 Se midieron los tiempos de retención para el sistema M (t_{Ret}^M) con un instrumento de Waters equipado con un detector Waters Acquity UPLC PDA (detección a de 120 nm a 1200,0 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0-1,40 min con del 2 al 98% de MeCN (HCOOH al 0,04%) en agua (+HCOOH al 0,05% + acetato de amonio al 0,05%), 1,40-2,15 min con el 98% de MeCN (HCOOH al 0,04%), 2,15-2,19 min con del 98% al 2% de MeCN (+HCOOH al 0,04%), después 2,19-2,20 min con el 2% de MeCN (+HCOOH al 0,04%) con una velocidad de flujo de 1,2 ml/min a 50°C. La columna fue una Acquity HSS T3, 2,1x50 mm, 1,8 µm.

30 Se midieron los tiempos de retención para el sistema N (t_{Ret}^N) con un instrumento Agilent 1100 equipado con un detector de red de diodos de la serie Agilent 1100 (DAD, detección a 215 nm-350 nm), eluyendo de manera isocrática desde 0-1,40 min con del 2 al 98% de MeCN (HCOOH al 0,04%) en agua (+HCOOH al 0,5% + acetato de amonio al 0,05%), 1,40-2,15 min con el 98% de MeCN (HCOOH al 0,04%), 2,15-2,19 min con del 98% al 2% de MeCN (+HCOOH al 0,04%), después 2,19-2,20 min con el 2% de MeCN (+HCOOH al 0,04%) con una velocidad de flujo de 1,2 ml/min a 50°C. La columna fue una Acentis Express C18, 2,1x30 mm, 2,7 µm.

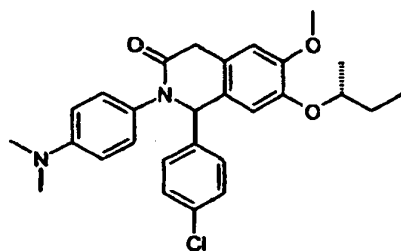
35 Se midieron los tiempos de retención para el sistema O (t_{Ret}^O) con un instrumento Waters 2690 equipado con un detector de red de fotodiodos de la serie Waters 996 (detección a 215 nm y 254 nm), eluyendo de manera isocrática desde 1,0-11,0 min con del 2 al 100% de MeCN (TFA al 0,1%) en agua (+TFA al 0,1%), después 11,0-13,0 min con el 100% de MeCN (+TFA al 0,1%) con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min a 35°C. La columna fue Column Engineering, Inc., Matrix C18 4,6x150 mm (n.º de lote 205), 3,0 µm.

Ejemplos:

45 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma. Obsérvese que en algunos casos los compuestos mencionados como productos intermedios también son compuestos de fórmula I según la invención (entonces se menciona que los compuestos están englobados por la fórmula I). Los nombres de cada ejemplo o producto intermedio se generaron automáticamente usando AutoNom 2000 de IsisDraw. Cuando no se indica una fuente específica, los materiales de partida y los disolventes pueden obtenerse de los proveedores habituales, tales como Sigma-Aldrich, Fluka, Alfa Aesar, Merck, o de los proveedores indicados específicamente.

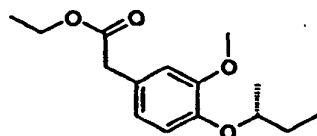
Abreviaturas.

Ejemplo 1: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



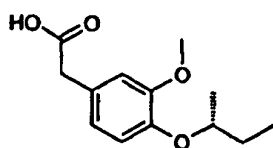
Se añadió el producto intermedio 1.3 (41,4 mg, 0,16 mmol) a una disolución del producto intermedio 1.4 (40 mg, 0,16 mmol) en DCM (1 ml) a TA y se agitó la suspensión espesa amarilla resultante durante 1 h. Se añadió ácido metanosulfónico (0,10 ml, 1,6 mmol) gota a gota y se agitó adicionalmente la mezcla durante 15 min a TA. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 10 mg, 0,017 mmol, 10%). HPLC: $t_{Ret} = 2,03$ min; IPA-EM: m/z 480,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,93 - 1,03 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,25 - 1,34 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,57 - 1,85 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 3,79 (d, J = 19,8, 1H), 3,86 - 3,95 (m, 4H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,68 - 6,74 (m, 2H), 7,06 - 7,11 (m, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 4H).

Producto intermedio 1.1: Éster etílico del ácido [4-((R)-sec-butoxi)-3-metoxi-fenil]-acético.



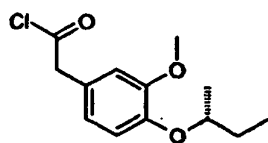
A una disolución de éster etílico del ácido (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-acético (700 mg, 3,33 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron sucesivamente (S)-butan-2-ol (0,37 ml, 4,0 mmol), PPh₃ soportada (carga de 1,52 mmol/g, 4,38 g, 6,66 mmol) y DTAD (1,15 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, entonces se filtró y se lavó la resina con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / TBME 95:5 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título (818 mg, 3,07 mmol, 92%) como un aceite incoloro. CCF: R_F = 0,85 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,46$ min; IPA-EM: m/z 267,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,00 (t, J = 7,5, 3H), 1,28 (t, J = 7,1, 3H), 1,33 (d, J = 6,1, 3H), 1,60 - 1,70 (m, 1H), 1,77 - 1,89 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,17 (q, J = 7,1, 2H), 4,25 (sxt, J = 6,1, 1H), 6,79 (dd, J = 8,3, 2,0, 1H), 6,83 - 6,87 (m, 2H).

Producto intermedio 1.2: Ácido [4-((R)-sec-butoxi)-3-metoxi-fenil]-acético.



Se trató una mezcla de producto intermedio 1.1 (818 mg, 3,07 mmol) en EtOH (8 ml) y agua (2 ml) con LiOH monohidratado (387 mg, 9,21 mmol) a TA y se agitó durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de HCl 0,5 M en agua, entonces se extrajo con DCM. Se secó la fracción orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (740 mg, 3,07 mmol, cuant.) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,80$ min; IPA-EM: m/z 237,2 [M-H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,00 (t, J = 7,5, 3H), 1,33 (d, J = 6,1, 3H), 1,58 - 1,70 (m, 1H), 1,77 - 1,89 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 6,78 - 6,88 (m, 3H).

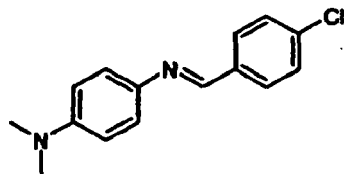
Producto intermedio 1.3: Cloruro de [4-((R)-sec-butoxi)-3-metoxi-fenil]-acetilo



A una disolución del producto intermedio 1.2 (372 mg, 1,56 mmol) en DCM (15 ml) se le añadieron sucesivamente cloruro de oxalilo (0,2 ml, 2,3 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (0,012 ml, 0,16 mmol) a 0°C (baño de hielo).

Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min, entonces se evaporó hasta sequedad a vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (401 mg, 1,56 mmol, cuant.) como un aceite naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 1.4: N-[1-(4-Cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina.



5

A una mezcla de 4-cloro-benzaldehído (1,55 g, 11,0 mmol) y N,N-dimetil-benceno-1,4-diamina (1,5 g, 11,0 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió una cantidad catalítica de AcOH (0,063 ml, 1,1 mmol) a TA. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se agitó durante 14 h tiempo durante el cual tuvo lugar la precipitación. Tras enfriar hasta TA, se filtró la suspensión espesa y se lavó con heptano. Se recogió el sólido y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (2,09 g, 8,08 mmol, 73%) como un sólido pardusco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,01 (s, 6H), 6,78 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

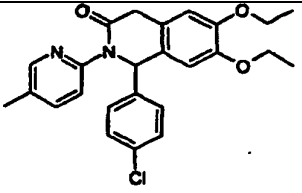
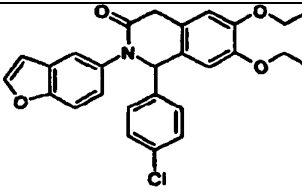
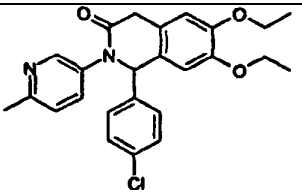
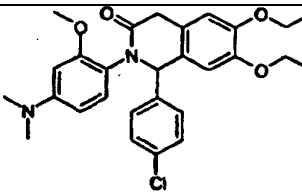
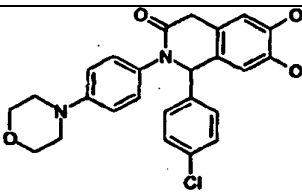
10

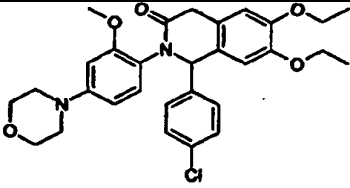
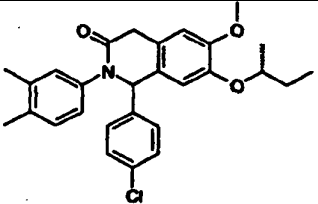
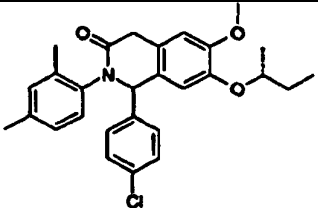
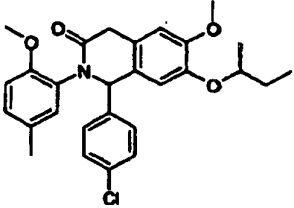
Ejemplo 2.

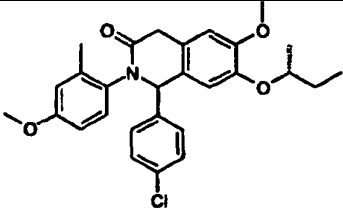
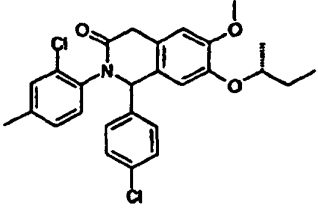
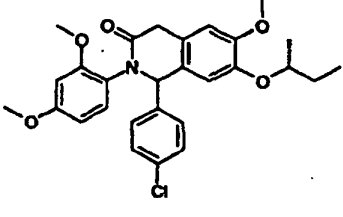
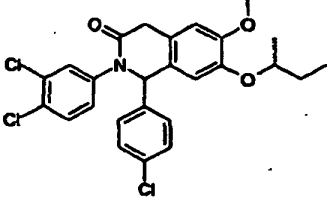
Se obtuvieron los compuestos 2aa a 2bj de manera análoga al ejemplo 1 a partir de diversos cloruros de fenil-acetilo (preparados de manera análoga al producto intermedio 1.3) e iminas (preparadas a partir de anilinas y aldehídos disponibles comercialmente de manera análoga al producto intermedio 1.4).

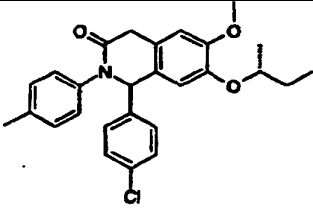
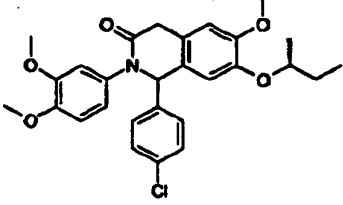
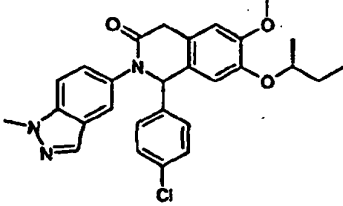
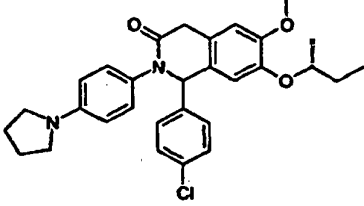
15

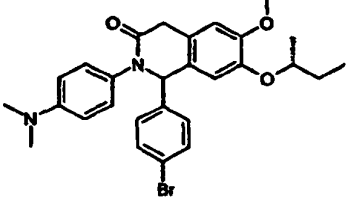
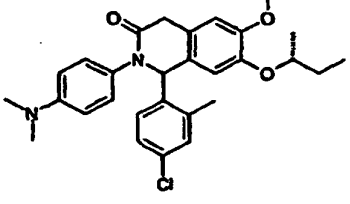
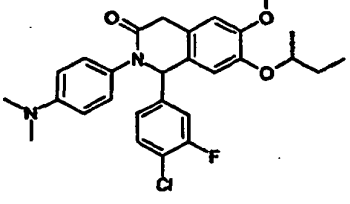
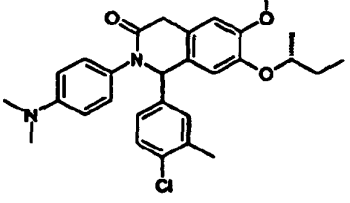
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
2aa		1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 1,88$; IPA-EM: m/z 465,3 [M+H] ⁺ .
2ab		1-(3,4-Difluoro-fenil)- 6,7-dietoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,51$; IPA-EM: m/z 454,3 [M+H] ⁺ .
2ac		4-[1-(4-Cloro-fenil)-6,7-dietoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzotrilo. HPLC: $t_{Ret} = 2,60$; IPA-EM: m/z 447,1 [M+H] ⁺ .

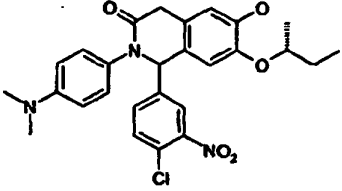
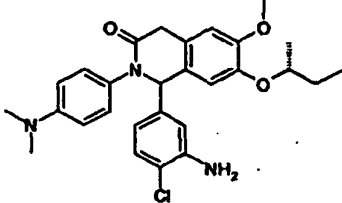
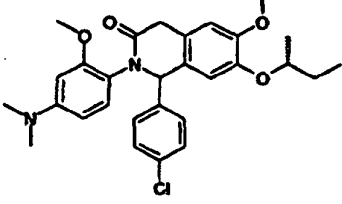
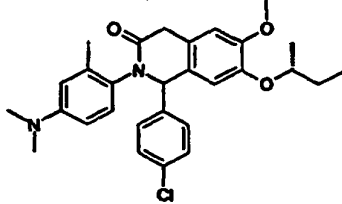
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
2ad		<p>1-(4-Cloro-fenil)- 6,7-dietoxi-2-(5-metil-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,67$; IPA-EM: m/z 437,2 [M+H]⁺.</p>
2ae		<p>2-Benzofuran-5-il-1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,67$; IPA-EM: m/z 462,1 [M+H]⁺.</p>
2am		<p>1-(4-Cloro-fenil)- 6,7-dietoxi-2-(6-metil-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,72$; IPA-EM: m/z 437,2 [M+H]⁺.</p>
2an		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,96$; CL-EM: m/z 496,2 [M+H]⁺.</p>
2ao		<p>1-(4-Cloro-fenil)- 6,7-dietoxi-2-(4-morfolin-4-ilfenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,33$; CL-EM: m/z 507,2 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
2ap		<p>1-(4-Cloro-fenil)- 6,7-dietoxi-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,36$; CL-EM: m/z 537,2 [M+H]⁺.</p>
2aq		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-dimetilfenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,96$; IPA-EM: m/z 465,6 [M+H]⁺.</p>
2ar		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dimetilfenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,97$; IPA-EM: m/z 465,6 [M+H]⁺.</p>
2as		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(2-metoxi-5-metil-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,86$; IPA-EM: m/z 481,9 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
2at		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,80$; IPA-EM: m/z 481,6 [M+H]⁺.</p>
2au		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-2-(2-cloro-4-metil-fenil)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,00$; IPA-EM: m/z 485,9 [M+H]⁺.</p>
2av		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,74$; IPA-EM: m/z 497,7 [M+H]⁺.</p>
2aw		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,14$; IPA-EM: m/z 506,0 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
2ax		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-p-tolil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,88$; IPA-EM: m/z 450,2 [M+H]⁺.</p>
2ay		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,59$; IPA-EM: m/z 496,2 [M+H]⁺.</p>
2az		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,53$; IPA-EM: m/z 490,1 [M+H]⁺.</p>
2ba		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,73$; CL-EM: m/z 506,1 [M+H]⁺.</p>

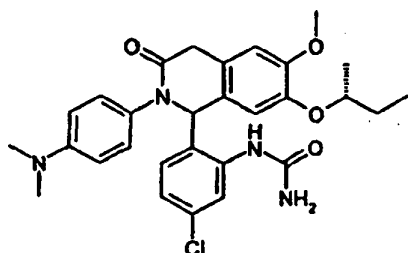
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
2bb		<p>1-(4-Bromo-fenil)-7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilaminofenil)- 5-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,10$; CL-EM: m/z 523,4 [M+H]⁺.</p>
2bc		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,13$; CL-EM: m/z 493,5 [M+H]⁺.</p>
2bd		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,11$; CL-EM: m/z 497,6 [M+H]⁺.</p>
2be		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,17$; CL-EM: m/z 493,4 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
2bf		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-3-nitro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $\lambda_{Ret} = 2,08$; CL-EM: m/z 524,5 [M+H]⁺.</p>
2bg ⁽¹⁾		<p>1-(3-Amino-4-cloro-fenil)-7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $\lambda_{Ret} = 1,83$; CL-EM: m/z 494,4 [M+H]⁺.</p>
2bh		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $\lambda_{Ret} = 2,10$; CL-EM: m/z 510,4 [M+H]⁺.</p>
2bi		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-2-metil-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $\lambda_{Ret} = 2,03$; CL-EM: m/z 493,2 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
2bj		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-1,4-dihidro-2H-soquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,50$; CL-EM: $m/z 551,2 [M+H]^+$.

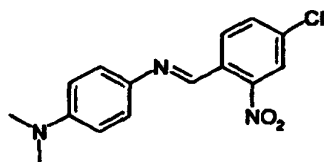
(1) Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 21,1 mg, 0,29 mmol, 37%) como un sólido incoloro mediante reducción del grupo nitro del ejemplo 2bf (41,5 mg, 0,079 mmol) de manera análoga al producto intermedio 3.3. Se realizó la purificación del material en bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa (sistema Waters).

- 5 **Ejemplo 3:** {2-[7-((R)-sec-Butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-fenil}-urea.



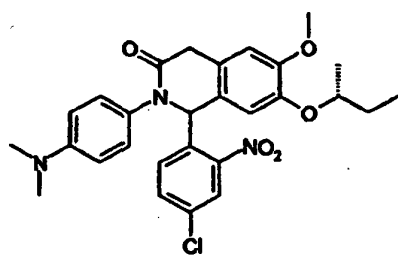
- 10 Se agitó una mezcla de producto intermedio 3.3 (20 mg, 0,040 mmol) y NaOCN (7,9 mg, 0,121 mmol) en AcOH (1 ml) y agua (2 ml) a TA durante 2 h. Se sometió directamente la mezcla de reacción a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 13,0 mg, 0,020 mmol, 49%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,62$ min; CL-EM: $m/z 537,4 [M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,78 - 0,92 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,04 - 1,21 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,41-1,67 (m, 2H, mezcla de diastereoisómeros), 2,88 (s, 6H), 3,64 (d, $J = 20,8$, 1 H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (dd, $J = 20,8$, 4,8, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 1H), 6,15 (s. a., 2H), 6,25 (s, 1H), 6,65 - 6,73 (m, 2H), 6,79 - 6,85 (m, 2H), 6,86 - 6,93 (m, 2H), 7,01 - 7,08 (m, 1 H), 7,31 (dd, $J = 8,6$, 2,2, 1H), 7,74 (dd, $J = 17,6$, 2,2, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 1H).

Producto intermedio 3.1: N-[1-(4-Cloro-2-nitro-fenil)-met-(E)-iliden]-N',N'-dimetilbenceno-1,4-diamina.



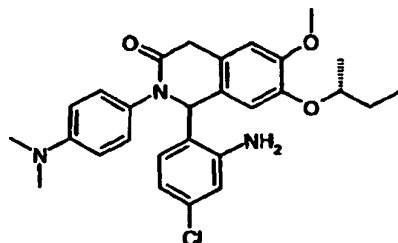
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (660 mg, 2,17 mmol, 59%) como un sólido negro a partir de N,N-dimetil-benceno-1,4-diamina (500 mg, 3,67 mmol) y 4-cloro-2-nitro-benzaldehído (681 mg, 3,67 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,96 (s, 6H), 6,74 - 6,80 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,89 (dd, $J = 8,3$, 2,0, 1 H), 8,16-8,22 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

Producto intermedio 3.2: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



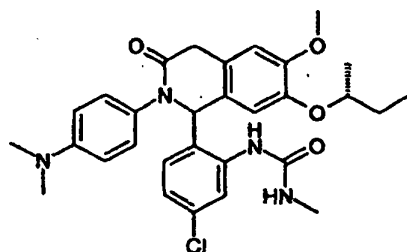
Se obtuvo el compuesto del título (322 mg, 0,61 mmol, 29%) como un sólido pardusco a partir del producto intermedio 3.1 (650 mg, 2,14 mmol) y el producto intermedio 1.3 (550 mg, 2,14 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / TBME 95:5 → 100% de TBME). CCF: R_F = 0,19 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,10$ min; CL-EM: m/z 524,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,79 - 0,91 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,06 - 1,20 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,40 - 1,67 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 3,68 (d, *J* = 20,8, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,02 - 4,17 (m, 2H), 6,42 (s. a., 1H), 6,58 - 6,66 (m, 3H), 6,76 - 6,84 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,2, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,0, 1H).

- 10 Producto intermedio 3.3: 1-(2-Amino-4-cloro-fenil)-7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



- 15 En un matraz de reacción sellado, se calentó una mezcla de producto intermedio 3.2 (322 mg, 0,61 mmol) y Fe (343 mg, 6,1 mmol) en AcOH (1,8 ml), agua (2,4 ml) y AcOEt (0,6 ml) a 110°C y se agitó durante 1 h. Se enfrió la suspensión hasta TA, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó el sólido con AcOEt. Se concentró el filtrado a vacío, se disolvió el residuo resultante en AcOEt y se lavó con Na₂CO₃ 2 M en agua (2 x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 4:6) para proporcionar el compuesto del título (253 mg, 0,51 mmol, 83%) como un sólido pardusco. CCF: R_F = 0,31 (heptano / DCM / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 1,87$ min; CL-EM: m/z 494,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,81 - 0,94 (m, 3H), 1,11 - 1,22 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,41 - 1,69 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 3,60 (d, *J* = 20,5, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,00 (d, *J* = 20,3, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 5,42 - 5,48 (m, 2H), 6,17 (s. a., 1H), 6,46 - 6,51 (m, 1H), 6,54 - 6,57 (m, 1H), 6,58 - 6,64 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,90 - 6,99 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 8,2, 1,8, 1H).

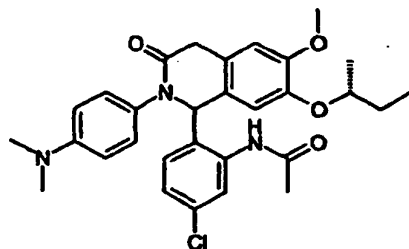
- 25 **Ejemplo 4:** 1-{2-[7-((R)-sec-Butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-fenil}-3-metil-urea.



- 30 A una disolución del producto intermedio 3.3 (33 mg, 0,067 mmol) y piridina (0,086 ml, 1,07 mmol) en MeCN (0,5 ml) se le añadió isocianato de metilo (0,045 ml, 0,77 mmol) en porciones a lo largo de un periodo de 4 h a TA. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a TA durante 14 h, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 28,0 mg, 0,042 mmol, 63%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,70$ min; CL-EM: m/z 551,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,79 - 0,91 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,04 - 1,19 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,41 - 1,66 (m, 2H), 2,60 - 2,66 (m, 3H), 2,88 (s, 6H), 3,59 - 3,67 (m, *J* = 20,8, 1H), 3,73 (s, 3H),

3,96 - 4,13 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,28 - 6,36 (m, 1H), 6,64- 6,72 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 2,7$, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,6$, 3,9, 1H), 7,69 (dd, $J = 19,3$, 2,2, 1H), 7,96 - 8,03 (m, 1 H).

Ejemplo 5: N-{2-[7-((R)-sec-Butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-6-cloro-fenil}-acetamida.



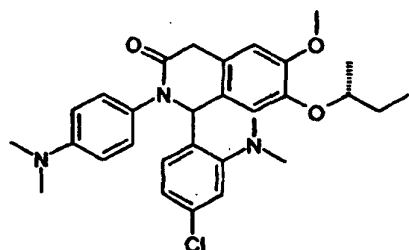
5

A una mezcla de producto intermedio 3.3 (20 mg, 0,040 mmol) y piridina (0,010 ml, 0,12 mmol) en MeCN (0,5 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,006 ml, 0,081 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 14 h, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 13,1 mg, 0,020 mmol, 50%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,71$ min; CL-EM: m/z 536,3 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,79 - 0,92 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,04 - 1,19 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,42 - 1,65 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m; 3H), 2,90 (s, 6H), 3,59 - 3,67 (m, 1 H), 3,76 (d, $J = 1,5$, 3H), 3,96 - 4,05 (m, 1H), 4,05- 4,17 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,67 - 6,76 (m, 2H), 6,78 - 6,89 (m, 4H), 7,15 - 7,26 (m, 2H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 9,32 (d, $J = 17,1$, 1 H).

10

Ejemplo 6: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-2-dimetilamino-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

15

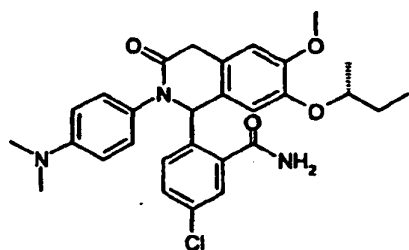


A una disolución del producto intermedio 3.3 (29 mg, 0,059 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,017 ml, 0,29 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,013 ml, 0,18 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (62,2 mg, 0,29 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h, entonces se añadió Na_2CO_3 2 M en agua, se separaron las dos fases y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (2x). Se evaporaron las fracciones orgánicas combinadas hasta sequedad y se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 18 mg, 0,024 mmol, 41%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 2,17$ min; CL-EM: m/z 522,6 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,79 - 0,91 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,04-1,19 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,42 - 1,66 (m, 2H), 2,29 - 2,37 (m, 6H), 2,85 (s, 6H), 3,62 (d, $J = 20,8$, 1 H), 3,73 (s, 3H), 4,02 - 4,16 (m, 2H), 6,44 (s. a., 1H), 6,62 - 6,71 (m, 2H), 6,78 - 6,91 (m, 4H), 7,11 - 7,16 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,3$, 1H).

20

25

Ejemplo 7: 2-[7-((R)-sec-Butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-benzamida.

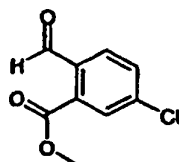


30

A una disolución del producto intermedio 7.4 (30 mg, 0,057 mmol) en DMF (0,3 ml) se le añadieron sucesivamente NH_4Cl (15,3 mg, 0,29 mmol), Et_3N (0,024 ml, 0,17 mmol) y HATU (28,4 mg, 0,075 mmol). Se agitó la mezcla de

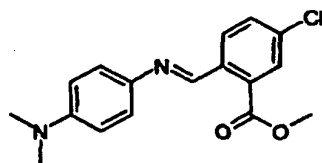
reacción a TA durante 1 h, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 19,3 mg, 0,030 mmol, 53%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,65$ min; CL-EM: m/z 522,4 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,80 - 0,92 (2t, $J = 7,3$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,08 - 1,21 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,42 - 1,66 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 3,64 (d, $J = 20,5$, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,05 - 4,16 (m, 2H), 6,61 - 6,68 (m, 2H), 6,72 - 6,75 (m, 1 H), 6,78 - 6,85 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,39 - 7,42 (m, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 1H).

Producto intermedio 7.1: Éster metílico del ácido 5-cloro-2-formil-benzoico.



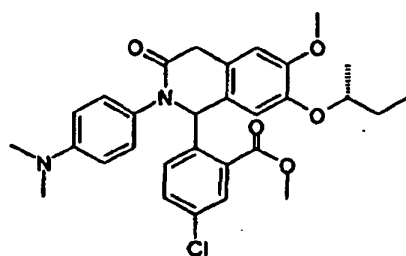
- 10 A una mezcla heterogénea de ácido 5-cloro-2-formil-benzoico (1,0 g, 5,42 mmol) y K_2CO_3 (1,12 g, 8,13 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió MeI (0,41 ml, 6,5 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h, entonces se diluyó en Et_2O y se lavó con agua (2 x). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (700 mg, 3,52 mmol, 65%) como un sólido amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,84$ min; CL-EM: m/z 199,3 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 3,91 (s, 3H), 7,84 - 7,94 (m, 3H), 10,33 (s, 1H).

Producto intermedio 7.2: Éster metílico del ácido 5-cloro-2-[(E)-4-dimetilamino-fenilimino]-metil-benzoico.



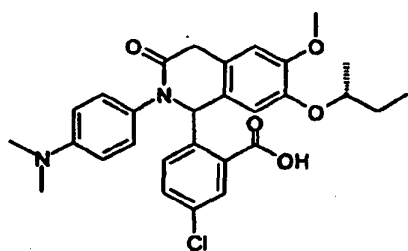
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (653 mg, 2,06 mmol, 50%) como un sólido negro a partir de N,N-dimetil-benceno-1,4-diamina (555 mg, 4,08 mmol) y el producto intermedio 7.1 (810 mg, 4,08 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,94 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 6,74 - 6,79 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 8,4, 2,1$, 1H), 7,84 (d, $J = 2,2$, 1H), 8,15 (d, $J = 8,6$, 1H), 9,03 (s, 1H).

Producto intermedio 7.3: Éster metílico del ácido 2-[7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-benzoico.



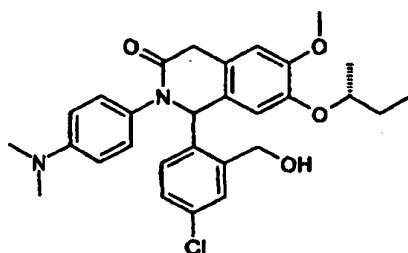
- 25 Se obtuvo el compuesto del título (537 mg, 1,0 mmol, 48%) como un sólido pardusco a partir del producto intermedio 7.2 (653 mg, 2,06 mmol) y el producto intermedio 1.3 (530 mg, 2,06 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO_2 ; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME 95:5 \rightarrow 3:7). CCF: $R_F = 0,20$ (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,07$ min; CL-EM: m/z 537,4 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,78 - 0,91 (2t, $J = 7,3$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,04 - 1,18 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,40 - 1,68 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 3,67 (d, $J = 21,0$, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 4,14 (d, $J = 21,0$, 1H), 6,54 - 6,61 (m, 2H), 6,65 - 6,69 (m, 1H), 6,71 - 6,77 (m, 2H), 6,80 - 6,84 (m, 1 H), 6,86 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,6, 2,4$, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H).

- 35 Producto intermedio 7.4: Ácido 2-[7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-benzoico.



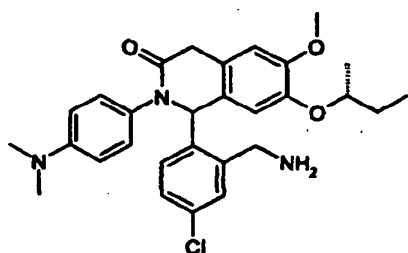
Se calentó una mezcla de producto intermedio 7.3 (100 mg, 0,19 mmol) y LiOH monohidratado (39,1 mg, 0,93 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (0,5 ml) a 50°C y se agitó durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se concentró a vacío, se diluyó en agua y se neutralizó mediante la adición de HCl 2 M en agua (0,47 ml). Se extrajo la suspensión espesa resultante con DCM (3x) y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (87,5 mg, 0,17 mmol, 90%) como un sólido pardusco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,78$ min; CL-EM: m/z 523,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,78 - 0,91 (2t, *J* = 7,3, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,05 - 1,19 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,38 - 1,65 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 3,63 - 3,70 (m, *J* = 20,8, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 21,0, 1H), 6,60 - 6,67 (m, 2H), 6,76 - 6,82 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,9, 1H), 7,03 - 7,07 (m, 1 H), 7,55 - 7,58 (m, 2H), 7,65 - 7,68 (m, 1H), 13,60 (s. a., 1H).

Ejemplo 8: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-2-hidroximetil-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



A una disolución del producto intermedio 7.3 (150 mg, 0,28 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron sucesivamente LiBH₄ (18,3 mg, 0,84 mmol) y MeOH (0,034 ml, 0,84 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, entonces se extinguió cuidadosamente mediante la adición de HCl 2 M en agua, se diluyó en DCM y se lavó con Na₂CO₃ 2 M en agua. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (2x) y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 3:7) para proporcionar el compuesto del título (95,2 mg, 0,19 mmol, 67%) como un sólido blanquecino. CCF: *R*_F = 0,18 (heptano / DCM / TBME que contiene el 1% de NH₃ 7 M en MeOH 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 1,73$ min; CL-EM: m/z 509,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,76 - 0,88 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,02 - 1,14 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,37 - 1,65 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 3,67 (d, *J* = 21,3, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,99 - 4,27 (m, 4H), 5,46 (s. a., 1H), 6,22 (s. a., 1H), 6,54 - 6,61 (m, 2H), 6,69 - 6,75 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (s, 1 H), 7,26 (s, 3H).

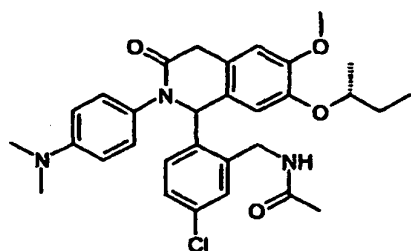
Ejemplo 9: 1-(2-Aminometil-4-cloro-fenil)-7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



En un matraz de reacción sellado, se calentó una mezcla del ejemplo 8 (20 mg, 0,039 mmol) y SOCl₂ (0,014 ml, 0,20 mmol) en DCM (0,4 ml) a 40°C y se agitó durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se evaporó hasta sequedad. Al residuo se le añadió una disolución 7 M de NH₃ en MeOH (1,0 ml, 7,03 mmol) y se calentó la disolución resultante a 70°C y se agitó durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto

del título (sal de TFA, 6,8 mg, 0,009 mmol, 23%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,38$ min; CL-EM: m/z 508,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,78 - 0,90 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,03 - 1,16 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,41 - 1,62 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 3,70 (d, *J* = 21,0, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,88 - 3,98 (m, 2H), 4,05 (d, *J* = 20,8, 1H), 4,09 - 4,21 (m, 1H), 6,20 (s. a., 1H), 6,55 - 6,59 (m, 1H), 6,60 - 6,65 (m, 2H), 6,70 - 6,76 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 8,13 (s. a., 2H).

Ejemplo 10: N-{2-[7-((R)-sec-Butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-bencil}-acetamida.

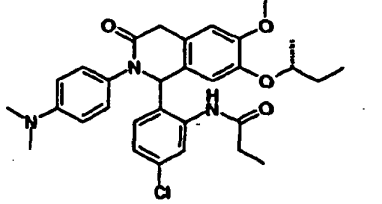
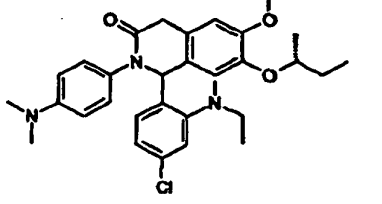
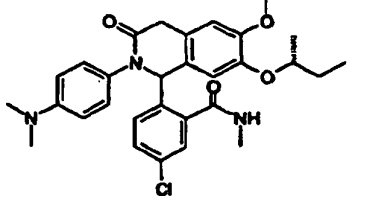
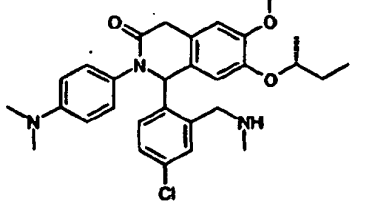


A una mezcla del ejemplo 9 en bruto (24 mg, 0,047 mmol) y Et₃N (0,020 ml, 0,14 mmol) en DCM (0,4 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,007 ml, 0,094 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 12 mg, 0,018 mmol, 38%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,70$ min; CL-EM: m/z 550,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,76 - 0,89 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,00 - 1,16 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,38 - 1,62 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 3,68 (d, *J* = 21,3, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,04 - 4,18 (m, 2H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 6,29 (s. a., 1H), 6,57 - 6,65 (m, 3H), 6,70 - 6,76 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 8,28 - 8,35 (m, 1H).

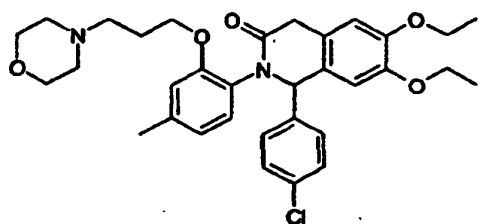
Ejemplo 11.

Se obtuvieron los compuestos 11a a 11f mediante la reacción del producto intermedio 3.3 (o análogos preparados de manera similar) con diversos isocianatos, cloruros de acilo o aldehídos de manera análoga a los ejemplos 4, 5 y 6 respectivamente, o mediante la reacción del producto intermedio 7.4 (o análogos preparados de manera similar) con diversas aminas de manera análoga al ejemplo 7, o mediante la reacción del ejemplo 8 (o análogos preparados de manera similar) con diversas aminas de manera análoga al ejemplo 9.

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
11a		N-{5-Chloro-2-[6,7-dietoxi-2-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida. HPLC: $t_{Ret} = 2,08$; IPA-EM: m/z 509,2 [M+H] ⁺ .
11b		1-{2-[7-((R)-sec-Butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-fenil}-3-etil-urea. HPLC: $t_{Ret} = 1,80$; CL-EM: m/z 565,5 [M+H] ⁺ .

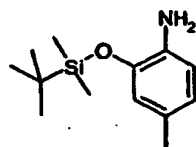
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
11c		<p>N-(2-[7-((R)-sec-Butoxi)-2-(4-dimetilaminofenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-5-clorofenil)-propionamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,82$; CL-EM: m/z 550,3 [M+H]⁺.</p>
11d		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-[4-cloro-2-(etil-metil-amino)-fenil]-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,29$; CL-EM: m/z 536,6 [M+H]⁺.</p>
11e		<p>2-[7-((R)-sec-Butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-N-metilbenzamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,75$; CL-EM: m/z 536,4 [M+H]⁺.</p>
11f		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-2-metilaminometil-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,40$; CL-EM: m/z 522,3 [M+H]⁺</p>

Ejemplo 12: 1-(4-Cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-[4-metil-2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. (Método A)



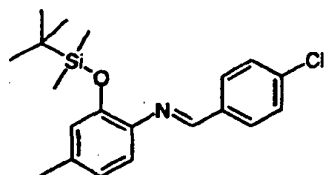
5 A una disolución del producto intermedio 12.3 (25 mg, 0,055 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadieron sucesivamente 3-morfolin-4-il-propan-1-ol (0,009 ml, 0,066 mmol), PPh₃ soportada (carga de 1,52 mmol/g, 109 mg, 0,166 mmol) y DTAD (19,1 mg, 0,083 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, entonces se filtró y se lavó la resina con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 9,9 mg, 0,014 mmol, 26%). HPLC: $t_{Ret} = 1,98$ min; IPA-EM: m/z 580,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 1,27 - 1,52 (m, 6H), 1,97 - 2,15 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,50 - 2,82 (m, 1H), 2,83 - 3,28 (m, 4H), 3,38 - 4,25 (m, 13H), 5,66 (s, 1H), 6,54 - 6,80 (m, 2H), 6,82 - 7,07 (m, 3H), 7,15 - 7,40 (m, 4H).

10 Producto intermedio 12.1: 2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-metil-fenilamina.



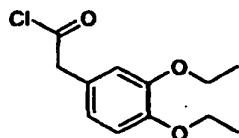
15 A una disolución de 2-amino-5-metil-fenol (500 mg, 4,0 mmol) e imidazol (298 mg, 4,4 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió TBDMSCl (660 mg, 4,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, entonces se diluyó en agua y se extrajo con AcOEt. Se secó la fracción orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 8:2) para proporcionar el compuesto del título (724 mg, 3,1 mmol, 77%) como un aceite rojizo. CCF: R_F = 0,94 (heptano / DCM / TBME 1:1:2 que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH); HPLC: $t_{Ret} = 1,80$ min; IPA-EM: m/z 238,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,26 (s, 6H), 1,04 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 3,56 (s. a., 1H), 6,56 - 6,67 (m, 3H).

20 Producto intermedio 12.2: [2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-4-metil-fenil]-[1-(4-cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amina.



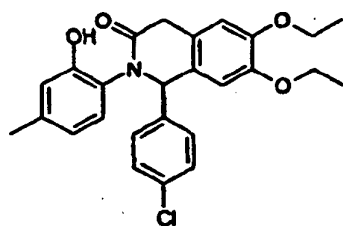
25 Se obtuvo el producto intermedio del título (1,06 g, 2,94 mmol, 97%) como un sólido pardusco a partir del producto intermedio 12.1 (724 mg, 3,05 mmol) y 4-cloro-benzaldehído (429 mg, 3,05 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,17 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 6,73 - 6,83 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,81 - 7,87 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).

Producto intermedio 12.3: Cloruro de (3,4-dietoxi-fenil)-acetilo.



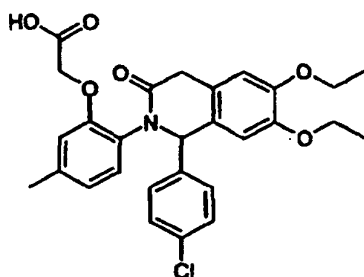
30 A una disolución de ácido (3,4-dietoxi-fenil)-acético (2,0 g, 8,9 mmol) en DCM (6 ml) se le añadieron sucesivamente cloruro de oxalilo (1,13 ml, 13,4 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (0,069 ml, 0,89 mmol) a 0°C (baño de hielo). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h, entonces se evaporó hasta sequedad a vacío para proporcionar el cloruro de (3,4-dietoxi-fenil)-acetilo en bruto (2,2 g, 8,9 mmol, cuant.) como un aceite pardusco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 12.4: 1-(4-Cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-(2-hidroxi-4-metil-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



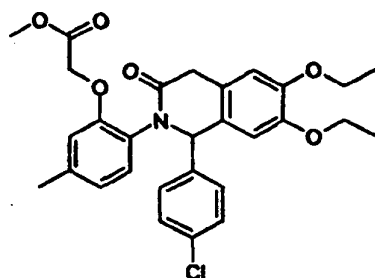
Se obtuvo el producto intermedio del título (600 mg, 1,33 mmol, 45%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 12.2 (1,06 g, 2,94 mmol) y el producto intermedio 12.3 (715 mg, 2,94 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se requirió un tiempo de reacción más largo (14 h) tras la adición de ácido metanosulfónico para escindir el grupo sililo *in situ*. Se purificó el compuesto del título mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 4:6). CCF: R_F = 0,33 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,51$ min; IPA-EM: m/z 452,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,44-1,52 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,04 - 4,17 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 4H), 6,87 - 6,91 (m, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 3H), 7,21 - 7,26 (m, 2H).

5 **Ejemplo 13:** Ácido {2-[1-(4-cloro-fenil)- 6,7-dietoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-metil-fenoxi}-acético.



Se trató una mezcla de producto intermedio 13.1 (44 mg, 0,084 mmol) en MeOH (0,8 ml) y agua (0,2 ml) con LiOH monohidratado (10,6 mg, 0,25 mmol) a TA y se agitó durante 1 h. Se neutralizó la mezcla de reacción mediante la adición de HCl 0,5 M en agua, entonces se extrajo con DCM. Se secó la fracción orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg, 0,017 mmol, 20% en dos etapas). HPLC: $t_{Ret} = 2,41$ min; CL-EM: m/z 510,8 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,26 (t, *J* = 6,9, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,53 (d, *J* = 19,6, 1H), 3,89 (d, *J* = 19,5, 1H), 3,90- 4,01 (m, 2H), 4,05 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,44 (d, *J* = 15,9, 1H), 4,59 (d, *J* = 15,9, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,64 - 6,69 (m, 1H), 6,72 (s, 1 H), 6,77 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,23 (d, *J* = 2,1, 4H).

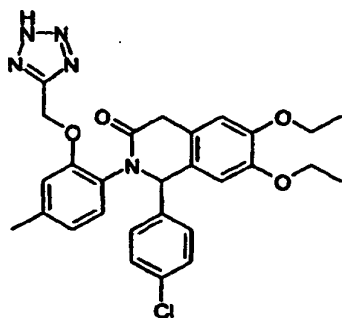
15 **Producto intermedio 13.1:** Éster metílico del ácido {2-[1-(4-cloro-fenil)- 6,7-dietoxi-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-metil-fenoxi}-acético. (*Método B*)



A una disolución del producto intermedio 12.4 (38 mg, 0,084 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente Cs₂CO₃ (54,8 mg, 0,17 mmol) y éster metílico del ácido bromo-acético (0,012 ml, 0,13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min, entonces se repartió entre agua y AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto intermedio del título en bruto (44,1 mg) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,66$ min; CL-EM: m/z 525,9 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 14.** 1-(4-Cloro-fenil)- 6,7-dietoxi-2-[4-metil-2-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

30

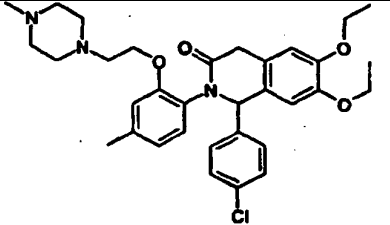
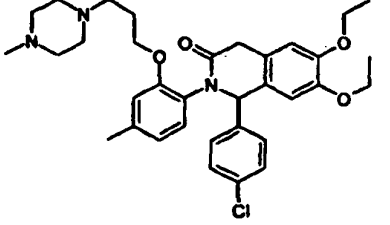
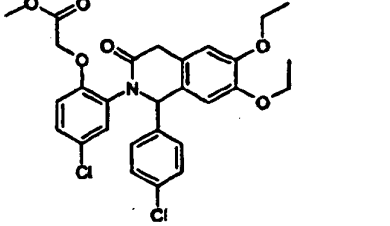
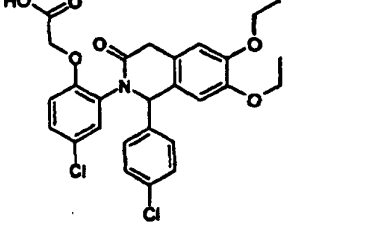


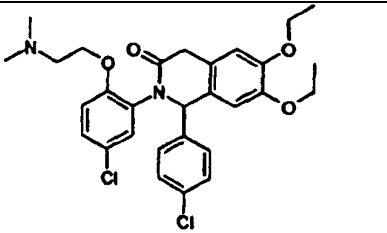
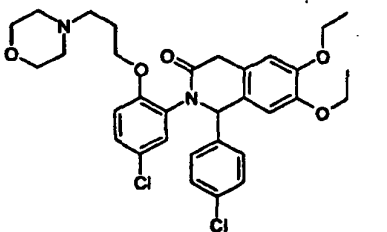
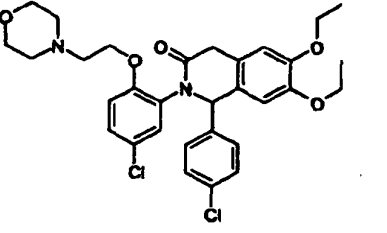
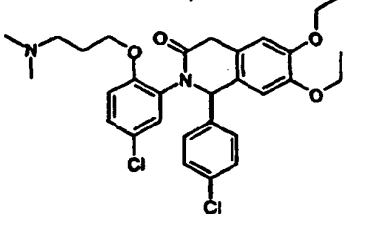
5 A una disolución del producto intermedio 12.4 (50 mg, 0,11 mmol) en acetona (1 ml) se le añadieron sucesivamente K_2CO_3 (45,4 mg, 0,33 mmol) y bromo-acetonitrilo (0,011 ml, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, entonces se diluyó en AcOEt y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo resultante en DMF (0,5 ml), entonces se añadieron NH_4Cl (19,6 mg, 0,33 mmol) y NaN_3 (21,4 mg, 0,033 mmol) y se calentó la mezcla heterogénea a $100^\circ C$ y se agitó durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se filtró y se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,047 mmol, 43%). HPLC: $t_{Ret} = 2,47$ min; CL-EM: m/z 535,8 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 1,35 (t, $J = 7,0$, 3H), 1,43 (t, $J = 7,0$, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,60 - 3,78 (m, 1H), 3,83 - 4,20 (m, 5H), 5,16 - 6,05 (m, 3H), 6,55 - 7,38 (m, 9H).

Ejemplo 15.

Se obtuvieron los compuestos 15a a 15l mediante la reacción del producto intermedio 12.4 (o análogos preparados de manera similar) con diversos alcoholes y halogenuros alifáticos de manera análoga al ejemplo 12 (método A) o al producto intermedio 13.1 (método B) respectivamente.

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
15a		1-(4-Cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-[4-metil-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 1,95$; CL-EM: m/z 566,9 $[M+H]^+$.
15b		1-(4-Cloro-fenil)-2-[2-(3-dimetilamino-propoxi)-4-metil-fenil]-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 1,97$; CL-EM: m/z 537,9 $[M+H]^+$.

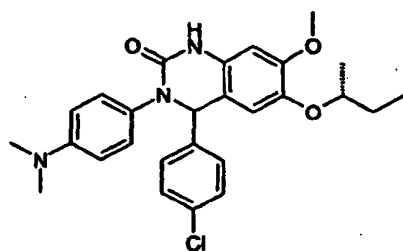
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
15c		<p>1-(4-Cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-{4-metil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,77$; IPA-EM: m/z 579,7 [M+H]⁺.</p>
15d		<p>1-(4-Cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-{3-(4-metilpiperazin-1-il)-propoxi}-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,77$; IPA-EM: m/z 592,4 [M+H]⁺.</p>
15e		<p>Éster metílico del ácido {4-cloro-2-[1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenoxi}-acético.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,76$; CL-EM: m/z 545,8 [M+H]⁺.</p>
15f		<p>Ácido {4-cloro-2-[1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenoxi}-acético.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,49$; CL-EM: m/z 531,8 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
15g		<p>2-[5-Cloro-2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $A_{t_{Ret}} = 2,00$; IPA-EM: m/z 544,7 [M+H]⁺.</p>
15h		<p>2-[5-Cloro-2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1-(4-clorofenil)- 6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $A_{t_{Ret}} = 2,03$; CL-EM: m/z 601,8 [M+H]⁺.</p>
15i		<p>2-[5-Cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $A_{t_{Ret}} = 2,03$; CL-EM: m/z 586,8 [M+H]⁺.</p>
15j		<p>2-[5-Cloro-2-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $A_{t_{Ret}} = 2,03$; CL-EM: m/z 558,9 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
15k		2-[5-Chloro-2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,57$; CL-EM: m/z 531,7 [M+H] ⁺ .
15l ⁽¹⁾		2-[5-Chloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,55$; CL-EM: m/z 517,8 [M+H] ⁺ .

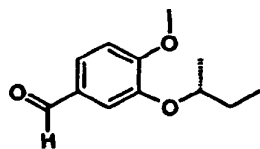
(1) Se obtuvo el compuesto del título (2,5 mg, 0,005 mmol, 15%) mediante la reducción de la función éster metílico del ejemplo 15e (17,4 mg, 0,032 mmol) de manera análoga al ejemplo 8. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters).

- 5 **Ejemplo 16:** 6-((R)-sec-Butoxi)-4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona. (Método A)



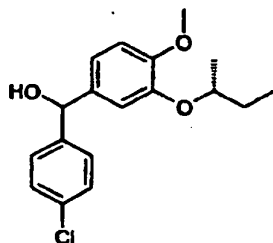
- 10 A una mezcla de producto intermedio 16.7 (90 mg, 0,19 mmol) y formiato de amonio (237 mg, 3,77 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió Pd/C (2 mg, 0,019 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C, se agitó durante 14 h, entonces se enfrió hasta TA y se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó la torta de filtro con MeOH y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo resultante en AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y Na₂CO₃ 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 100% de TBME) para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 0,10 mmol, 54%) como un sólido blanquecino. CCF: R_F = 0,14 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 1,98$ min; CL-EM: m/z 480,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,81 - 0,93 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,06 - 1,16 (2d, J= 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,40 - 1,64 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,99 - 4,13 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,51 - 6,54 (m, 1H), 6,59 - 6,64 (m, 2H), 6,77 - 6,80 (m, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 2H), 7,27 - 7,39 (m, 4H), 9,36 (s, 1H).
- 15

Producto intermedio 16.1: 3-((R)-sec-Butoxi)-4-metoxi-benzaldehído.



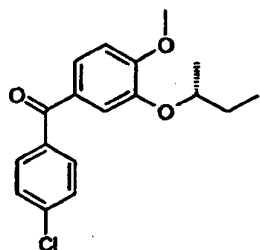
5 A una disolución de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (4 g, 26,3 mmol), PPh₃ (9,65 g, 36,8 mmol) y (S)-butan-2-ol (2,9 ml, 31,5 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió lentamente DTAD (9,08 g, 39,4 mmol) a 0°C (baño de hielo). Tras la adición, se dejó calentar la disolución amarilla hasta TA y se agitó adicionalmente durante 30 min. Se lavó la mezcla de reacción sucesivamente con HCl 2 M en agua (2 x) y Na₂CO₃ 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / TBME 95:5 → 7:3) para proporcionar el compuesto del título (2,42 g, 11,6 mmol, 44%) como un aceite amarillo claro. CCF: R_F = 0,4 (heptano / TBME 1:1); HPLC: $t_{Ret} = 1,93$ min; CL-EM: m/z 209,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,93 (t, *J* = 7,5, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,53 - 1,75 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,38 - 4,47 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,3, 1 H), 7,39 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,3, 2,0, 1 H), 9,83 (s, 1H).

Producto intermedio 16.2: [3-((R)-sec-Butoxi)-4-metoxi-fenil]-(4-cloro-fenil)-metanol.



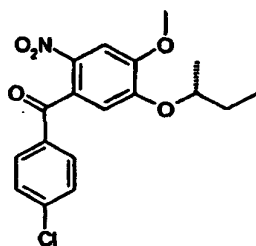
15 Se enfrió una disolución del producto intermedio 16.1 (576 mg, 2,77 mmol) en THF (20 ml) hasta 0°C (baño de hielo) y se trató con bromuro de 4-clorofenilmagnesio (disolución de THF 1 M, 4,15 ml, 4,15 mmol). Tras la adición, se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 1,5 h a 0°C, entonces se extinguió mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml). Se diluyó la suspensión espesa resultante en agua y se extrajo con DCM (2 x). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (1,01 g) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,51$ min; IPA-EM: m/z 319,2 [M-H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,86 - 0,93 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,13 - 1,21 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,47 - 1,70 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,19 - 4,28 (m, 1 H), 5,62 (d, *J* = 3,9, 1 H), 5,86 (d, *J* = 4,2, 1 H), 6,81 - 6,90 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 1,7, 1 H), 7,33- 7,38 (m, 4H).

25 Producto intermedio 16.3: [3-((R)-sec-Butoxi)-4-metoxi-fenil]-(4-cloro-fenil)-metanona.



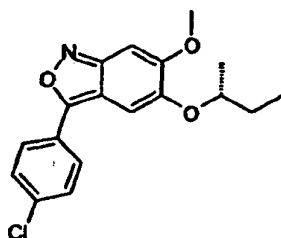
30 A una disolución del producto intermedio 16.2 (1,01 g) en CHCl₃ (15 ml) se le añadió MnO₂ (2,88 g, 33,1 mmol) en una porción. Se sometió la suspensión a reflujo durante 3 h, entonces se enfrió hasta TA y se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó la torta de filtro con DCM y se evaporó el filtrado hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (965 mg) como un aceite naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,85$ min; CL-EM: m/z 319,0 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,92 (t, *J* = 7,3, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,53 - 1,74 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,33 - 4,42 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,60 - 7,65 (m, 2H), 7,69 - 7,75 (m, 2H).

Producto intermedio 16.4: [5-((R)-sec-Butoxi)-4-metoxi-2-nitro-fenil]-(4-cloro-fenil)-metanona.



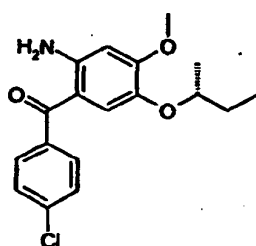
5 A una disolución del producto intermedio 16.3 (965 mg) en AcOH (10 ml) se le añadió lentamente HNO₃ (0,86 ml, 19,3 mmol) a 0°C (baño de hielo). Tras la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA, entonces se agitó adicionalmente durante 1 h y se vertió en agua fría. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ 2 M. Se disolvió el sólido en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 2,76 mmol) como un sólido pardusco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,82$ min; CL-EM: m/z 364,0 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,89 (t, *J* = 7,3, 3H), 1,23 (d, *J* = 5,9, 3H), 1,54 - 1,76 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 7,26 (s, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 7,69 - 7,75 (m, 2H), 7,79 (s, 1H).

10 Producto intermedio 16.5: 5-((R)-sec-Butoxi)-3-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-benzo[c]isoxazol.



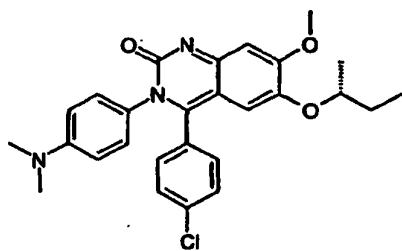
15 En un matraz de reacción sellado, se calentó una mezcla de producto intermedio 16.4 (1,0 g, 2,76 mmol) y SnCl₂ (5,24 g, 27,6 mmol) en EtOH (10 ml) a 80°C y se agitó durante 1 h. Se enfrió la suspensión resultante hasta TA y se filtró. Se disolvió el sólido en DCM (200 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaOH 1 M (2 x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (581 mg, 1,75 mmol, 63%) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,97$ min; CL-EM: m/z 332,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,95 (t, *J* = 7,5, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,58 - 1,79 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,60 - 4,71 (m, 1H), 6,94 (s, 1 H), 7,12 (s, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 8,01 - 8,08 (m, 2H).

Producto intermedio 16.6: [2-Amino-5-((R)-sec-butoxi)-4-metoxi-fenil]-(4-clorofenil)-metanona.



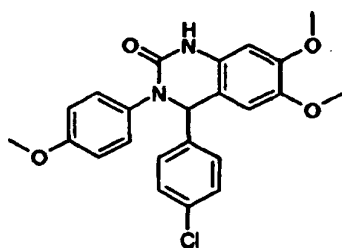
20
25
30 En un matraz de reacción sellado, se calentó una mezcla de producto intermedio 16.5 (522 mg, 1,57 mmol) y Fe (879 mg, 15,7 mmol) en AcOH (3 ml), agua (4 ml) y AcOEt (1 ml) a 110°C y se agitó durante 30 min. Se enfrió la suspensión resultante hasta TA, se neutralizó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a pH 7 y se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó el sólido con AcOEt y se transfirió el filtrado bifásico a un embudo de decantación. Se separó la fase acuosa y se extrajo adicionalmente con AcOEt (3 x). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución isocrática, [heptano / DCM 1:1] / TBME 95:5) para proporcionar el compuesto del título (525 mg, 1,57 mmol, cuant.) como un sólido pardusco. CCF: *R*_F = 0,57 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,64$ min; CL-EM: m/z 334,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,82 (t, *J* = 7,5, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,36 - 1,60 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,49 - 7,59 (m, 4H).

Producto intermedio 16.7: 6-((R)-sec-Butoxi)-4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilaminofenil)-7-metoxi-3H-quinazolin-2-ona.



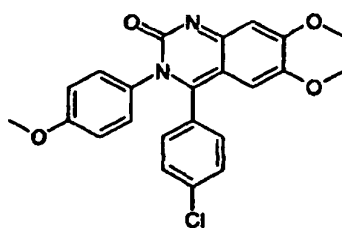
5 A una disolución del producto intermedio 16.6 (300 mg, 0,9 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadió (4-isocianato-fenil)-dimetil-amina (219 mg, 1,35 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110°C y se agitó durante 4,5 días. Entonces se añadió PTSA (15,48 mg, 0,09 mmol) y se agitó adicionalmente la mezcla a 110°C durante 14 h adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / MeOH 99:1 → 9:1) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,21 mmol, 23%) como un sólido oscuro. CCF: R_F = 0,29 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: $t_{Ret} = 2,07$ min; CL-EM: m/z 478,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: 4-(4-Cloro-fenil)- 6,7-dimetoxi-3-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona. (Método B)



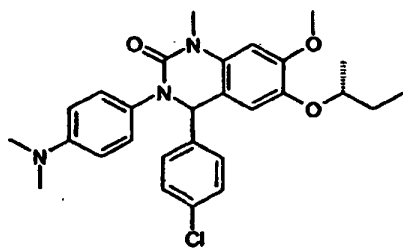
10
15 A una disolución de producto intermedio 17.1 en bruto (25 mg) en MeOH (1 ml) se le añadió NaBH₄ (4,7 mg, 0,12 mmol) en una porción a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con agua y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (9,5 mg, 0,022 mmol, 38%). HPLC: $t_{Ret} = 2,17$ min; IPA-EM: m/z 425,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 3,70 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,81 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,83 - 6,89 (m, 2H), 6,95 - 7,01 (m, 2H), 7,17- 7,23 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H).

Producto intermedio 17.1: 4-(4-Cloro-fenil)- 6,7-dimetoxi-3-(4-metoxi-fenil)-3H-quinazolin-2-ona.



20 Se obtuvo el producto intermedio del título en bruto (136 mg) como un sólido amarillo claro a partir de (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-cloro-fenil)-metanona (100 mg, 0,34 mmol, adquirida de ChemCollect GmbH) y 1-isocianato-4-metoxi-benceno (0,044 ml, 0,34 mmol) de manera análoga al producto intermedio 16.7. Se usó el producto intermedio en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,53$ min; IPA-EM: m/z 441,1 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 18:** 6-((R)-sec-Butoxi)-4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.

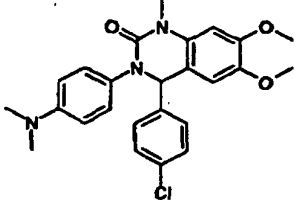
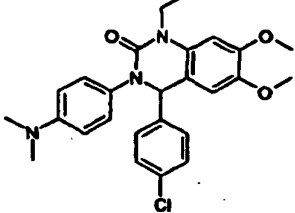
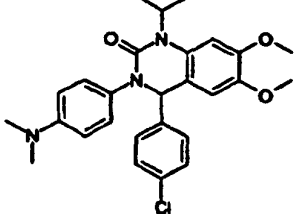
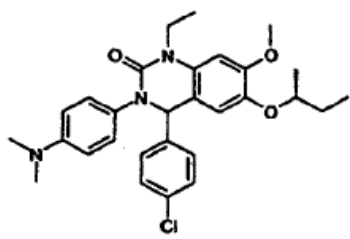


5 A una disolución del ejemplo 16 (20 mg, 0,042 mmol) en THF (0,3 ml) se añadió cuidadosamente NaH (al 60% en
aceite mineral, 3,3 mg, 0,083 mmol) a TA. Se calentó la mezcla a 50°C y se agitó durante 30 min. Se añadió Mel
(0,005 ml, 0,083 mmol) a 50°C y se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 1 h, entonces se enfrió hasta
10 TA y se extinguió mediante la adición de MeOH. Se sometió la disolución transparente resultante directamente a
purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de
TFA, 9,4 mg, 0,015 mmol, 37%) como un sólido blanquecino. HPLC: $t_{Ret} = 2,10$ min; CL-EM: m/z 494,4 [M+H]⁺; ¹H-
RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,84 - 0,94 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,09 -1,19 (m, 3H, mezcla de
diastereoisómeros), 1,43 - 1,66 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,08 - 4,21 (m, 1H), 5,83 (s, 1H),
6,63 (s, 1 H), 6,67 - 6,78 (m, 2H), 6,91 - 7,02 (m, 3H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 2H).

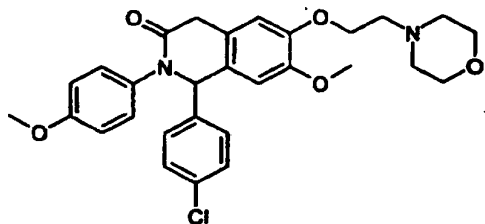
Ejemplo 19.

15 Se obtuvieron los compuestos 19a a 19f mediante la reacción del producto intermedio 16.6 (o análogos preparados
de manera similar) o la (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-cloro-fenil)-metanona disponible comercialmente con diversos
isocianatos de manera análoga al ejemplo 16 (*método A*) o al ejemplo 17 (*método B*), o mediante alquilación del
ejemplo 16 (o análogos preparados de manera similar) con diversos halogenuros de alquilo tal como se describe
para el ejemplo 18.

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM /RMN
19a		4-(4-Cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona. HPLC: $t_{Ret} = 1,54$; CL-EM: m/z 438,1 [M+H] ⁺ .
19b		6-((R)-sec-Butoxi)-4-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-3-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,65$; CL-EM: m/z 467,1 [M+H] ⁺ .

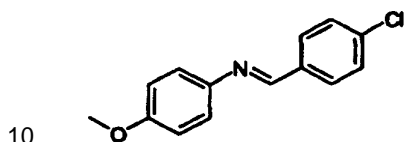
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
19c		<p>4-(4-Cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-6,7-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,69$; CL-EM: m/z 452,0 [M+H]⁺.</p>
19d		<p>4-(4-Cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-1-etil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,79$; CL-EM: m/z 466,1 [M+H]⁺.</p>
19e		<p>4-(4-Cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-1-isopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,94$; CL-EM: m/z 480,1 [M+H]⁺.</p>
19f		<p>6-((R)-sec-Butoxi)-4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilaminofenil)-1-etil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,17$; CL-EM: m/z 508,6 [M+H]⁺.</p>

Ejemplo 20: 1-(4-Cloro-fenil)-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



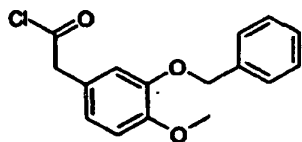
5 A una disolución del producto intermedio 20.3 (15 mg, 0,037 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente 2-morfolin-4-il-etanol (0,005 ml, 0,044 mmol), PPh₃ soportada (carga de 1,52 mmol/g, 72,2 mg, 0,11 mmol) y DTAD (12,6 mg, 0,055 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, entonces se filtró y se lavó la resina con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 5 mg, 0,008 mmol, 21%). HPLC: $t_{Ret}^A = 1,66$ min; IPA-EM: m/z 523,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 20.1: [1-(4-Cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-(4-metoxi-fenil)-amina.



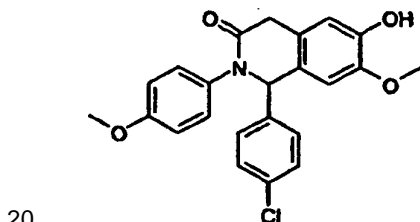
10 Se obtuvo el producto intermedio del título (1,88 g, 7,65 mmol, 94%) como un sólido incoloro a partir de 4-metoxifenilamina (1 g, 8,12 mmol) y 4-cloro-benzaldehído (1,14 g, 8,12 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,86 (s, 3H), 6,93 - 6,98 (m, 2H), 7,24 - 7,28 (m, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,83 - 7,87 (m, 2H), 8,47 (s, 1H).

15 Producto intermedio 20.2: Cloruro de (3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-acetilo.



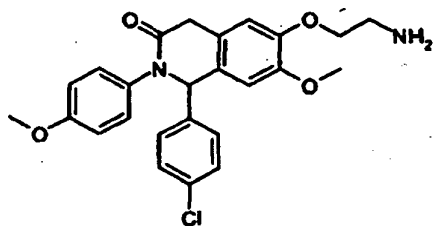
Se obtuvo el producto intermedio del título (534 mg, 1,84 mmol, cuant.) como un sólido amarillo a partir de ácido (3-benciloxi-4-metoxifenil)-acético (500 mg, 1,84 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.3.

Producto intermedio 20.3: 1-(4-Cloro-fenil)-6-hidroxi-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



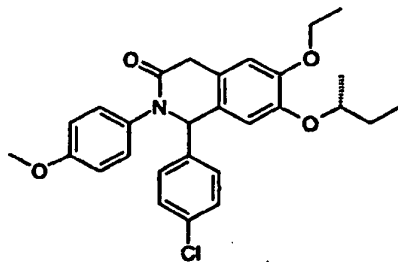
20 Se obtuvo el producto intermedio del título (340 mg, 0,83 mmol, 45%) a partir del producto intermedio 20.1 (452 mg, 1,84 mmol) y el producto intermedio 20.2 (535 mg, 1,84 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se escindió el grupo protector de bencilo *in situ* en las condiciones de reacción. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / TBME que contiene el 5% de ácido fórmico 95:5 → 100% de TBME que contiene el 5% de ácido fórmico). HPLC: $t_{Ret}^A = 2,09$ min; IPA-EM: m/z 410,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,47 (d, *J* = 19,8, 1 H), 3,66 - 3,72 (m, 6H), 3,87 (d, *J* = 19,7, 1H), 5,92 (s, 1 H), 6,61 (s, 1H), 6,82 - 6,89 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 4H), 9,06 (s. a., 1H).

Ejemplo 21: 6-(2-Amino-etoxi)-1-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



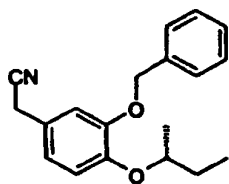
5 A una disolución del producto intermedio 20.3 (15 mg, 0,037 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente Cs_2CO_3 (23,8 mg, 0,073 mmol) y éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico (12,3 mg, 0,055 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min y se repartió entre agua y AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo amarillo resultante en DCM (0,5 ml) y se trató con TFA (0,028 ml, 0,37 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min, se evaporó hasta sequedad y se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 8,5 mg, 0,015 mmol, 41%). HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,61$ min; IPA-EM: m/z 453,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,14 - 3,24 (m, 2H), 3,59 (d, $J = 19,8$, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,93 (d, $J = 19,7$, 1H), 4,07 - 4,16 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,83 - 6,89 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,33 (s, 4H), 7,89 (s. a., 2H).

Ejemplo 22: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-etoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



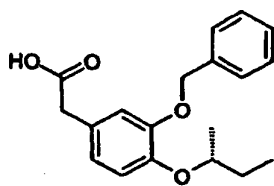
15 A una disolución del producto intermedio 22.4 (15 mg, 0,033 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente Cs_2CO_3 (21,6 mg, 0,066 mmol) y yodo-etano (0,004 ml, 0,05 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h y se repartió entre agua y AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg, 0,014 mmol, 41%). HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,92$ min; IPA-EM: m/z 480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): 0,90 - 1,01 (m, 3H), 1,14 - 1,24 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,42 (t, $J = 7,0$, 3H), 1,50 - 1,75 (m, 2H), 3,72 (d, $J = 20,3$, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,99 - 4,12 (m, 3H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 2,9$, 1H), 6,85 - 6,92 (m, 3H), 6,97 - 7,02 (m, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 2H).

Producto intermedio 22.1: [3-Benciloxi-4-((R)-sec-butoxi)-fenil]-acetonitrilo.



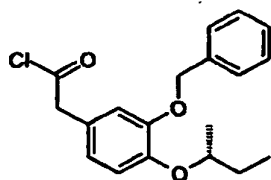
25 Se obtuvo el producto intermedio del título (519 mg, 1,76 mmol, 84%) como una espuma incolora a partir de (3-benciloxi-4-hidroxifenil)-acetonitrilo (500 mg, 2,09 mmol) y (S)-butan-2-ol (0,23 ml, 2,51 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO_2 ; elución en gradiente, heptano / TBME 95:5 \rightarrow 1:1). CCF: $R_F = 0,84$ (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,72$ min; CL-EM: m/z 296,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,00 (t, $J = 7,3$, 3H), 1,32 (d, $J = 6,1$, 3H), 1,60 - 1,72 (m, 1H), 1,75 - 1,87 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 4,31 (sxt, $J = 6,1$, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,84 - 6,95 (m, 3H), 7,30 - 7,43 (m, 3H), 7,44 - 7,50 (m, 2H).

Producto intermedio 22.2: Ácido [3-benciloxi-4-((R)-sec-butoxi)-fenil]-acético.



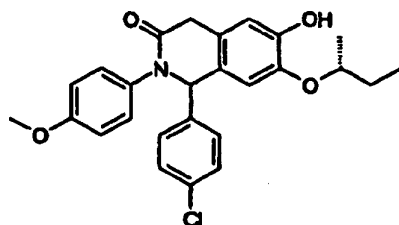
- 5 Se calentó una mezcla de producto intermedio 22.1 (519 mg, 1,76 mmol) en NaOH 4 M en agua (3 ml) y EtOH (3 ml) a 80°C y se agitó durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se concentró a vacío, entonces se acidificó cuidadosamente mediante la adición de HCl 2 M agua y se extrajo con DCM. Se secó la fracción orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (538 mg, 1,71 mmol, 97%) como un aceite naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,42$ min; CL-EM: m/z 313,2 [M-H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,99 (t, *J* = 7,3, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,59 - 1,71 (m, 1H), 1,75 - 1,87 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 4,29 (sxt, *J* = 6,1, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,82 - 6,87 (m, 1H), 6,88 - 6,92 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H).

- 10 Producto intermedio 22.3: Cloruro de 3-benzyloxi-4-((R)-sec-butoxi)-fenil-acetilo.



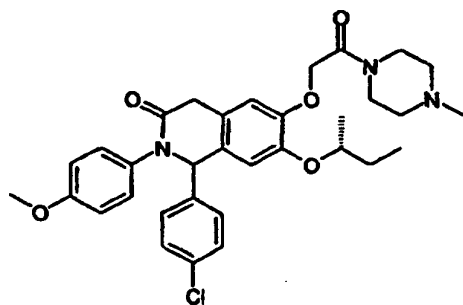
Se obtuvo el producto intermedio del título (571 mg, 1,71 mmol, cuant.) como un aceite naranja a partir del producto intermedio 22.2 (539 mg, 1,71 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.3.

- 15 Producto intermedio 22.4: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



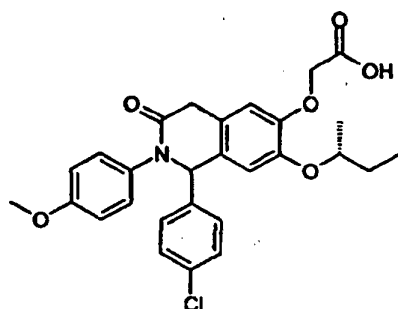
- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (270 mg, 0,60 mmol, 35%) como una espuma blanquecina a partir del producto intermedio 20.1 (423 mg, 1,72 mmol) y el producto intermedio 22.3 (573 mg, 1,72 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se escindió el grupo protector de bencilo *in situ* en las condiciones de reacción. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / TBME que contiene el 5% de ácido fórmico 95:5 → 4:6). CCF: R_F = 0,76 (heptano / DCM / TBME que contiene el 5% de ácido fórmico 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,53$ min; IPA-EM: m/z 452,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,88 - 1,01 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,15 - 1,29 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,49 - 1,81 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 20,3, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (d, *J* = 20,1, 1 H), 4,22 - 4,31 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,72 (s, 1H), 6,74 - 6,78 (m, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 2H), 6,96 - 7,02 (m, 2H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H).

Ejemplo 23: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-1,4-dihidro-2H-iquinolin-3-ona.



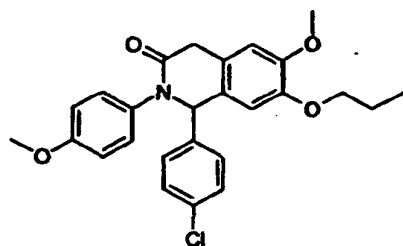
A una disolución del producto intermedio 23.1 (15 mg, 0,029 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente 1-metilpiperazina (0,016 ml, 0,15 mmol), NMM (0,016 ml, 0,15 mmol) y HATU (16,8 mg, 0,044 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se repartió entre AcOEt y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 11,1 mg, 0,016 mmol, 54%). HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,92$ min; IPA-EM: m/z 592,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,84 - 0,95 (2t, $J = 7,3$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,11 - 1,25 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,45 - 1,70 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,88 - 3,14 (m, 3H), 3,29 - 3,48 (m, 3H), 3,52 (d, $J = 19,8$, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,92 (d, $J = 19,1$, 1H), 3,99 - 4,15 (m, 1H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 4,34 - 4,47 (m, 1 H), 4. 81 (s, 2H), 6,01 (m, 1H), 6,78 (s, 1 H), 6,83 - 6,90 (m, 2H), 6,98 - 7,09 (m, 3H), 7,29 - 7,37 (m, 4H).

Producto intermedio 23.1: Ácido [7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-iloxi]-acético.



Se obtuvo el compuesto del título (116 mg, 0,23 mmol, 90% a lo largo de 2 etapas) como un sólido blanquecino a partir del producto intermedio 22.4 (120 mg, 0,27 mmol) siguiendo la misma secuencia de 2 etapas que se describió para el ejemplo 13. Se realizó la purificación del material en bruto mediante precipitación en agua y filtración. HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,42$ min; IPA-EM: m/z 509,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,84 - 0,94 (2t, $J = 7,4$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,11 - 1,22 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,46 - 1,67 (m, 2H), 3,53 (d, $J = 19,7$, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,86 (d, $J = 20,2$, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,99 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,82 - 6,89 (m, 2H), 7,01 - 7,06 (m, 3H), 7,29 - 7,35 (m, 4H), 12,87 (s. a., 1H).

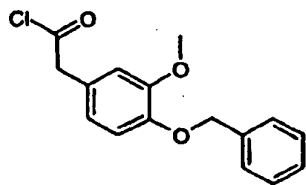
Ejemplo 24: 1-(4-Cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-7-propoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



A una disolución del producto intermedio 24.2 (25 mg, 0,061 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente Cs_2CO_3 (39,7 mg, 0,12 mmol) y 1-yodo-propano (0,015 ml, 0,15 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó durante 3 h, entonces se enfrió hasta TA y se repartió entre agua y AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (12,2 mg, 0,027 mmol, 44%). HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,64$ min; IPA-EM: m/z 452,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): 1,01 (t, $J = 7,3$, 3H), 1,71 - 1,82 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 20,3$, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,80 - 3,95 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,05 (d, $J = 20,3$, 1H), 5,91 (s, 1H), 6,78

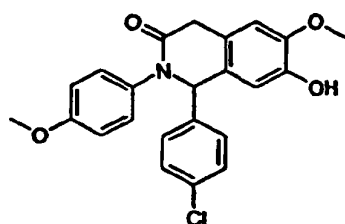
(s, 1H), 6,86- 6,93 (m, 3H), 6,96 - 7,02 (m, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 7,30 (m, 2H).

Producto intermedio 24.1: Cloruro de (4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-acetilo.



5 Se obtuvo el producto intermedio del título (1,0 g, 3,44 mmol, cuant.) como un aceite naranja a partir de ácido (4-benciloxi-3-metoxifenil)-acético (937 mg, 3,44 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.3.

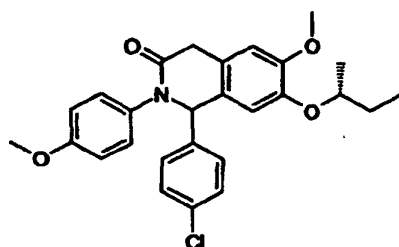
Producto intermedio 24.2: 1-(4-Cloro-fenil)-7-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



10 Se obtuvo el producto intermedio del título (681 mg, 1,66 mmol, 48%) como un sólido blanquecino a partir del producto intermedio 20.1 (845 mg, 3,44 mmol) y el producto intermedio 24.1 (1,0 g, 3,44 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se escindió el grupo protector de bencilo *in situ* en las condiciones de reacción. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de ácido fórmico 95:5 → 3:7). HPLC: $t_{Ret} = 2,07$ min; IPA-EM: m/z 410,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,56 (d, *J* = 20,0, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,90 (d, *J* = 19,8, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,70 (s, 1 H), 6,77 (s, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 2H), 6,95 - 7,01 (m, 2H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 8,91 (s. a., 1H).

15

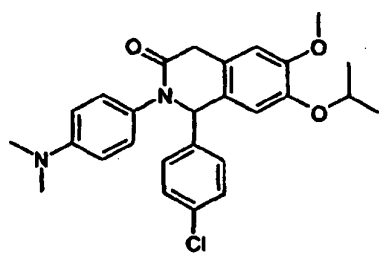
Ejemplo 25: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



20 A una disolución del producto intermedio 24.2 (200 mg, 0,49 mmol) en DCM (13 ml) se le añadieron sucesivamente (S)-butan-2-ol (0,054 ml, 0,59 mmol), PPh₃ soportada (carga 1,52 mmol/g, 963 mg, 1,46 mmol) y DTAD (169 mg, 0,73 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, entonces se filtró y se lavó la resina con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título (136 mg, 0,29 mmol, 60%) como una espuma incolora. CCF: R_F = 0,39 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,74$ min; IPA-EM: m/z 466,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,93 - 1,03 (m, 3H, 2 diastereoisómeros visibles), 1,23 - 1,35 (m, 3H, 2 diastereoisómeros visibles), 1,59 - 1,69 (m, 1H), 1,71 - 1,84 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 20,1, 1 H), 3,81 (s, 3H), 3,85 - 3,94 (m, 4H), 4,14- 4,24 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 4,6, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,84 - 6,91 (m, 2H), 6,99 - 7,10 (m, 4H), 7,23 - 7,28 (m, 2H).

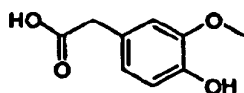
25

Ejemplo 26: 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



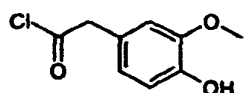
5 A una disolución del producto intermedio 26.3 (20 mg, 0,047 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadieron sucesivamente propan-2-ol (0,011 ml, 0,14 mmol), PPh₃ soportada (carga 1,52 mmol/g, 93 mg, 0,14 mmol) y DTAD (32,7 mg, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h, entonces se filtró y se lavó la resina con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 17 mg, 0,029 mmol, 62%) como un sólido incoloro. HPLC: $\lambda_{Ret} = 1,88$ min; CL-EM: m/z 465,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,19 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,9, 3H), 2,89 (s, 6H), 3,58 (d, *J* = 19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,91 (d, *J* = 19,8, 1H), 4,45 (spt, *J* = 5,9, 1H), 5,98 (s, 1 H), 6,69 - 6,80 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,35 (s, 4H).

10 Producto intermedio 26.1: Ácido (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-acético.



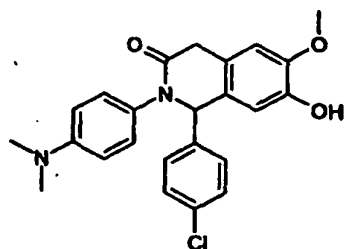
15 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-acético (2 g, 9,51 mmol) y LiOH monohidratado (1,2 g, 28,5 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (10 ml) a TA durante 14 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó en agua y se neutralizó mediante la adición de HCl 2 M en agua (14,3 ml). Se extrajo la suspensión espesa resultante con DCM (3x) y AcOEt (2x) y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (1,67 g, 9,17 mmol, 96%) como un sólido pardusco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $\lambda_{Ret} = 0,77$ min; CL-EM: m/z 183,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,43 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,61 - 6,66 (m, *J* = 8,1, 2,0, 1H), 6,67 - 6,72 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,0, 1 H), 8,81 (s, 1H), 12,17 (s, 1H).

20 Producto intermedio 26.2: Cloruro de (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-acetilo.



Se obtuvo el producto intermedio del título (1,78 g, 8,89 mmol, cuant.) a partir del producto intermedio 26.1 (1,62 g, 8,89 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.3.

25 Producto intermedio 26.3: 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-hidroxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

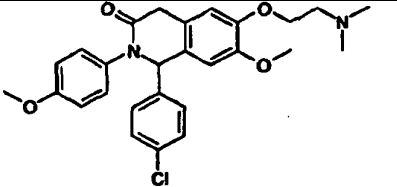
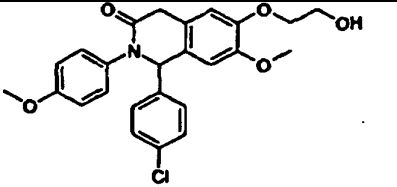
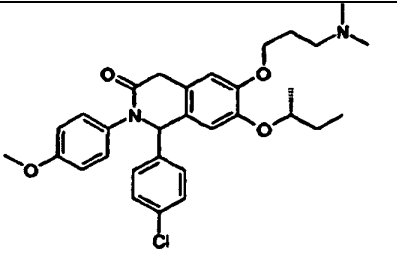
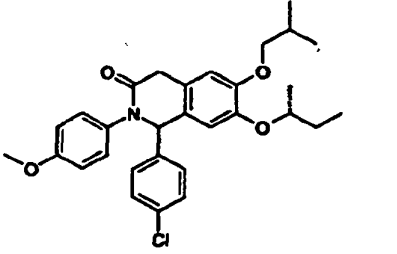


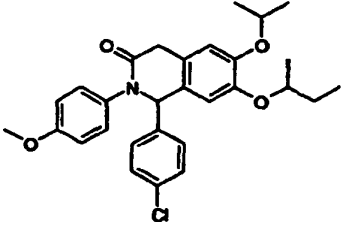
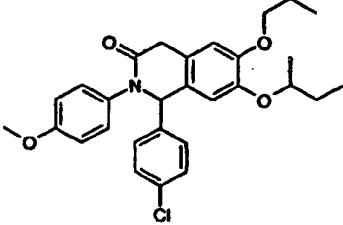
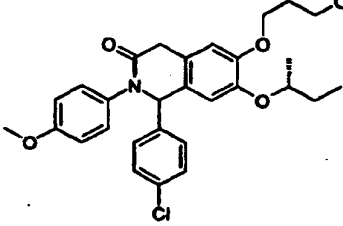
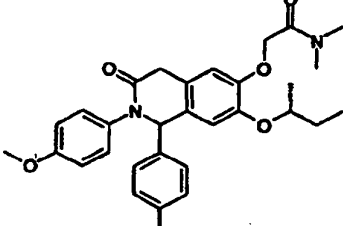
30 Se obtuvo el compuesto del título (1,35 g, 3,19 mmol, 36%) como un sólido pardusco a partir del producto intermedio 1.4 (2,3 g, 8,89 mmol) y el producto intermedio 26.2 (1,62 g, 8,9 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 4:6). CCF: R_F = 0,16 (heptano / DCM / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 1:1:2); HPLC: $\lambda_{Ret} = 1,44$ min; CL-EM: m/z 423,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,89 (s, 6H), 3,56 (d, *J* = 20,1, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,91 (d, *J* = 19,8, 1H), 5,91 (s, 1H), 6,70 - 6,77 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,91 - 6,98 (m, 2H), 7,26 - 7,37 (m, 4H), 8,99 (s. a., 1H).

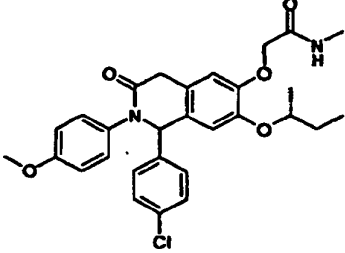
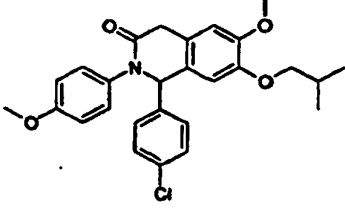
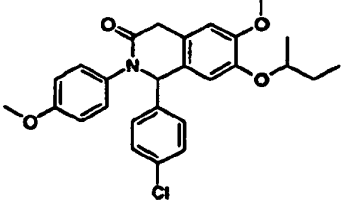
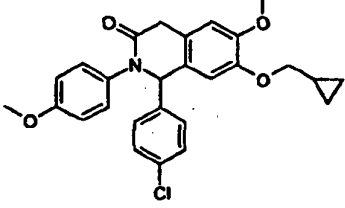
Ejemplo 27.

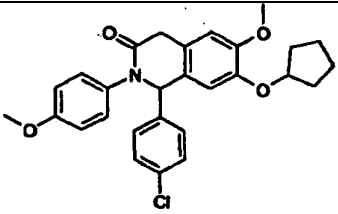
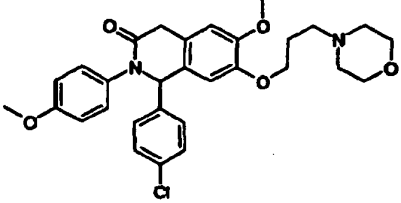
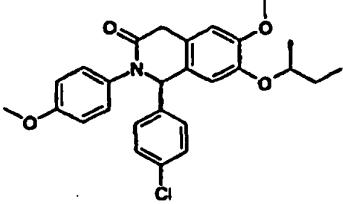
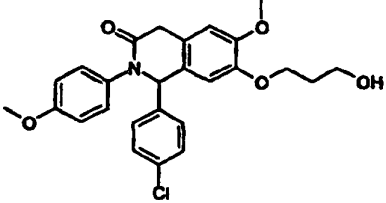
Se obtuvieron los compuestos 27aa a 27bp a partir del producto intermedio 20.3 (o análogos preparados de manera similar) de manera análoga al ejemplo 20 ó 21, a partir del producto intermedio 22.4 (o análogos preparados de manera similar) de manera análoga al ejemplo 22 ó 23, a partir del producto intermedio 24.2 (o análogos preparados de manera similar) de manera análoga al ejemplo 24 ó 25, o a partir del producto intermedio 26.3 (o análogos preparados de manera similar) de manera análoga al ejemplo 26.

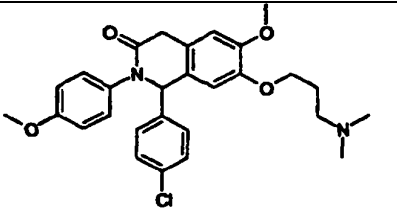
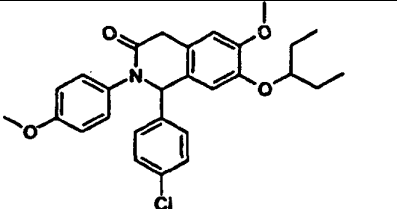
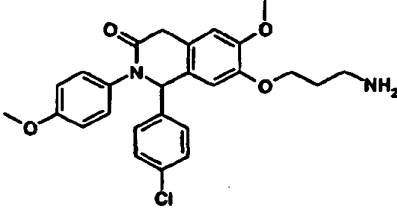
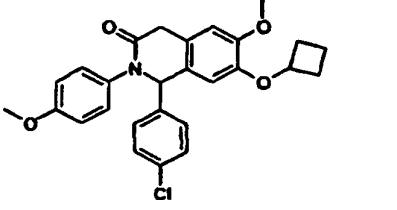
5

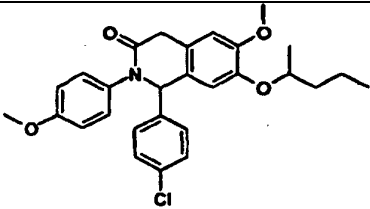
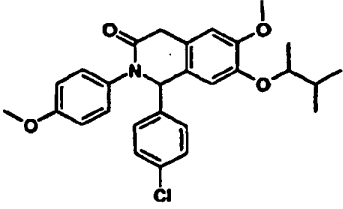
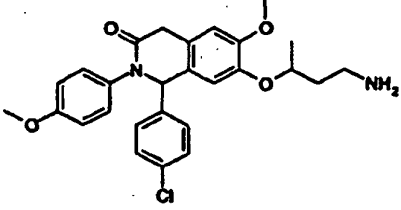
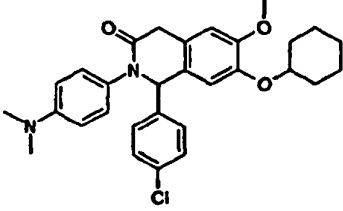
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27aa		<p>1-(4-Cloro-fenil)-6-(2-dimetilamino-etoxi)-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,65$; IPA-EM: m/z 481,2 [M+H]⁺.</p>
27ab ⁽¹⁾		<p>1-(4-Cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,99$; IPA-EM: m/z 454,2 [M+H]⁺.</p>
27ac		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-(3-dimetilamino-propoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,96$; IPA-EM: m/z 537,2 [M+H]⁺.</p>
27ad		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-isobutoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,29$; IPA-EM: m/z 509,7 [M+H]⁺.</p>

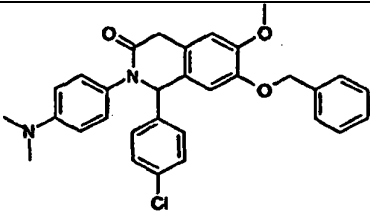
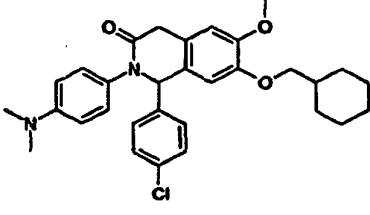
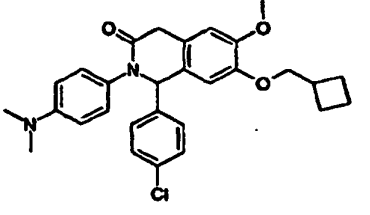
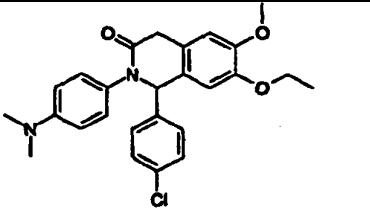
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27ae		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-isopropoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,06$; IPA-EM: m/z 494,2 [M+H]⁺.</p>
27af		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxifenil)-6-propoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,13$; IPA-EM: m/z 494,3 [M+H]⁺.</p>
27ag		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-(3-hidroxipropoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,48$; IPA-EM: m/z 510,2 [M+H]⁺.</p>
27ah		<p>2-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-iloxi]-N,N-dimetil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,45$; IPA-EM: m/z 538,5 [M+H]⁺.</p>

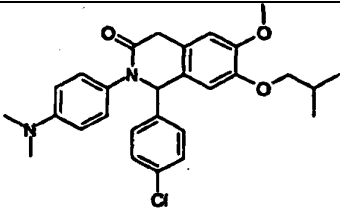
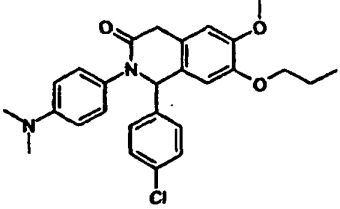
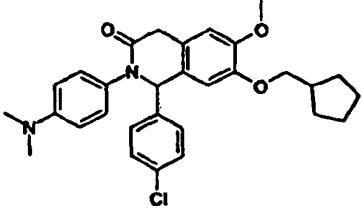
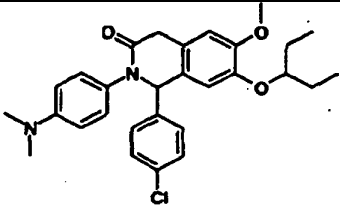
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27ai		<p>2-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-iloxi]-N-metil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,41$; IPA-EM: m/z 524,5 [M+H]⁺.</p>
27aj		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isobutoxi-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,84$; IPA-EM: m/z 466,2 [M+H]⁺.</p>
27ak		<p>7-sec-Butoxi-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,76$; IPA-EM: m/z 466,2 [M+H]⁺.</p>
27al		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropilmetoxi-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,61$; IPA-EM: m/z 464,2 [M+H]⁺.</p>

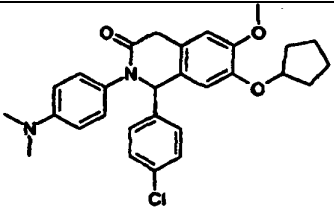
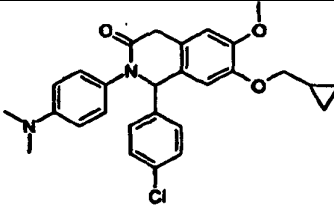
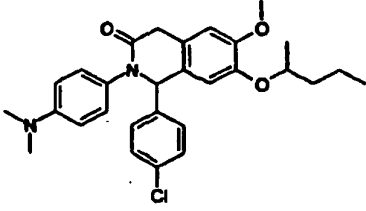
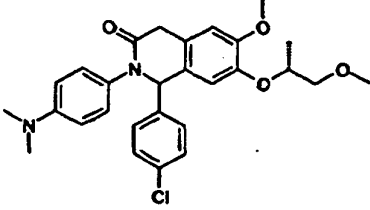
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27am		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopentiloxi-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,81$; IPA-EM: m/z 478,2 [M+H]⁺.</p>
27an		<p>1-(4-Cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,61$; IPA-EM: m/z 538,6 [M+H]⁺.</p>
27ao		<p>7-((S)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,73$; IPA-EM: m/z 466,2 [M+H]⁺.</p>
27ap		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-(3-hidroxi-propoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,99$; IPA-EM: m/z 468,2 [M+H]⁺.</p>

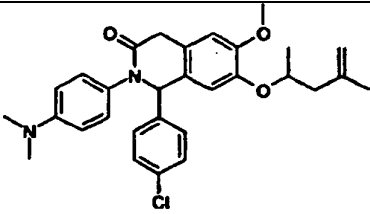
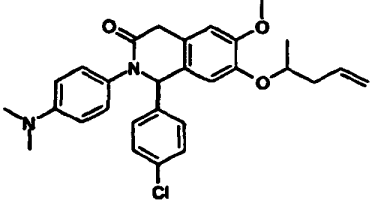
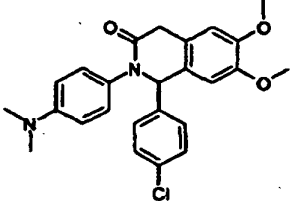
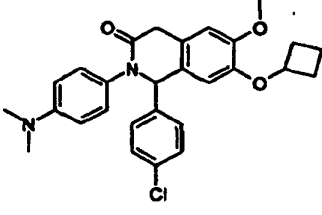
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27aq		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-(3-dimetilamino-propoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,61$; IPA-EM: m/z 495,2 [M+H]⁺.</p>
27r		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-(1-etil-propoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,88$; IPA-EM: m/z 480,2 [M+H]⁺.</p>
27as		<p>7-(3-Amino-propoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,57$; IPA-EM: m/z 467,2 [M+H]⁺.</p>
27at		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,63$; IPA-EM: m/z 464,2 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27au		<p>1-(4-Cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-7-(1-metil-butoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,90$; IPA-EM: m/z 480,2 [M+H]⁺.</p>
27av		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-(1,2-dimetil-propoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,92$; IPA-EM: m/z 480,2 [M+H]⁺.</p>
27aw		<p>7-(3-Amino-1-metil-propoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,64$; IPA-EM: m/z 481,3 [M+H]⁺.</p>
27ax		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclohexiloxi-2-(4-dimetilaminofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,22$; CL-EM: m/z 505,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27ay		<p>7-Benciloxi-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilaminofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,07$; CL-EM: m/z 513,3 [M+H]⁺.</p>
27az		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclohexilmetoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,45$; CL-EM: m/z 519,3 [M+H]⁺.</p>
27ba		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutilmetoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,17$; CL-EM: m/z 491,3 [M+H]⁺.</p>
27bb		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-etoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,76$; CL-EM: m/z 451,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27bc		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-isobutoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,13$; CL-EM: m/z 479,3 [M+H]⁺.</p>
27bd		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-propoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,96$; CL-EM: m/z 465,3 [M+H]⁺.</p>
27be		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopentilmetoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,31$; CL-EM: m/z 505,3 [M+H]⁺.</p>
27bf		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-(1-etil-propoxi)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,17$; CL-EM: m/z 493,3 [M+H]⁺.</p>

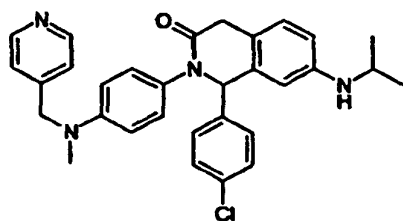
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27bg		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopentiloxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,08$; CL-EM: m/z 491,2 [M+H]⁺.</p>
27bh		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopropilmetoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,92$; CL-EM: m/z 477,3 [M+H]⁺.</p>
27bi		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(1-metil-butoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,19$; CL-EM: M/z 493,3 [M+H]⁺.</p>
27bj		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-((R)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,77$; CL-EM: m/z 495,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27bk		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-(1,3-dimetil-but-3-eniloxi)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,21$; CL-EM: m/z 505,3 [M+H]⁺.</p>
27bl		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(1-metil-but-3-eniloxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,09$; CL-EM: m/z 491,3 [M+H]⁺.</p>
27bm		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,61$; CL-EM: m/z 437,4 [M+H]⁺.</p>
27bn		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-2-(4-dimetilaminofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,96$; CL-EM: m/z 477,4 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
27bo		7-((S)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,04$; CL-EM: m/z 479,4 [M+H] ⁺ .
27bp		1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(piridin-4-ilmetoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 1,22$; CL-EM: m/z 514,3 [M+H] ⁺ .

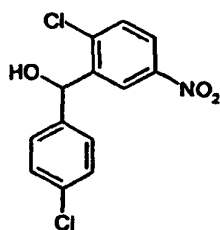
(1) Se obtuvo el compuesto del título (11,8 mg, 0,021 mmol, 57% a lo largo de 2 etapas) a partir del producto intermedio 20.3 (15 mg, 0,037 mmol) siguiendo la misma secuencia de 2 etapas que se describió para el ejemplo 15l. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters).

Ejemplo 28: 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



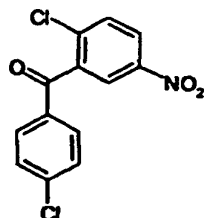
A una disolución del producto intermedio 28.9 (400 mg, 0,85 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,176 ml, 3,07 mmol), acetona (0,125 ml, 1,71 mmol) y NaBH(OAc)₃ (651 mg, 3,07 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 4 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / MeOH 99,5:0,5 → 9:1) para proporcionar el compuesto del título (392 mg, 0,77 mmol, 90%) como una resina pardusca. CCF: R_F = 0,41 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: $t_{Ret} = 1,30$ min; CL-EM: m/z 511,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 - 1,13 (2d, *J* = 6,2, 6H), 3,03 (s, 3H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 3,77 (d, *J* = 19,6, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,34 (d, *J* = 8,1, 1 H), 5,87 (s, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,2, 2,1, 1H), 6,56 - 6,64 (m, 3H), 6,87 - 6,94 (m, 3H), 7,15 - 7,20 (m, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 8,45 - 8,50 (m, 2H).

Producto intermedio 28.1: (2-Cloro-5-nitro-fenil)-(4-cloro-fenil)-metanol.



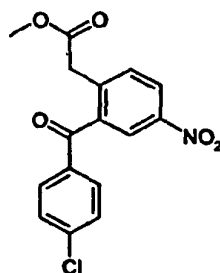
5 A una disolución de bromuro de (4-clorofenil)magnesio (1 M en Et₂O, 81 ml, 81 mmol) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (10 g, 53,9 mmol) en THF (100 ml) a -78°C (baño de nieve carbónica / acetona). Tras la adición, se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h, luego 10 min a 0°C (baño de hielo). Se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (400 ml) y se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (2 x 400 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas, entonces se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / TBME 95:5 → 6:4) para proporcionar el compuesto del título (14,4 g, 48,4 mmol, 90%) como un sólido beis. CCF: R_F = 0,80 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: ^At_{Ret} = 2,43 min; CL-EM: m/z no detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,20 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,53 (d, J = 8,6, 1 H), 8,13 (dd, J = 8,8, 2,9, 1H), 8,66 (d, J = 2,7, 1 H).

Producto intermedio 28.2: (2-Cloro-5-nitro-fenil)-4-cloro-fenil)-metanona.



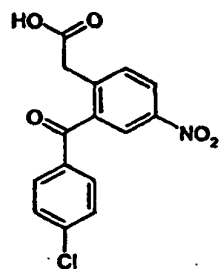
15 A una disolución del producto intermedio 28.1 (14,07 g, 47,2 mmol) en DCM (236 ml) se le añadió PDC (26,6 g, 70,8 mmol) en una porción a TA y se agitó vigorosamente la suspensión a TA durante 14 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavaron los sólidos con DCM y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (elución en gradiente, heptano / AcOEt de 95:5 a 9:1) para proporcionar el compuesto del título (11,7 g, 39,5 mmol, 84%) como un aceite viscoso naranja. CCF: R_F = 0,47 (heptano / AcOEt 4:1); HPLC: ^At_{Ret} = 2,64 min; CL-EM: m/z 296,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,51 (m, 2H), 7,65 - 7,81 (m, 3H), 8,23 - 8,39 (m, 2H).

Producto intermedio 28.3: Éster metílico del ácido [2-(4-cloro-benzoil)-4-nitro-fenil]-acético.



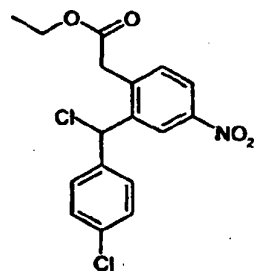
25 A una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral, 3,46 g, 86 mmol) en DMSO se le añadió lentamente malonato de metilo y terc-butilo (14,6 ml, 86 mmol) a 0°C (baño de hielo). Tras la adición, se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó durante 30 min, entonces se enfrió hasta TA. Se añadió una disolución de producto intermedio 28.2 (11,63 g, 39,3 mmol) en DMSO (40 ml), entonces se calentó la mezcla de nuevo a 60°C y se agitó durante 1 h 30. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, entonces se diluyó en Et₂O y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el aceite rojizo resultante en DCM (30 ml) y se añadió lentamente TFA (30 ml) a TA (*Advertencia: ¡se produjo un desprendimiento de gas importante!*). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min, entonces se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (elución en gradiente, de heptano / TBME 95:5 al 100% de TBME) para proporcionar el compuesto del título (13,7 g, 39,4 mmol, cuant.) como un sólido blanquecino. CCF: R_F = 0,36 (heptano / TBME 1:1); HPLC: ^At_{Ret} = 2,42 min; CL-EM: m/z 334,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,48 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 7,74 - 7,83 (m, 3H), 8,19 (d, J = 2,4, 1 H), 8,42 (dd, J = 8,4, 2,6, 1H).

Producto intermedio 28.4: Ácido 4: [2-(4-cloro-benzoil)-4-nitro-fenil]-acético.



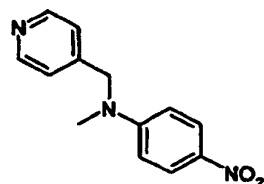
5 Se agitó una suspensión de producto intermedio 28.3 (13,7 g, 39,4 mmol) y LiOH monohidratado (8,64 g, 206 mmol) en MeOH (100 ml) y agua (50 ml) a TA durante 1 h, entonces se concentró a vacío. Se diluyó el residuo resultante con agua y se neutralizó mediante la adición de HCl 2 M en agua. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se disolvió en DCM. Se secó la fracción orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (10,16 g, 31,8 mmol, 81%) como un sólido beis. HPLC: $\lambda_{Ret} = 2,06$ min; CL-EM: m/z 320,5 [M+H]⁺.

Producto intermedio 28.5: Éster etílico del ácido {2-[cloro-(4-cloro-fenil)-metil]-4-nitro-fenil}-acético.



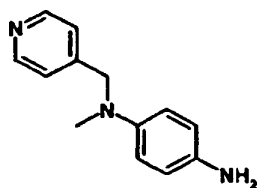
10 A una suspensión de producto intermedio 28.4 (2,5 g, 7,82 mmol) en EtOH (40 ml) se le añadió NaBH₄ (888 mg, 23,46 mmol) a TA (*Advertencia: ¡se produjo desprendimiento de gas importante!*). Se agitó la disolución roja resultante a TA durante 15 min, entonces se enfrió hasta 0°C (baño de hielo) antes de añadirse cuidadosamente SOCl₂ (8,56 ml, 117 mmol). Se agitó la suspensión espesa resultante a 0°C durante 30 min, entonces se concentró a vacío. Se diluyó el residuo resultante con AcOEt y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (elución en gradiente, heptano / AcOEt de 95:5 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 6,79 mmol, 87%) como un aceite amarillo que cristalizó dejándolo reposar dando lugar a un sólido amarillo. CCF: R_F = 0,63 (heptano-/ AcOEt 1:1); HPLC: $\lambda_{Ret} = 2,85$ min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,09 (t, J = 7,2, 3H), 3,81 - 4,04 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,61 (d, J = 8,6, 1H), 8,21 (dd, J = 8,3, 2,2, 1H), 8,34 (d, J = 2,0, 1H).

Producto intermedio 28.6: Metil-(4-nitro-fenil)-piridin-4-ilmetil-amina.



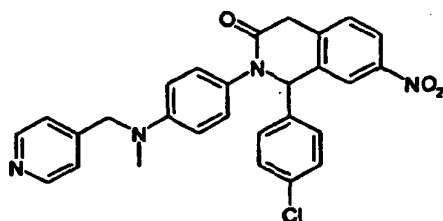
25 A una disolución de N-metil-4-nitroanilina (5 g, 32,9 mmol) en DMF (75 ml) se le añadió lentamente NaH (al 60% en aceite mineral, 4,21 g, 105 mmol) a TA (*Advertencia: ¡se produjo desprendimiento de gas importante!*). Se agitó vigorosamente la suspensión a TA durante 15 min, entonces se enfrió hasta 0°C (baño de hielo). Se añadió cuidadosamente clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (8,09 g, 49,3 mmol), entonces se dejó calentar la suspensión espesa hasta TA y se agitó adicionalmente durante 45 min. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con Et₂O (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (10,13 g) como un sólido naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $\lambda_{Ret} = 1,01$ min; CL-EM: m/z 244,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,23 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 6,77 - 6,83 (m, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 8,02 - 8,08 (m, 2H), 8,49 - 8,54 (m, 2H).

Producto intermedio 28.7: N-Metil-N-piridin-4-ilmetil-benceno-1,4-diamina.



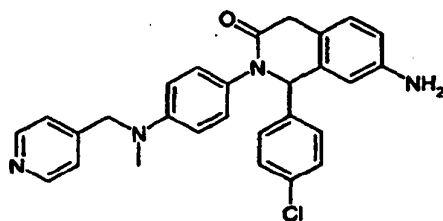
Se calentó una suspensión de producto intermedio 28.6 (10,13 g) y Fe en polvo (18,34 g, 328 mmol) en AcOH (65,7 ml), agua (82 ml) y AcOEt (16,4 ml) a 80°C y se agitó durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se concentró a vacío. Se basificó la mezcla acuosa resultante mediante la adición de una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M hasta pH 8-9 entonces se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó la torta de filtro con AcOEt. Se separó el filtrado bifásico y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (elución en gradiente, DCM / NH₃ 7 M en MeOH de 99,7:0,3 a 95:5) para proporcionar el compuesto del título (4,14 g, 19,41 mmol, 59% en dos etapas) como un sólido pardusco. CCF: R_F = 0,37 (DCM / NH₃ 7 M en MeOH 95:5); HPLC: ^At_{Ret} = 0,73 min; CL-EM: m/z 214,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,80 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,42 (s. a., 2H), 6,44 - 6,50 (m, 2H), 6,51 - 6,58 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 5,4, 2H), 8,46 (d, *J* = 5,6, 2H).

Producto intermedio 28.8: 1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-7-nitro-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



A una disolución del producto intermedio 28.7 (1,46 g, 6,84 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron sucesivamente DIPEA (1,49 ml, 8,55 mmol) y una disolución de producto intermedio 28.5 (2,1 g, 5,70 mmol) en DCM (10 ml) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 45 min, entonces se evaporó hasta sequedad. A una disolución del residuo resultante en AcOH (20 ml) se le añadió H₂SO₄ (0,456 ml, 8,55 mmol) a TA. Se calentó la mezcla a 80°C, se agitó durante 1 h, entonces se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo resultante con AcOEt y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (elución en gradiente, DCM / MeOH de 99,5:0,5 a 9:1) para proporcionar el compuesto del título (2,08 g, 4,17 mmol, 73%) como un sólido marrón. CCF: R_F = 0,43 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: ^At_{Ret} = 1,87 min; CL-EM: m/z 499,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 3,02 (s, 3H), 3,86 (d, *J* = 20,3, 1H), 4,15 (d, *J* = 20,3, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,58 - 6,64 (m, 2H), 6,90 - 6,96 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 5,5, 2H), 7,34 - 7,46 (m, 4H), 7,55 (d, *J* = 8,5, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,4, 2,3, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,0, 1 H), 8,44 - 8,49 (m, 2H).

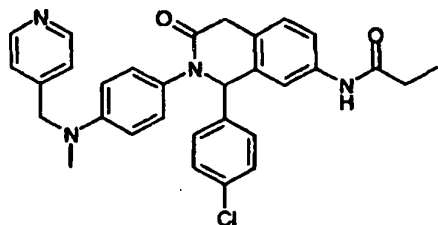
Producto intermedio 28.9: 7-Amino-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



A una disolución del producto intermedio 28.8 (2,08 g, 4,17 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió SnCl₂ dihidratado (9,41 g, 41,7 mmol) a TA. Se calentó la suspensión espesa a 80°C y se agitó vigorosamente 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se vertió en NaOH 2 M en agua (62,5 ml). Se agitó la suspensión espesa resultante a TA durante 10 min, entonces se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó la torta de filtro con Et₂O. Se separó el filtrado bifásico y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con Et₂O (2x). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (elución en gradiente, DCM / MeOH de 99,5:0,5 a 9:1) para proporcionar el compuesto del título (1,17 g, 2,50 mmol, 60%) como un sólido marrón. CCF: R_F = 0,43 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: ^At_{Ret} = 1,20 min; CL-EM: m/z 469,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,02 (s,

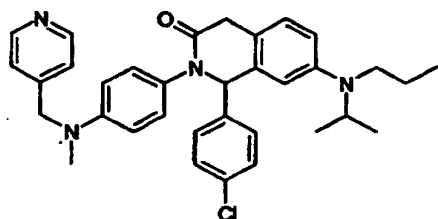
3H), 3,45 (d, $J = 19,6$, 1H), 3,78 (d, $J = 19,6$, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,03 (s. a., 2H), 5,84 (s, 1H), 6,48 (dd, $J = 8,2$, 1,8, 1H), 6,52 - 6,55 (m, 1H), 6,56 - 6,64 (m, 2H), 6,84 - 6,93 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 5,4$, 2H), 7,24 - 7,38 (m, 4H), 8,48 (d, $J = 5,9$, 2H).

Ejemplo 29: N-{1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-propionamida.



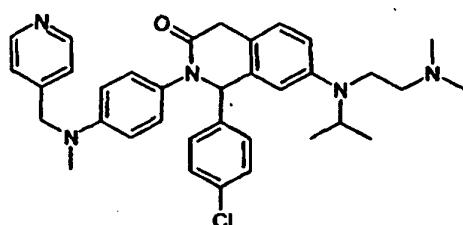
A una disolución del producto intermedio 28.9 (30 mg, 0,064 mmol) en MeCN (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente piridina (0,010 ml, 0,128 mmol) y cloruro de propionilo (0,008 ml, 0,096 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 20,2 mg, 0,032 mmol, 49%) como un sólido amarillo. HPLC: $t_{Ret} = 1,60$ min; CL-EM: m/z 525,2 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,05 (t, $J = 7,6$, 3H), 2,28 (q, $J = 7,6$, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,61 (d, $J = 20,1$, 1H), 3,95 (d, $J = 20,1$, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,58 - 6,65 (m, 2H), 6,89 - 6,96 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 4H), 7,41 (dd, $J = 8,3$, 1,5, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 3H), 8,70 - 8,76 (m, 2H), 9,89 (s, 1H).

Ejemplo 30: 1-(4-Cloro-fenil)-7-(isopropil-propil-amino)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



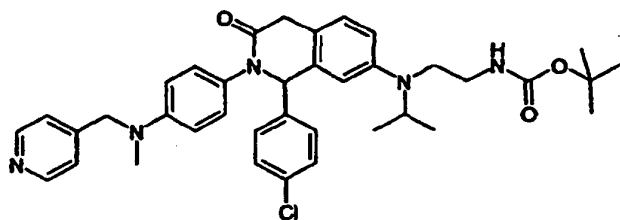
A una disolución del ejemplo 28 (20 mg, 0,039 mmol) en MeCN (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,007 ml, 0,117 mmol), propionaldehído (0,009 ml, 0,117 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (24,9 mg, 0,117 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h 30 entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 21 mg, 0,027 mmol, 69%) como un sólido amarillo. HPLC: $t_{Ret} = 1,37$ min; CL-EM: m/z 553,5 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,86 (t, $J = 7,3$, 3H), 1,11 (d, $J = 6,7$, 3H), 1,14 (d, $J = 6,6$, 3H), 1,37 - 1,51 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,04 - 3,11 (m, 2H), 3,51 (d, $J = 19,6$, 1H), 3,75 (d, $J = 19,6$, 1H), 3,86 - 3,96 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,61 - 6,68 (m, 2H), 6,70 - 6,79 (m, 2H), 6,90 - 6,96 (m, 2H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 6H), 8,47 - 8,54 (m, 2H).

Ejemplo 31: 1-(4-Cloro-fenil)-7-[(2-dimetilamino-etil)-isopropil-amino]-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



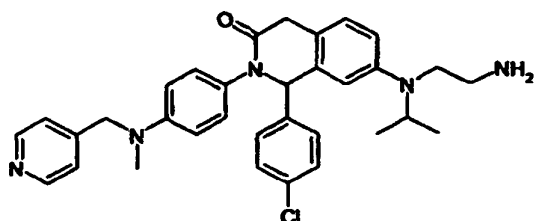
A una disolución del producto intermedio 31.2 en bruto (138 mg) en MeCN (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,018 ml, 0,314 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,024 ml, 0,314 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (66,5 mg, 0,314 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 13 mg, 0,016 mmol, 31% a lo largo 3 etapas) como un sólido amarillo claro. HPLC: $t_{Ret} = 1,48$ min; CL-EM: m/z 580,4 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 31.1: Éster terc-butílico del ácido [2-({1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}-isopropil-amino)-etil]-carbámico.



5 Se obtuvo el compuesto del título en bruto (174 mg) como un sólido marrón a partir del ejemplo 28 (80 mg, 0,157 mmol) y N-Boc-2-aminoacetaldehído (100 mg, 0,626 mmol) de manera análoga al ejemplo 30. Se usó el material en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,63$ min; CL-EM: m/z 654,5 [M+H]⁺.

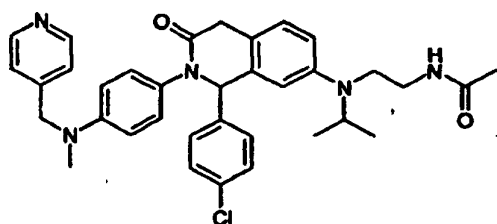
Producto intermedio 31.2: 7-[(2-Amino-etil)-isopropil-amino]-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



10 Se agitó una disolución del producto intermedio 31.1 en bruto (174 mg) en DCM (2 ml) y TFA (1 ml) a TA durante 1 h 30 entonces se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (415 mg) como una resina oscura que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,37$ min; CL-EM: m/z 554,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,10 (t, J = 6,8, 6H), 2,76 - 2,90 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,28 - 3,36 (m, 2H), 3,52 (d, J = 19,6, 1 H), 3,80 (d, J = 19,6, 1H), 3,97 - 4,06 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 6,59 - 6,66 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,4, 2,3, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,3, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 4H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,71 - 7,80 (m, 2H), 8,66 (d, J = 6,1, 2H).

15

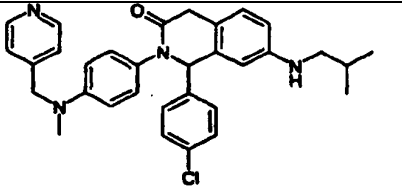
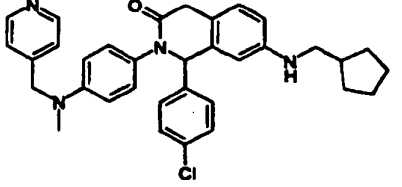
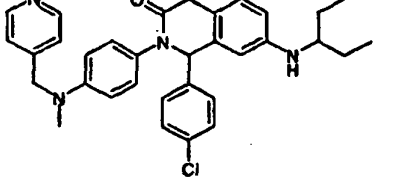
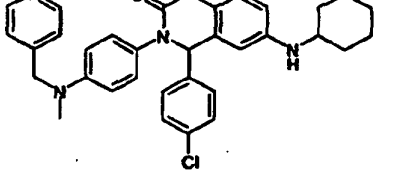
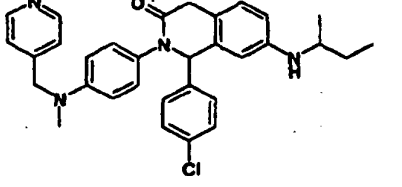
Ejemplo 32: N-[2-({1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-isopropil-amino)-etil]-acetamida.

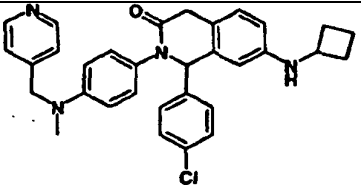
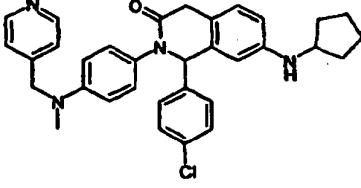
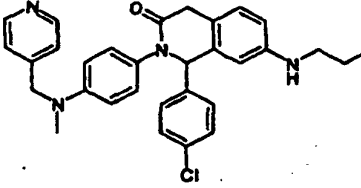
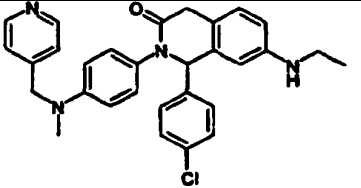
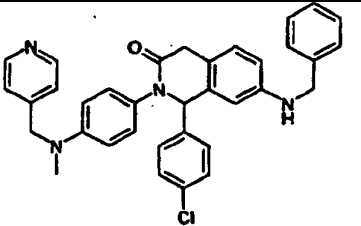


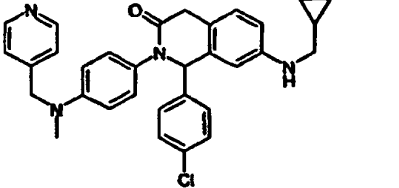
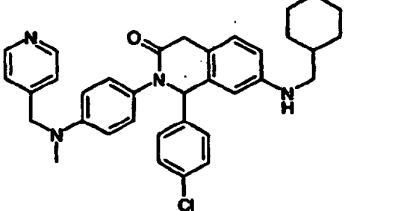
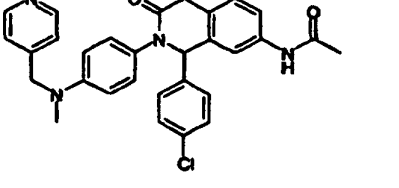
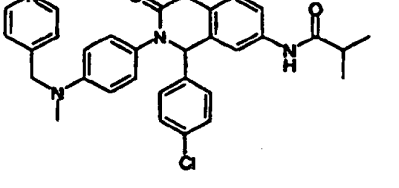
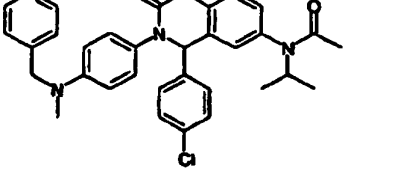
20 Se obtuvo el compuesto del título (10,8 mg, 0,013 mmol, 25% a lo largo 3 etapas) como un sólido beis a partir del producto intermedio 31.2 en bruto (138 mg) y cloruro de acetilo (0,033 ml, 0,471 mmol) de manera análoga al ejemplo 29. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 1,28$ min; CL-EM: m/z 596,4 [M+H]⁺.

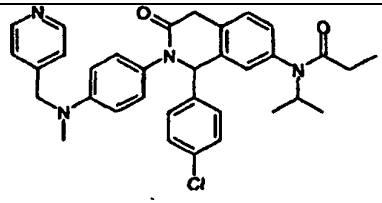
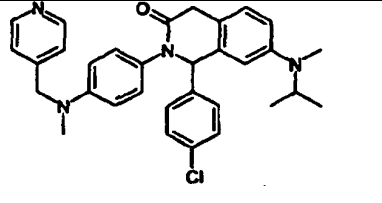
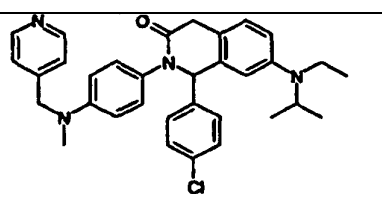
Ejemplo 33.

25 Se obtuvieron los compuestos 33a a 33r a partir del producto intermedio 28.9 (o análogos preparados de manera similar) de manera análoga al ejemplo 28 ó 29, o a partir del ejemplo 28 (o análogos preparados de manera similar) de manera análoga al ejemplo 30, 31 ó 32.

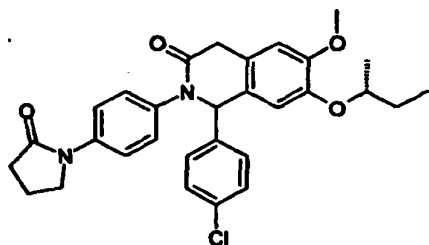
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
33a		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isobutilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,64$; CL-EM: m/z 525,3 [M+H]⁺.</p>
33b		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-(ciclopentilmetil-amino)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,72$; CL-EM: m/z 551,2 [M+H]⁺.</p>
33c		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-(1-etil-propilamino)-2-[4-(metilpiridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,63$; CL-EM: m/z 539,3 [M+H]⁺.</p>
33d		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclohexilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,51$; CL-EM: m/z 551,3 [M+H]⁺.</p>
33e		<p>7-sec-Butilamino-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,42$; CL-EM: m/z 525,2 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
33f		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,50$; CL-EM: m/z 523,2 [M+H]⁺.</p>
33g		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclopentilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,47$; CL-EM: m/z 537,2 [M+H]⁺.</p>
33h		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-7-propilamino-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,40$; CL-EM: m/z 511,2 [M+H]⁺.</p>
33i		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-etilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,27$; CL-EM: m/z 497,2 [M+H]⁺.</p>
33j		<p>7-Bencilamino-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,79$; CL-EM: m/z 559,2 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
33k		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-(ciclopropilmetil-amino)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,40$; CL-EM: m/z 523,3 [M+H]⁺.</p>
33l		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-(ciclohexilmetil-amino)-2-[4-(metilpiridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,87$; CL-EM: m/z 565,2 [M+H]⁺.</p>
33m		<p>N-{1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetilamino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,49$; CL-EM: m/z 511,1 [M+H]⁺.</p>
33n		<p>N-{1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetilamino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}-isobutiramida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,71$; CL-EM: m/z 539,2 [M+H]⁺.</p>
33o		<p>N-{1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetilamino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}-N-isopropil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,67$; CL-EM: m/z 553,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
33p		N-{1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}-N-isopropil-propionamida. HPLC: $t_{Ret} = 1,77$; CL-EM: m/z 567,3 [M+H] ⁺ .
33q		1-(4-Cloro-fenil)-7-(isopropil-metil-amino)-2-[4-(metilpiridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 1,27$; CL-EM: m/z 525,4 [M+H] ⁺ .
33r		1-(4-Cloro-fenil)-7-(etil-isopropil-amino)-2-[4-(metilpiridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 1,29$; CL-EM: m/z 539,4 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 34: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



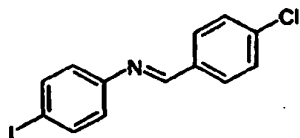
5

Se cargó un matraz de reacción con CuI (0,51 mg, 0,003 mmol) y K₃PO₄ (22,67 mg, 0,11 mmol), entonces se evacuó y se rellenoó con argón (3 veces). Se añadieron N,N'-dimetiletilendiamina (0,006 ml, 0,006 mmol), pirrolidin-2-ona (5 μ l, 0,064 mmol), producto intermedio 34.3 (30 mg, 0,053 mmol) y tolueno (0,5 ml), se selló el matraz de reacción, se calentó a 80°C y se agitó durante 1 h 30. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó el sólido con MeOH. Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 0,015 mmol, 28%). HPLC: $t_{Ret} = 2,50$ min; IPA-EM: m/z 519,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,92 -1,03 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,23 - 1,33 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,56 - 1,84 (m, 2H), 2,20 (quin, J = 7,5, 2H), 2,67 (t, J = 8,1, 2H), 3,79 (d, J = 19,8, 1H), 3,85 - 3,97 (m, 6H), 4,20 (sxt, J = 6,1, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,67 (d, J = 3,9, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,58 - 7,64 (m, 2H).

10

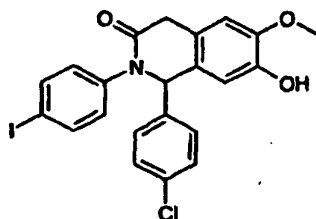
15

Producto intermedio 34.1: [1-(4-Cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-(4-yodo-fenil)-amina.



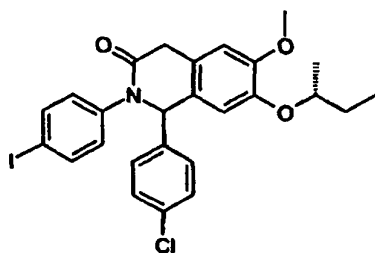
5 Se obtuvo el compuesto del título (2,08 g, 6,10 mmol, 89%) como un sólido pardusco a partir de 4-yodo-fenilamina (1,5 g, 6,85 mmol) y 4-cloro-benzaldehído (963 mg, 6,85 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,94 - 7,02 (m, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 7,82 - 7,89 (m, 2H), 8,40 (s, 1H).

Producto intermedio 34.2: 1-(4-Cloro-fenil)-7-hidroxi-2-(4-yodo-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



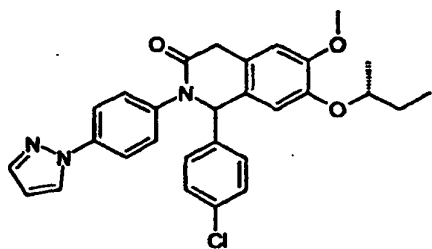
10 Se obtuvo el producto intermedio del título (496 mg, 0,98 mmol, 36%) como un sólido amarillo claro a partir del producto intermedio 34.1 (939 mg, 2,75 mmol) y el producto intermedio 24.1 (799 mg, 2,75 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se escindió el grupo protector de bencilo *in situ* en las condiciones de reacción. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de ácido fórmico 95:5 → 7:3). CCF: R_F = 0,40 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: ^At_{Ret} = 2,42 min; IPA-EM: m/z 506,0 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,71 (d, J = 19,6, 1H), 3,84 (d, J = 19,8, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 2H), 7,07 - 7,13 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,65 - 7,71 (m, 2H).

Producto intermedio 34.3: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-yodo-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



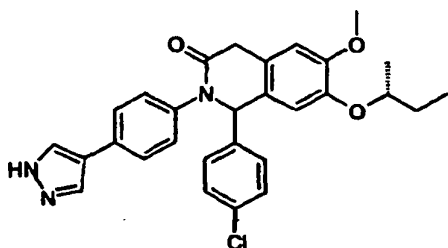
20 Se obtuvo el compuesto del título (350 mg, 0,62 mmol, 64%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 34.2 (496 mg, 0,98 mmol) y (S)-butan-2-ol (0,11 ml, 1,18 mmol) de manera análoga al ejemplo 25. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 4:6). CCF: R_F = 0,64 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: ^At_{Ret} = 3,06 min; IPA-EM: m/z 562,0 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,89 - 1,00 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,14 - 1,25 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,50 - 1,75 (m, 2H), 3,75 (d, J = 20,3, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,02 (d, J = 20,3, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,81 (d, J = 3,4, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 3H), 7,15 - 7,21 (m, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,68 - 7,75 (m, 2H).

Ejemplo 35: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-pirazol-1-il-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



5 Se cargó un matraz de reacción con producto intermedio 34.3 (25 mg, 0,044 mmol), 1H-pirazol (4,5 mg, 0,067 mmol), Cu₂O (0,3 mg, 0,002 mmol), salicaldoxima (1,2 mg, 0,009 mmol) y Cs₂CO₃ (29,0 mg, 0,089 mmol), entonces se evacuó y se rellenó con argón (3 veces). Se añadió MeCN (0,5 ml), se selló el matraz de reacción, se calentó a 80°C y se agitó durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con DCM y se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó el sólido con DCM, se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (12,5 mg, 0,02 mmol, 46%). HPLC: $t_{Ret} = 2,71$ min; IPA-EM: m/z 503,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,83 - 0,93 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,10-1,21 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,44 - 1,67 (m, 2H), 3,63 (d, *J* = 20,0, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,88 - 3,97 (m, 1H), 4,15 - 4,28 (m, 1H), 6,13 (d, *J* = 3,3, 1H), 6,49 - 6,52 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 6,7, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,34 (m, 4H), 7,70 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 2H), 8,42 (d, *J* = 2,5, 1H).

Ejemplo 36: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



15 Se evacuó una mezcla de producto intermedio 34.3 (20 mg, 0,036 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10,36 mg, 0,053 mmol) y Na₂CO₃ 2 M acuoso (0,062 ml, 0,125 mmol) en DME (0,6 ml) a vacío y se rellenó con argón (3 veces). Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (1,25 mg, 0,0018 mmol), se selló el matraz de reacción y se irradió en un horno microondas a 150°C durante 15 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó en AcOEt y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 5 mg, 0,008 mmol, 23%). HPLC: $t_{Ret} = 2,38$ min; CL-EM: m/z 502,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,84 - 0,92 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,11 - 1,21 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,45 - 1,67 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 20,0, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,92 (dd, *J* = 19,8, 3,7, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 6,10 (d, *J* = 4,1, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,01 - 7,04 (m, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 4H), 7,53 - 7,58 (m, 2H), 8,02 (s. a., 2H).

Ejemplo 37.

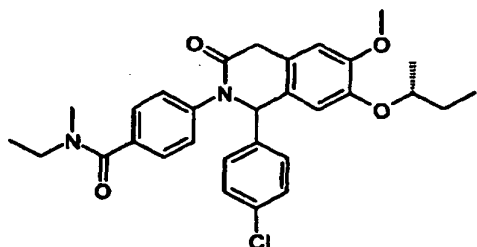
Se obtuvieron los compuestos 37a a 37c a partir del producto intermedio 34.3 (o análogos preparados de manera similar) de manera análoga al ejemplo 34, 35 ó 36.

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
37a		<p>N-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,33$; IPA-EM: m/z 493,2 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
37b		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-azetidín-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,49$; IPA-EM: m/z 505,1 [M+H] ⁺ .
37c ⁽¹⁾		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,14$; CL-EM: m/z 530,2 [M+H] ⁺ .

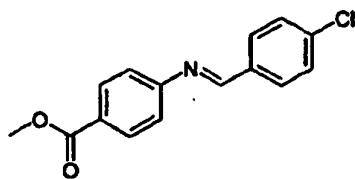
(1) Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 15 mg, 0,023 mmol, 44%) a partir del producto intermedio 34.3 (30 mg, 0,053 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (11,9 mg, 0,053 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3,1 mg, 0,003 mmol) como catalizador de manera análoga al ejemplo 36. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters).

Ejemplo 38: 4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-etil-N-metil-benzamida.



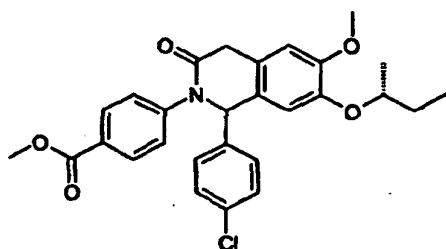
A una disolución del producto intermedio 38.3 (25 mg, 0,052 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente etil-metil-amina (0,013 ml, 0,156 mmol), NMM (0,017 ml, 0,156 mmol) y HATU (23,77 mg, 0,063 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (12,7 mg, 0,024 mmol, 47%). HPLC: $t_{Ret} = 2,46$ min; CL-EM: m/z 521,7 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,89 - 1,00 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,11 - 1,28 (m, 6H), 1,50 - 1,77 (m, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 3H), 3,53 - 3,62 (m, 1H), 3,77 (d, J = 20,3, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,05 (d, J = 20,3, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 6,07 (s. a., 1H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,18 - 7,33 (m, 6H), 7,37 - 7,46 (m, 2H).

Producto intermedio 38.1: Éster metílico del ácido 4-[[1-(4-cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino]-benzoico.



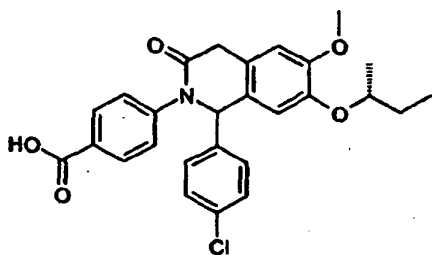
Se obtuvo el compuesto del título (2,35 g, 8,59 mmol, 87%) como un sólido amarillo claro a partir de 4-aminobenzoato de metilo (1,5 g, 9,92 mmol) y 4-cloro-benzaldehído (1,40 g, 9,92 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,95 (s, 3H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,84 - 7,91 (m, 2H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 8,42 (s, 1 H).

Producto intermedio 38.2: Éster metílico del ácido 4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoico.



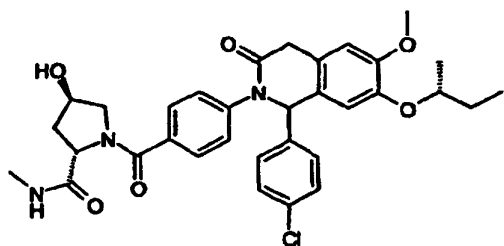
Se obtuvo el compuesto del título (780 mg, 1,58 mmol, 64%) a partir del producto intermedio 38.1 (672 mg, 2,45 mmol) y el producto intermedio 1.3 (630 mg, 2,45 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa (C₁₈; elución en gradiente, agua que contiene TFA al 0,5% / MeCN 95:5 → 1:9). HPLC: ^At_{Ret} = 2,75 min; CL-EM: m/z 494,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,94 - 1,03 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,26 - 1,35 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,56 - 1,85 (m, 2H), 3,72 - 3,87 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,17 - 4,28 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,75 (d, J = 4,9, 1H), 7,06 - 7,12 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 4H), 8,01 - 8,08 (m, 2H).

Producto intermedio 38.3: Ácido 4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoico.



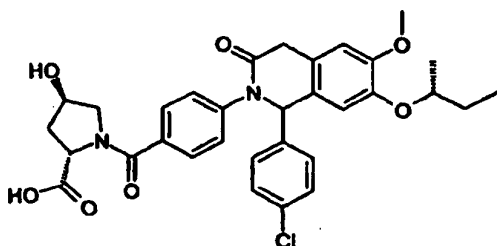
Se agitó una mezcla de producto intermedio 38.2 (400 mg, 0,81 mmol) y LiOH monohidratado (170 mg, 4,05 mmol) en MeOH (8 ml) y agua (2 ml) a TA durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó en agua y se neutralizó mediante la adición de HCl 2 M en agua. Se extrajo la suspensión espesa resultante con DCM (3x) y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (461 mg, cuant.) como un aceite naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: ^At_{Ret} = 2,41 min; CL-EM: m/z 480,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,95 - 1,03 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,29 - 1,34 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,58 - 1,85 (m, 2H), 3,72 - 3,87 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,77 (d, J = 4,9, 1H), 7,07 - 7,13 (m, 2H), 7,26 - 7,35 (m, 4H), 8,05 - 8,11 (m, 2H).

Ejemplo 39: Metilamida del ácido (2S,4R)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoil}-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico.



5 A una disolución del producto intermedio 39.1 (30 mg, 0,051 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente metilamina (disolución 2 M en THF, 0,25 ml, 0,50 mmol), NMM (0,017 ml, 0,156 mmol) y HATU (28,9 mg, 0,076 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, entonces se diluyó en AcOEt y se lavó con una
 10 disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (19,9 mg, 0,033 mmol, 65%) como un sólido amarillo. HPLC: $t_{Ret} = 2,00$ min; CL-EM: m/z 606,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,83 - 0,94 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,11 - 1,22 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,47 - 1,68 (m, 2H), 1,79 - 1,88 (m, 1H), 2,04 - 2,12 (m, 1H), 2,55 - 2,60 (m, 2H), 3,26 (d, *J* = 11,0, 1H), 3,51 - 3,77 (m, 5H), 3,89 (dd, *J* = 19,8, 7,3, 1H), 4,17 - 4,29 (m, 2H), 4,46 (t, *J* = 8,5, 1 H), 6,18 (d, *J* = 2,9, 1H), 6,86 (s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 10,5, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,81 - 7,89 (m, 1H).

Producto intermedio 39.1: Ácido (2S,4R)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoil}-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico.

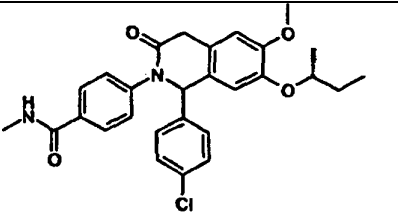
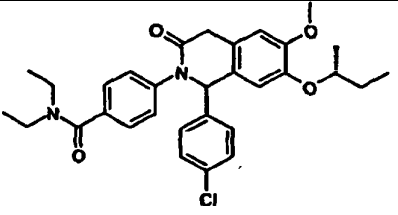
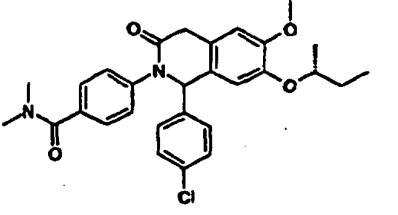
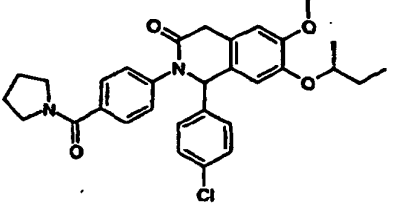


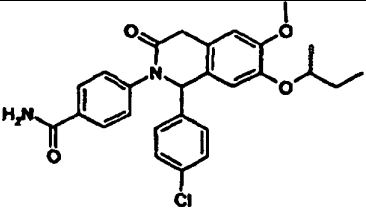
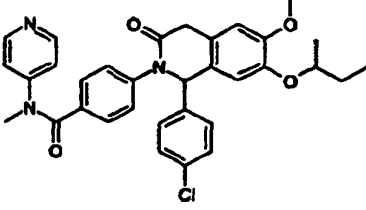
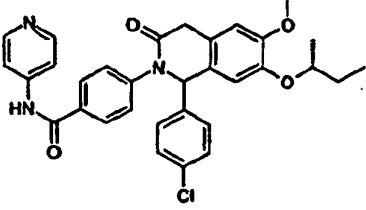
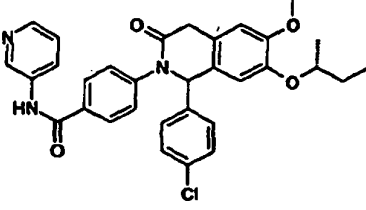
15 A una disolución del producto intermedio 38.3 (73 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron sucesivamente cloruro de oxalilo (0,020 ml, 0,23 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (0,001 ml, 0,015 mmol) a 0°C (baño de hielo). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min, entonces se añadieron sucesivamente DIPEA (0,106 ml, 0,608 mmol) y clorhidrato de éster metílico del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (41,4 mg, 0,228 mmol).
 20 Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA y se agitó durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa de KOH 2 M, entonces se agitó la mezcla heterogénea durante 30 min y se extrajo con Et₂O. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (71 mg, 0,12 mmol, 79%) como una resina amarilla, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,04$ min; CL-EM: m/z 593,4 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 40.

Se obtuvieron los compuestos 40a a 40l a partir del producto intermedio 38.3 (o análogos preparados de manera similar) de manera análoga al ejemplo 38 ó 39.

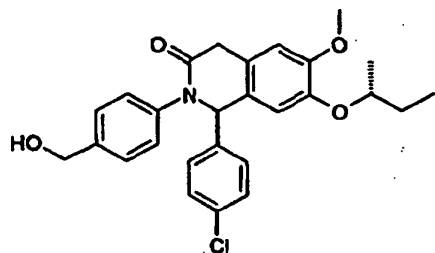
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
40a		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,63$; CL-EM: m/z 547,5 [M+H] ⁺ .

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
40b		<p>4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-metil-benzamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,29$; CL-EM: m/z 493,4 [M+H]⁺.</p>
40c		<p>4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N,N-dietil-benzamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,58$; CL-EM: m/z 535,5 [M+H]⁺.</p>
40d		<p>4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,35$; CL-EM: m/z 507,4 [M+H]⁺.</p>
40e		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,47$; CL-EM: m/z 533,5 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
40f		<p>4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,19$; CL-EM: m/z 479,4 [M+H]⁺.</p>
40g		<p>4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-metil-N-piridin-4-ilbenzamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,98$; CL-EM: m/z 570,3 [M+H]⁺.</p>
40h		<p>4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-piridin-4-ilbenzamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,04$; CL-EM: m/z 556,3 [M+H]⁺.</p>
40i		<p>4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-piridin-3-ilbenzamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,99$; CL-EM: m/z 556,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
40j		Metilamida del ácido (S)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoyl}-pirrolidin-2-carboxílico. HPLC: $t_{Ret} = 2,18$; CL-EM: m/z 590,3 [M+H] ⁺ .
40k		Metilamida del ácido (R)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoyl}-pirrolidin-2-carboxílico. HPLC: $t_{Ret} = 2,18$; CL-EM: m/z 590,2 [M+H] ⁺ .
40l		Metilamida del ácido (2R,4S)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoyl}-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico. HPLC: $t_{Ret} = 1,99$; CL-EM: m/z 606,3 [M+H] ⁺ .

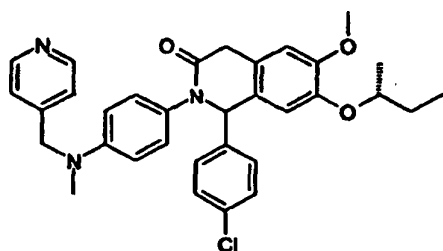
Ejemplo 41: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-hidroximetil-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



- 5 A una disolución del producto intermedio 38.2 (50 mg, 0,10 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron sucesivamente LiBH_4 (6,6 mg, 0,30 mmol) y MeOH (0,012 ml, 0,30 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, entonces se extinguió cuidadosamente mediante la adición de HCl 2 M en agua, se diluyó en DCM y se lavó con

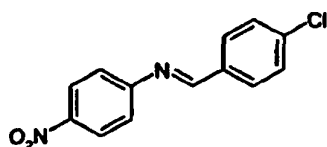
Na₂CO₃ 2 M en agua. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (2x) y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 100% de TBME) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 0,047 mmol, 47%) como una espuma. CCF: R_F = 0,13 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,33$ min; CL-EM: m/z 466,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,93 - 1,03 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,24 - 1,34 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,61 - 1,86 (m, 2H), 3,76 (d, J = 19,8, 1H), 3,84 - 3,92 (m, 4H), 4,15 - 4,26 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,68 - 6,74 (m, 2H), 7,05 - 7,11 (m, 2H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H).

10 **Ejemplo 42:** 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



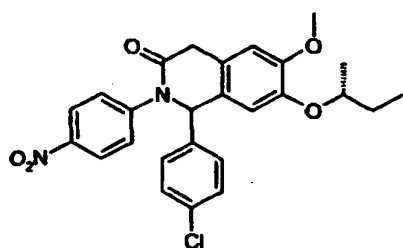
A una disolución del producto intermedio 42.3 (25 mg, 0,055 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,009 ml, 0,15 mmol), piridin-4-carbaldehído (0,006 ml, 0,061 mmol) y NaBH(OAc)₃ (19,4 mg, 0,091 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h, entonces se añadieron AcOH adicional (0,008 ml, 0,14 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,008 ml, 0,11 mmol) y NaBH(OAc)₃ adicional (17 mg, 0,083 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, entonces se añadió agua y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x) y se evaporaron las fracciones orgánicas combinadas hasta sequedad. Se purificó el residuo resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 10,8 mg, 0,016 mmol, 29%). HPLC: $t_{Ret} = 2,05$ min; CL-EM: m/z 556,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,83 - 0,94 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,09 - 1,22 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,43 - 1,68 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,56 (d, J = 19,8, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,83 - 3,93 (m, 1H), 4,16 - 4,30 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,93 - 5,98 (m, 1H), 6,57 - 6,64 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 2H), 7,03 (d, J = 6,6, 1 H), 7,18 (d, J = 5,4, 2H), 7,34 (s, 4H), 8,48 (d, J = 4,9, 2H).

25 Producto intermedio 42.1: [1-(4-Cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-4-nitro-fenil-amina.



Se obtuvo el compuesto del título (2,27 g, 8,69 mmol, 80%) como un sólido amarillo a partir de 4-nitro-fenilamina (1,5 g, 10,86 mmol) y 4-cloro-benzaldehído (1,53 g, 10,86 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,85 - 7,92 (m, 2H), 8,26 - 8,34 (m, 2H), 8,42 (s, 1H).

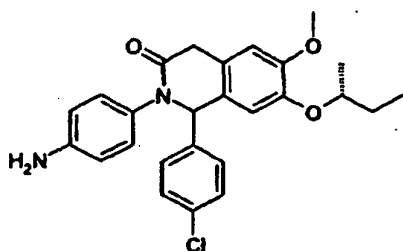
Producto intermedio 42.2: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



Se obtuvo el compuesto del título (700 mg, 1,46 mmol, 47%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 42.1 (812 mg, 3,12 mmol) y el producto intermedio 1.3 (800 mg, 3,12 mmol) de manera análoga al

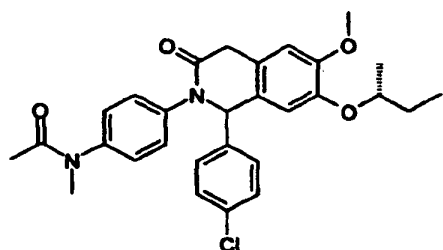
ejemplo 1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 2,81$ min; CL-EM: m/z 481,4 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,96 - 1,04 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,28 - 1,35 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,60 - 1,87 (m, 2H, mezcla de diastereoisómeros), 3,75 - 3,80 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,19 - 4,31 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 4,9$, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,39 - 7,46 (m, 2H), 8,20 - 8,27 (m, 2H).

Producto intermedio 42.3: 2-(4-Amino-fenil)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



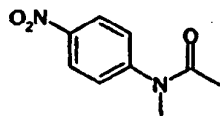
En un matraz de reacción sellado, se calentó una mezcla de producto intermedio 42.2 (700 mg, 1,46 mmol) y Fe (813 mg, 14,6 mmol) en AcOH (2,8 ml), agua (4 ml) y AcOEt (0,8 ml) a 80°C y se agitó durante 1 h. Se enfrió la suspensión hasta TA, se neutralizó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta pH 7 y se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó el sólido con AcOEt y se transfirió el filtrado bifásico a un embudo de decantación. Se separó la fase acuosa y se extrajo adicionalmente con AcOEt (3 x). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (651 mg, 1,44 mmol, 99%) como una espuma amarilla, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,88$ min; CL-EM: m/z 451,2 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,91 - 1,02 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,21 - 1,32 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,54 - 1,83 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 20,3$, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,97 (d, $J = 20,1$, 1H), 4,12 - 4,23 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 4,6$, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,81 - 6,93 (m, 4H), 6,99 - 7,04 (m, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 2H).

Ejemplo 43: N-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-N-metil-acetamida.



Se obtuvo el compuesto del título (50,7 mg, 0,10 mmol, 57%) a partir del producto intermedio 43.3 (50 mg, 0,17 mmol) y el producto intermedio 1.3 (44,8 mg, 0,17 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 2,37$ min; CL-EM: m/z 507,3 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,94 - 1,03 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,26 - 1,34 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,56 - 1,84 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,78 (d, $J = 19,8$, 1H), 3,88 (d, $J = 19,6$, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 5,79 (s. a., 1H), 6,71 - 6,76 (m, 2H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 7,17 - 7,32 (m, 6H).

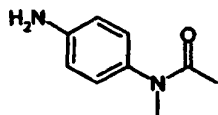
Producto intermedio 43.1: N-Metil-N-(4-nitro-fenil)-acetamida.



A una disolución de N-metil-4-nitroanilina (200 mg, 1,31 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron sucesivamente Et_3N (0,364 ml, 2,63 mmol), cloruro de acetilo (0,14 ml, 1,97 mmol) y DMAP (8,0 mg, 0,066 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, entonces se diluyó en AcOEt y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (275 mg) como un sólido pardusco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,17$ min; CL-EM:

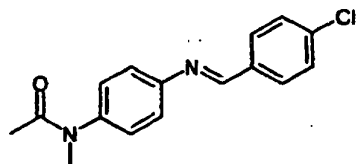
m/z 195,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,05 (s. a., 3H), 3,37 (s, 3H), 7,36 - 7,46 (m, 2H), 8,27 - 8,36 (m, 2H).

Producto intermedio 43.2: N-(4-Amino-fenil)-N-metil-acetamida.



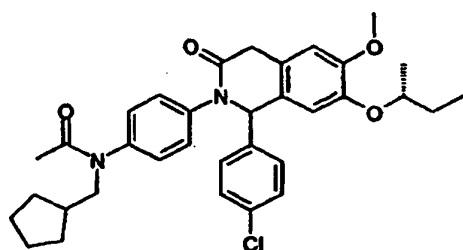
5 Se desgasificó una disolución de producto intermedio 43.1 (275 mg, 1,232 mmol) en EtOH (5 ml) a vacío y se relleno con argón. Se añadieron sucesivamente Pd/C (1,31 mg, 0,012 mmol) y formiato de amonio (155 mg, 2,46 mmol) y se agitó bien la mezcla heterogénea a TA durante 2 h, entonces se filtró sobre un lecho de Celite y se lavó el catalizador con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad y se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 100% de TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH) para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 1,16 mmol, 94%) como un aceite amarillo. CCF: R_F = 0,35 (heptano / DCM / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 1:1:2); HPLC: ^Bt_{Ref} = 0,17 y 0,24 min; IPA-EM: m/z 165,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,87 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 6,67 - 6,73 (m, 2H), 6,94 - 6,99 (m, 2H).

Producto intermedio 43.3: N-(4-{1-(4-Cloro-fenil)-met-(E)-iliden}-amino)-fenil)-N-metil-acetamida.



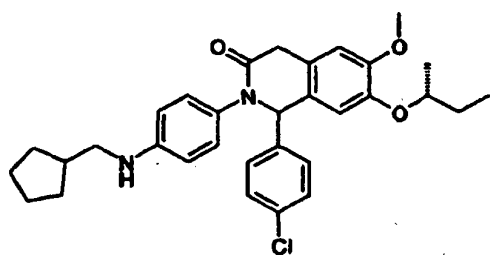
15 Se obtuvo el compuesto del título (160 mg, 0,56 mmol, 92%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 43.2 (100 mg, 0,61 mmol) y 4-cloro-benzaldehído (86 mg, 0,61 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,93 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 7,19 - 7,30 (m, 4H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,84 - 7,92 (m, 2H), 8,45 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 44:** N-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-N-ciclopentilmetil-acetamida.



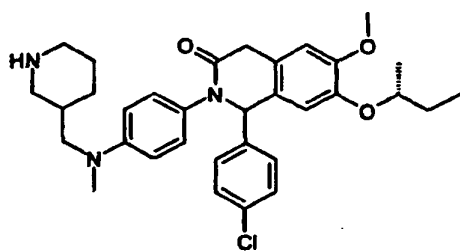
25 A una disolución del producto intermedio 44.1 (24 mg, 0,045 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron sucesivamente Et₃N (0,012 ml, 0,090 mmol), DMAP (0,28 mg, 0,002 mmol) y cloruro de acetilo (0,007 ml, 0,090 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, se diluyó en DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: ^At_{Ref} = 2,89 min; CL-EM: m/z 575,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,94 - 1,03 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,18 - 1,26 (m, 2 H), 1,26 - 1,34 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,47 - 1,84 (m, 8H), 1,88 (s, 3H), 1,97 - 2,06 (m, 1H), 3,66 - 3,73 (m, 2H), 3,75 - 3,91 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,71 - 6,76 (m, 2H), 7,08 - 7,13 (m, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 4H).

Producto intermedio 44.1: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopentilmetil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



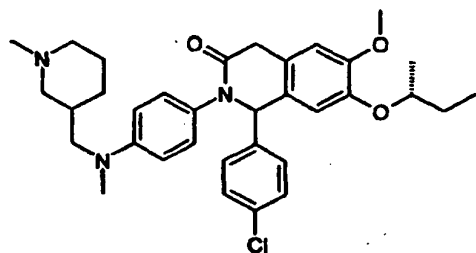
5 A una disolución del producto intermedio 42.3 (25 mg, 0,044 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,006 ml, 0,11 mmol), ciclopentanocarbaldehído (0,006 ml, 0,053 mmol) y NaBH(OAc)₃ (14,1 mg, 0,066 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, entonces se añadió Na₂CO₃ 2 M en agua, se separaron las dos fases y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (2x). Se evaporaron las fracciones orgánicas combinadas hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (23,6 mg, 0,044 mmol, cuant.) como un sólido pardusco. HPLC: $t_{Ret} = 2,57$ min; CL-EM: m/z 533,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,93 - 1,02 (m, 3H), 1,23 - 1,33 (m, 5H), 1,51 - 1,88 (m, 8H), 2,11 - 2,22 (m, 1H), 3,01 (d, J = 7,3, 2H), 3,74 (d, J = 19,8, 1H), 3,85 - 3,92 (m, 4H), 4,14 - 4,24 (m, 1H), 5,68 (s, 1 H), 6,52 - 6,58 (m, 2H), 6,66 (d, J = 4,2, 1 H), 6,70 (s, 1H), 6,85 - 6,90 (m, 2H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 7,22 - 7,27 (m, 2H).

Ejemplo 45: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piperidin-3-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



15 A una disolución del producto intermedio 42.3 (25 mg, 0,055 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,006 ml, 0,111 mmol), 3-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (13,0 mg, 0,061 mmol) y NaBH(OAc)₃ (23,5 mg, 0,111 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió la resina amarilla resultante en DCM (0,5 ml), entonces se añadieron sucesivamente AcOH (0,006 ml, 0,111 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,008 ml, 0,111 mmol) y NaBH(OAc)₃ (23,5 mg, 0,111 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió la resina amarilla resultante en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,021 ml, 0,272 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min, entonces se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 7 mg, 0,01 mmol, 19%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 2,11$ min; CL-EM: m/z 562,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,83 - 0,95 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,10 - 1,26 (m, 4H), 1,44 - 1,69 (m, 3H), 1,69 - 1,84 (m, 2H), 2,01 - 2,15 (m, 1H), 2,59 - 2,80 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,10 - 3,26 (m, 4H), 3,58 (d, J = 19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,87 - 3,97 (m, 1H), 4,17 - 4,31 (m, 1H), 5,92 - 5,99 (m, 1H), 6,58 - 6,66 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,89 - 6,96 (m, 2H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 7,36 (s, 4H).

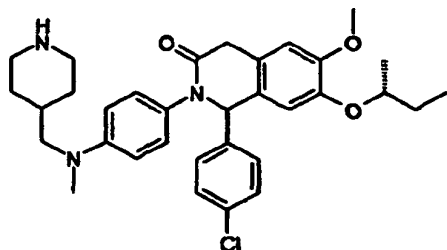
30 **Ejemplo 46:** 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



A una disolución del ejemplo 45 (sal de TFA, 7 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,001 ml, 0,021 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,002 ml, 0,021 mmol) y NaBH(OAc)₃ (4,4 mg, 0,021 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó en DCM y se lavó con una

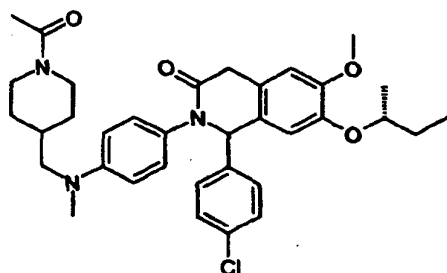
disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 7,4 mg, 0,01 mmol, cuant.) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,11$ min; CL-EM: m/z 576,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,83 - 0,92 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,10 - 1,20 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,44 - 1,67 (m, 4H), 1,69 - 1,87 (m, 2H), 2,04 - 2,19 (m, 1H), 2,65 - 2,81 (m, 5H), 2,84 - 2,93 (m, 3H), 3,08 - 3,19 (m, 1H), 3,22 - 3,41 (m, 3H), 3,56 (d, $J = 20,0$, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,91 (d, $J = 20,0$, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 5,91 - 5,96 (m, 1H), 6,58 - 6,63 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 2H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 4H).

Ejemplo 47: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



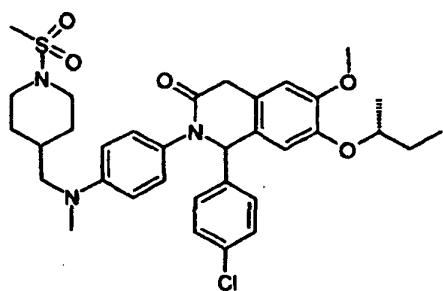
Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 27 mg, 0,04 mmol, 36%) como un sólido amarillo claro a partir del producto intermedio 42.3 (50 mg, 0,111 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (30,2 mg, 0,122 mmol) de manera análoga al ejemplo 45. Se logró la escisión del grupo protector de carbamato de benciloxilo mediante hidrogenólisis con formiato de amonio (1,5 equiv.) y Pd/C (0,05 equiv.) como catalizador en EtOH (0,1 M) a TA durante 2 h. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,01$ min; CL-EM: m/z 562,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,83 - 0,95 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,10 - 1,22 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,23 - 1,37 (m, 2H), 1,45 - 1,69 (m, 2H), 1,71 - 1,82 (m, 2H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 2,75 - 2,88 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,16 - 3,30 (m, 4H), 3,60 (d, $J = 20,1$, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,86 - 3,95 (m, 1H), 4,18 - 4,31 (m, 1H), 5,95 (d, $J = 2,9$, 1H), 6,56 - 6,64 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,88 - 6,96 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 5,9$, 1H), 7,36 (s, 4H), 8,06 - 8,20 (m, 1 H), 8,41 - 8,54 (m, 1H).

Ejemplo 48: 2-{4-[(1-Acetil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



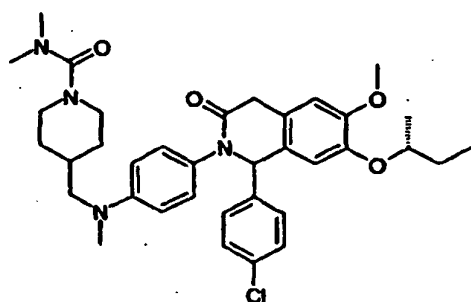
A una disolución del ejemplo 47 (sal de TFA, 12 mg, 0,018 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente piridina (0,009 ml, 0,107 mmol) y anhídrido acético (0,002 ml, 0,026 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con AcOEt y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 7,1 mg, 0,01 mmol, 55%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,24$ min; CL-EM: m/z 604,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,82 - 0,92 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 0,93 - 1,03 (m, 1H), 1,05 - 1,21 (m, 4H), 1,45 - 1,65 (m, 4H), 1,82 - 1,92 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,37 - 2,45 (m, 1H), 2,84 - 2,98 (m, 4H), 3,12 - 3,20 (m, 2H), 3,56 (d, $J = 19,8$, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,74 - 3,81 (m, 1H), 3,84 - 3,92 (m, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 4,31 - 4,39 (m, 1H), 5,94 (d, $J = 4,1$, 1H), 6,55 - 6,62 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 7,3$, 1H), 7,34 (s, 4H).

Ejemplo 49: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

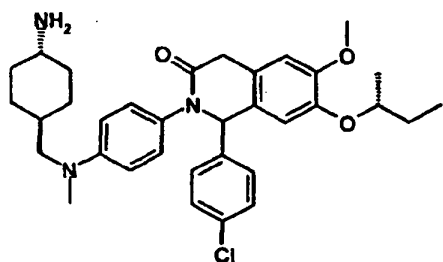


- 5 A una disolución del ejemplo 47 (20 mg, 0,036 mmol) en MeCN (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente Et₃N (0,015 ml, 0,11 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (8,2 mg, 0,071 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 16,1 mg, 0,021 mmol, 60%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 2,53$ min; CL-EM: m/z 640,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: Dimetilamida del ácido 4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico.



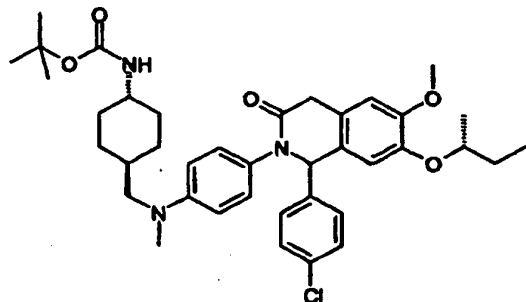
- 10 A una disolución del ejemplo 47 (20 mg, 0,036 mmol) en MeCN (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente Et₃N (0,015 ml, 0,11 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (0,007 ml, 0,071 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 17,4 mg, 0,023 mmol, 65%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 2,39$ min; CL-EM: m/z 633,4 [M+H]⁺.
- 15 **Ejemplo 51:** 2-{4-[(Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



- 20 A una disolución del producto intermedio 51.1 (1,35 g, 2,0 mmol) en DCM (16 ml) se le añadió TFA (8,0 ml, 104 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min, entonces se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el material en bruto resultante en AcOEt y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / NH₃ 7 M en MeOH 99,5:0,5 → 9:1) para proporcionar el compuesto del título (761 mg, 1,32 mmol, 66%) como un sólido marrón. CCF: R_F = 0,26 (DCM / NH₃ 7 M en MeOH 9:1); HPLC: $t_{Ret} = 1,91$ min; CL-EM: m/z 576,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,84 - 0,97 (m, 6H), 1,11 - 1,23 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,43 - 1,78 (m, 8H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,04 - 3,14 (m, 2H), 3,57 (d, J = 19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, J = 19,8, 1H), 4,18 - 4,31 (m, 1H), 5,95 (d, J = 3,4, 1H), 6,51 - 6,61 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 2H), 7,04 (d, J = 5,9, 1H), 7,35 (s, 4H).

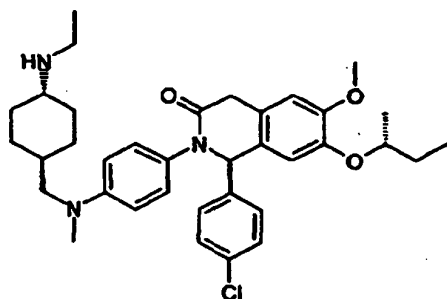
Producto intermedio 51.1: Éster terc-butílico del ácido {4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-

dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



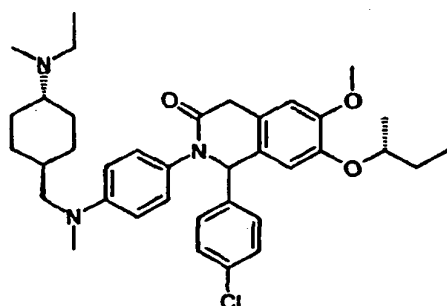
5 A una disolución del producto intermedio 42.3 (1,0 g, 2,23 mmol) en DCM (13 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,26 ml, 4,46 mmol), éster terc-butílico del ácido (trans)-4-formil-ciclohexil)-carbámico (557 mg, 2,45 mmol) y NaBH(OAc)₃ (945 mg, 4,46 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el sólido amarillo resultante en DCM (13 ml), entonces se añadieron sucesivamente AcOH (0,25 ml, 4,44 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,33 ml, 4,44 mmol) y NaBH(OAc)₃ (940 mg, 4,44 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 100% de TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH) para proporcionar el compuesto del título (1,35 g, 2,0 mmol, 90%) como un sólido amarillo. CCF: R_F = 0,32 (heptano / DCM / TBME que contiene el 1% de NH₃ 7 M en MeOH 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,80$ min; CL-EM: m/z 676,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 52: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-((trans-4-etilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino)-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



20 A una disolución del ejemplo 51 (60 mg, 0,10 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,06 ml, 1,04 mmol), acetaldehído (0,032 ml, 0,57 mmol) y NaBH(OAc)₃ (221 mg, 1,04 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h, se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (55 mg, 0,091 mmol, 88%) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,97$ min; CL-EM: m/z 604,3 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 53:** 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-((4-(etil-metil-amino)-trans-ciclohexilmetil)-metil-amino)-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

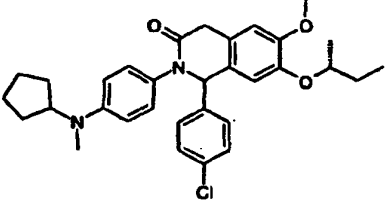
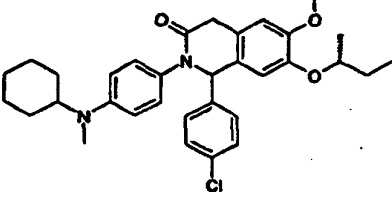
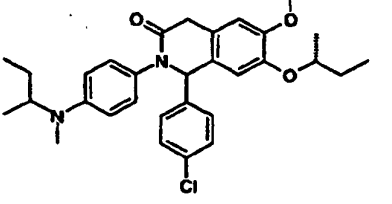
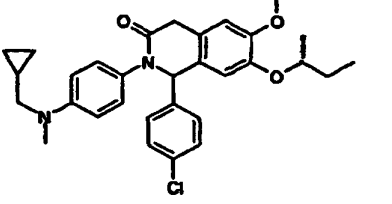


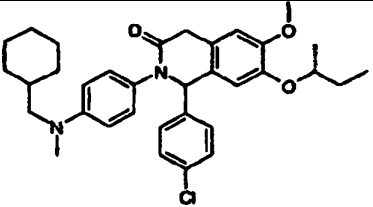
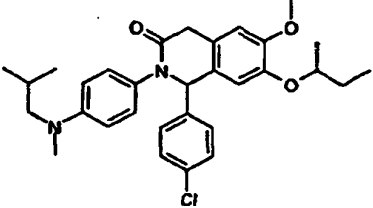
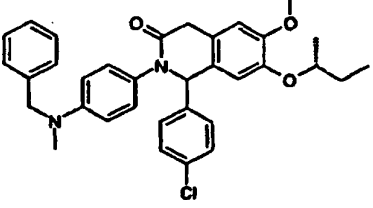
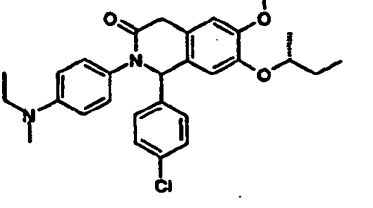
5 A una disolución del ejemplo 52 (13,8 mg, 0,023 mmol) en MeCN (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,003 ml, 0,046 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,003 ml, 0,046 mmol) y NaBH(OAc)₃ (9,7 mg, 0,046 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 7,4 mg, 0,010 mmol, 44%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 2,01$ min; CL-EM: m/z 618,4 [M+H]⁺.

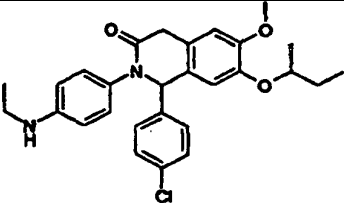
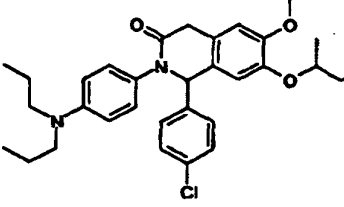
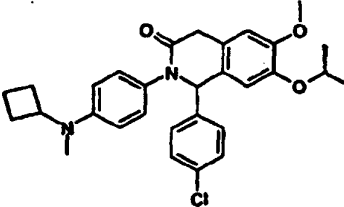
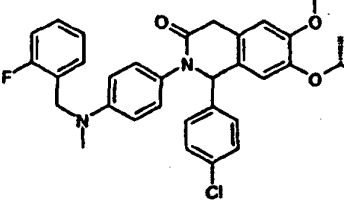
Ejemplo 54.

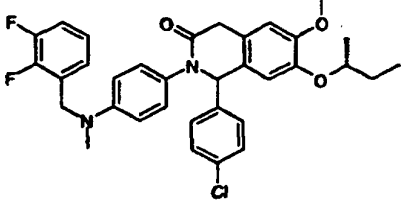
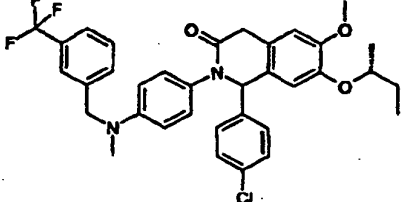
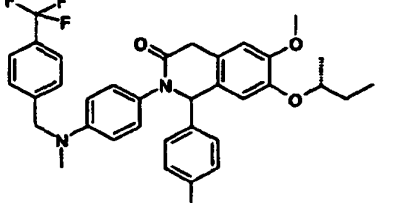
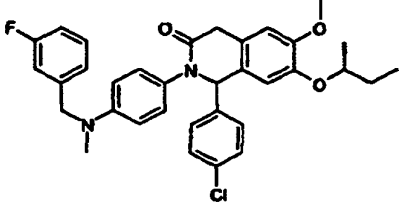
10 Se obtuvieron los compuestos 54aa a 54ce a partir del producto intermedio 42.3 (o análogos preparados de manera similar), el ejemplo 47 (o análogos preparados de manera similar), el ejemplo 51 (o análogos preparados de manera similar) o el ejemplo 52 (o análogos preparados de manera similar), de manera análoga al producto intermedio 44.1, ejemplo 42, 46, 48, 49, 50, 52 ó 53.

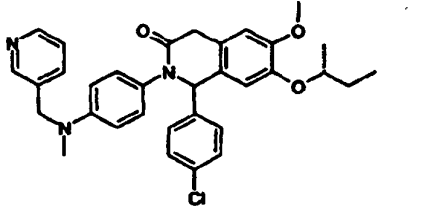
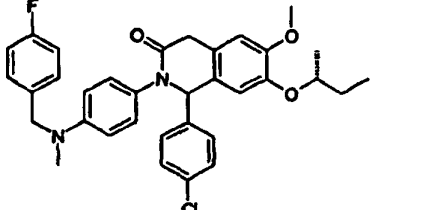
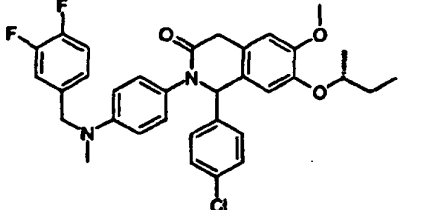
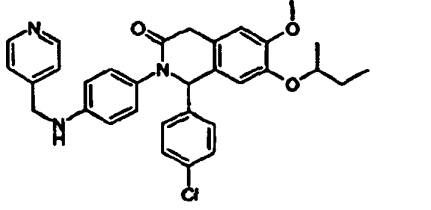
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54aa		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dietilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,01$; CL-EM: m/z 507,1 [M+H] ⁺ .
54ab		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopentilmetil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,52$; CL-EM: m/z 547,6 [M+H] ⁺ .
54ac		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(isopropilmetil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,02$; CL-EM: m/z 507,5 [M+H] ⁺ .

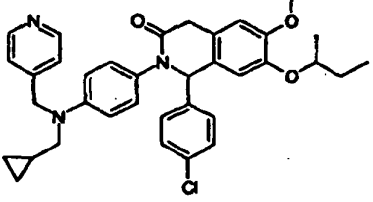
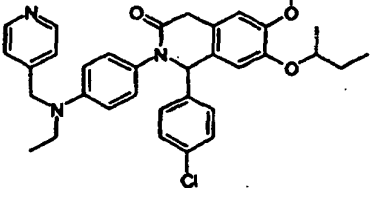
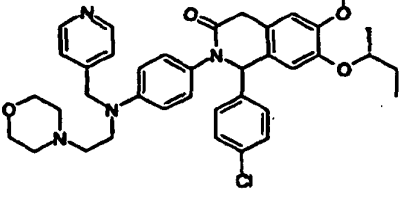
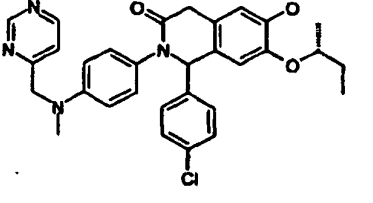
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54ad		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclo-pentil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,11$; CL-EM: m/z 533,5 [M+H]⁺.</p>
54ae		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclo-hexil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,22$; CL-EM: m/z 547,5 [M+H]⁺.</p>
54af		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-2-[4-(sec-butil-metil-amino)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,19$; CL-EM: m/z 521,5 [M+H]⁺.</p>
54ag		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclo-propilmetil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,12$; CL-EM: m/z 519,4 [M+H]⁺.</p>

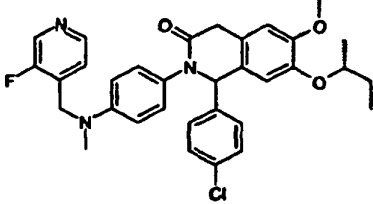
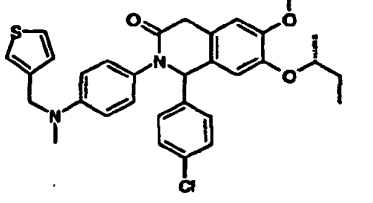
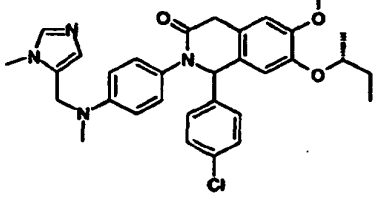
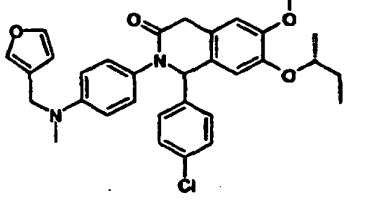
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54ah		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclohexilmetilmetil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,85$; CL-EM: m/z 561,4 [M+H]⁺.</p>
54ai		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(isobutilmetilmetil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,57$; CL-EM: m/z 521,4 [M+H]⁺.</p>
54aj		<p>2-[4-(Bencilmetilmetil-amino)-fenil]-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,81$; CL-EM: m/z 555,4 [M+H]⁺.</p>
54ak		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(etilmetilmetil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,01$; CL-EM: m/z 493,4 [M+H]⁺.</p>

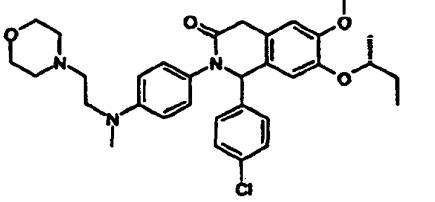
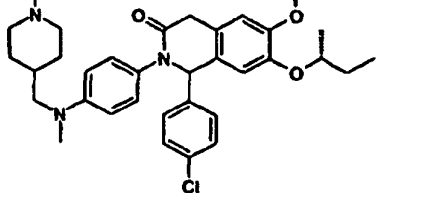
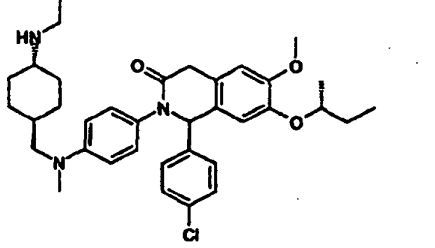
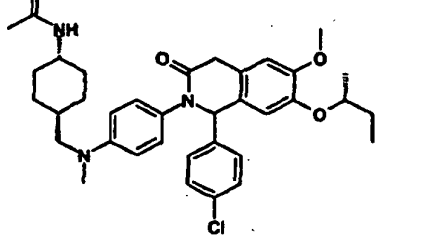
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54al		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-etilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,99$; CL-EM: m/z 479,6 [M+H]⁺.</p>
54am		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dipropilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,28$; CL-EM: m/z 535,6 [M+H]⁺.</p>
54an		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclobutil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,08$; CL-EM: m/z 519,4 [M+H]⁺.</p>
54ao		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(2-fluorobencil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,99$; CL-EM: m/z 573,2 [M+H]⁺.</p>

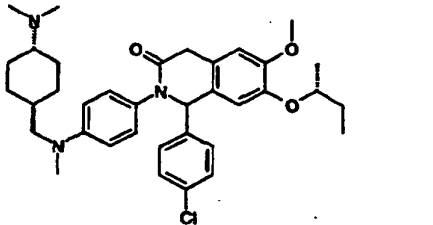
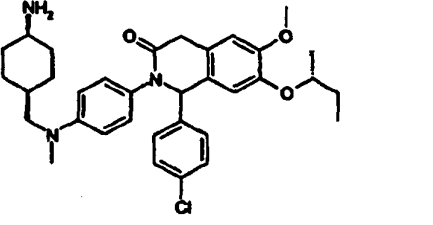
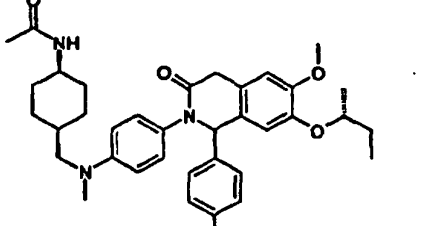
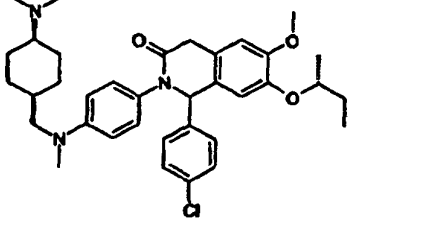
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54ap		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(2,3-difluoro-bencil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,13$; CL-EM: m/z 591,2 [M+H]⁺.</p>
54aq		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(3-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,21$; CL-EM: m/z 623,2 [M+H]⁺.</p>
54ar		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,23$; CL-EM: m/z 623,2 [M+H]⁺.</p>
54as		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(3-fluorobencil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,00$; CL-EM: m/z 573,2 [M+H]⁺.</p>

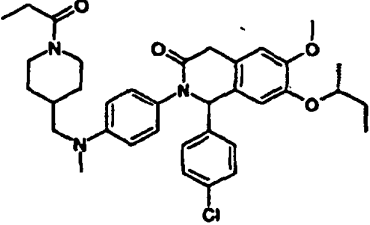
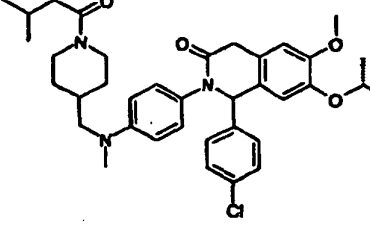
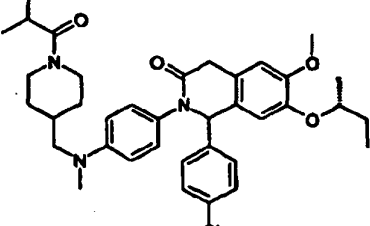
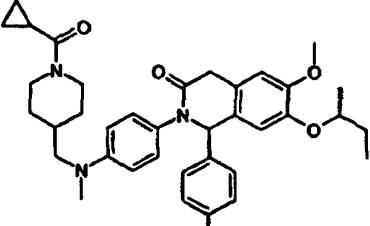
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54at		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piridin-3-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,05$; CL-EM: m/z 556,2 [M+H]⁺.</p>
54au		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(4-fluorobencil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,84$; CL-EM: m/z 573,2 [M+H]⁺.</p>
54av		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(3,4-difluorobencil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,06$; CL-EM: m/z 591,2 [M+H]⁺.</p>
54aw		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,97$; CL-EM: m/z 542,5 [M+H]⁺.</p>

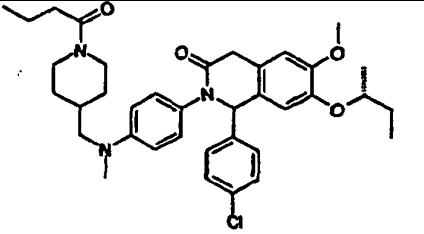
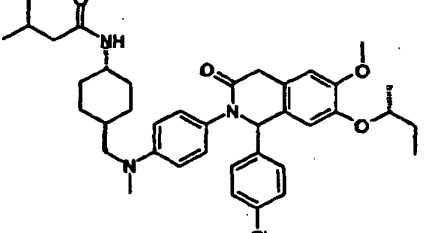
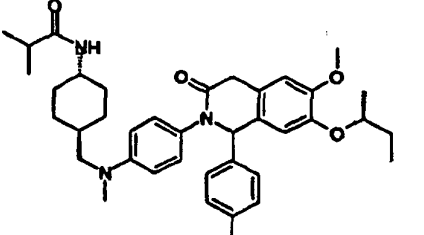
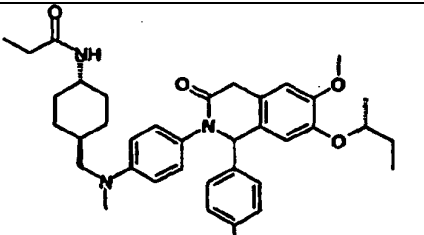
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54ax		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopropilmetil-piridin-4-ilmetil-amino)fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,23$; CL-EM: m/z 596,5 [M+H]⁺.</p>
54ay		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(etilpiridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,13$; CL-EM: m/z 570,3 [M+H]⁺.</p>
54az		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-[(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-4-ilmetil-amino]-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,72$; CL-EM: m/z 655,4 [M+H]⁺.</p>
54ba		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,48$; CL-EM: m/z 557,1 [M+H]⁺.</p>

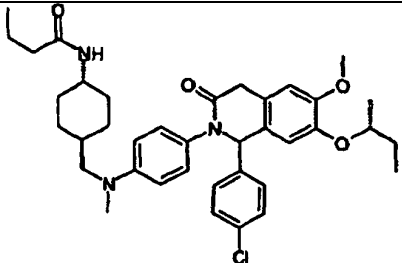
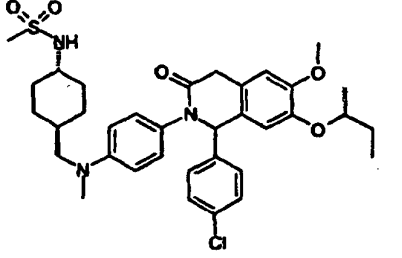
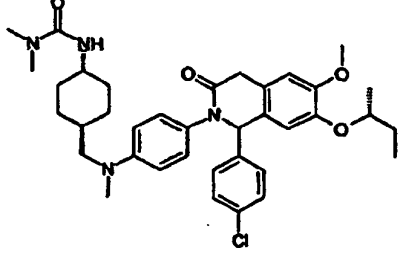
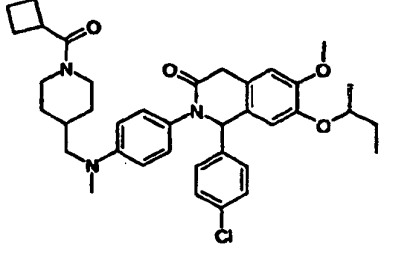
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54bb		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,40$; CL-EM: m/z 574,2 [M+H]⁺.</p>
54bc		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-tiofen-3-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,58$; CL-EM: m/z 561,2 [M+H]⁺.</p>
54bd		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,04$; CL-EM: m/z 559,2 [M+H]⁺.</p>
54be		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(furan-3-ilmetil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,40$; CL-EM: m/z 545,2 [M+H]⁺.</p>

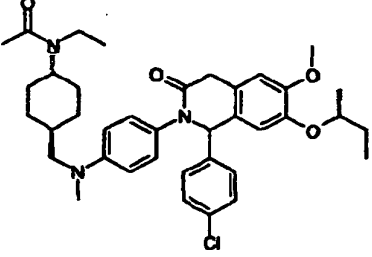
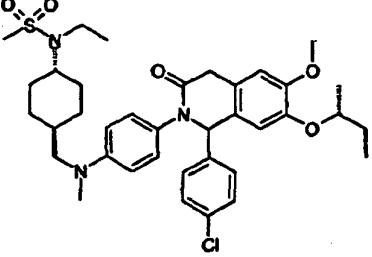
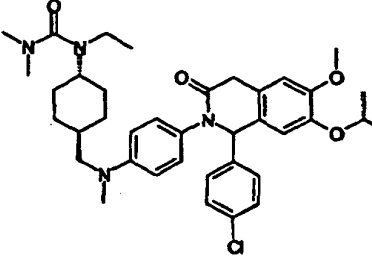
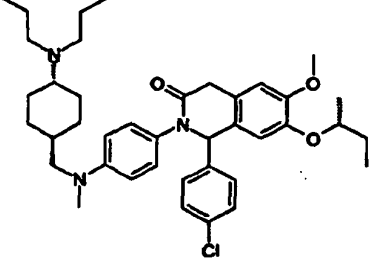
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54bf		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,03$; CL-EM: m/z 578,3 [M+H]⁺.</p>
54bg		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il-metil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,04$; CL-EM: m/z 576,3 [M+H]⁺.</p>
54bh		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(4-propilamino-trans-ciclohexil-metil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,03$; CL-EM: m/z 618,5 [M+H]⁺.</p>
54bi ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino]-metil-trans-ciclohexil}-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,13$; CL-EM: m/z 618,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54bj		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(4-dimetilamino-trans-ciclohexilmetil)-metilamino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,98$; CL-EM: m/z 604,3 [M+H]⁺.</p>
54bk		<p>2-{4-[(Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-metilamino]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,91$; CL-EM: m/z 576,3 [M+H]⁺.</p>
54bl ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,15$; CL-EM: m/z 618,3 [M+H]⁺.</p>
54bm		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(4-dimetilamino-trans-ciclohexilmetil)-metilamino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,89$; CL-EM: m/z 604,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54bn		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-[metil-(1-propionil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,41$; CL-EM: m/z 618,3 [M+H]⁺.</p>
54bo		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-{metil[1-(3-metil-butiril)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,66$; CL-EM: m/z 646,5 [M+H]⁺.</p>
54bp		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(1-isobutiril-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,54$; CL-EM: m/z 632,5 [M+H]⁺.</p>
54bq		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,47$; CL-EM: m/z 630,4 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54br		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-2-{4-[(1-butiril-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,54$; CL-EM: m/z 632,4 [M+H]⁺.</p>
54bs ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-3-metil-butiramida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,45$; CL-EM: m/z 660,5 [M+H]⁺.</p>
54bt ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-isobutiramida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,36$; CL-EM: m/z 646,4 [M+H]⁺.</p>
54bu ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-propionamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,25$; CL-EM: m/z 632,4 [M+H]⁺.</p>

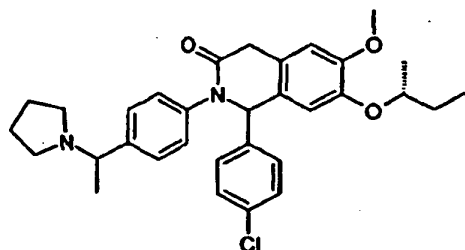
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54bv ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-{7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino]-metil-trans-ciclohexil}-butiramida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,35$; CL-EM: m/z 646,4 [M+H]⁺.</p>
54bw ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-{7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino]-metil-trans-ciclohexil}-metanosulfonamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,33$; CL-EM: m/z 654,3 [M+H]⁺.</p>
54bx ⁽¹⁾		<p>3-{4-[(4-{7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino]-metil-trans-ciclohexil}-1,1-dimetil-urea.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,20$; CL-EM: m/z 647,4 [M+H]⁺.</p>
54by		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,61$; CL-EM: m/z 644,5 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54bz ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-N-etil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,42$; CL-EM: m/z 646,4 [M+H]⁺.</p>
54ca ⁽¹⁾		<p>N-{4-[(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-N-etil-metanosulfonamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,62$; CL-EM: m/z 682,4 [M+H]⁺.</p>
54cb ⁽¹⁾		<p>1-{4-[(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-1-etil-3,3-dimetil-urea.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,58$; CL-EM: m/z 675,5 [M+H]⁺.</p>
54cc		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dipropilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,26$; CL-EM: m/z 659,5 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
54cd		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{{trans-4-(isobutil-metil-amino)-ciclohexilmetil]-metilamino)-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,13$; CL-EM: m/z 646,4 [M+H] ⁺ .
54ce		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{{trans-4-(isopropil-metil-amino)-ciclohexilmetil]-metilamino)-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 2,05$; CL-EM: m/z 632,4 [M+H] ⁺ .

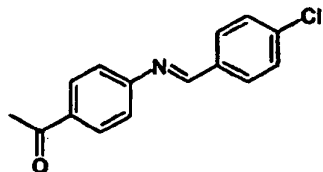
(1) Se obtuvieron los compuesto del título a partir de la amina correspondiente de manera análoga al ejemplo 48, 49 ó 50 usando diversos cloruros de acilo, cloruros de sulfonilo o cloruros de carbamoilo.

5 **Ejemplo 55:** 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. (Método A)



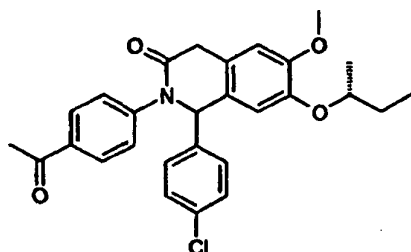
10 A una disolución del producto intermedio 55.2 (35 mg, 0,073 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,017 ml, 0,29 mmol), pirrolidina (0,018 ml, 0,22 mmol) y NaBH₃CN (13,8 mg, 0,22 mmol) a TA. Se agitó la
 15 mezcla de reacción a TA durante 2 h, entonces se añadieron Na₂CO₃ 2 M en agua y DCM. Se separaron las dos fases, se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (2x) y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (24,1 mg, 0,037 mmol, 51%). HPLC: $t_{Ret} = 2,01$ min; CL-EM: m/z 533,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,89 - 1,00 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,14 - 1,25 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,50 - 1,71 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 3H), 1,86 - 2,00 (m, 1H), 2,01 - 2,28 (m, 3H), 2,92 - 3,17 (m, 2H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,73 - 3,82 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,06 (d, J = 20,5, 1 H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 4,34 - 4,44 (m, 1 H), 6,06 (s, 1H), 6,78 - 6,83 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 4H), 7,46 - 7,52 (m, 2H).

Producto intermedio 55.1: 1-(4-{[1-(4-Cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino}-fenil)-etanona.



5 Se obtuvo el compuesto del título (460 mg, 1,80 mmol, 49%) como un sólido amarillo claro a partir de 1-(4-amino-fenil)-etanona (500 mg, 3,7 mmol) y 4-cloro-benzaldehído (520 mg, 3,7 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 2,64 (s, 3H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,85 - 7,92 (m, 2H), 8,00 - 8,06 (m, 2H), 8,43 (s, 1 H).

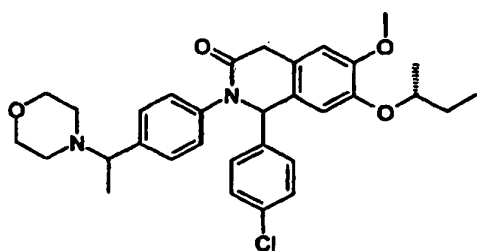
Producto intermedio 55.2: 2-(4-Acetil-fenil)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



10 Se obtuvo el compuesto del título (286 mg, 0,60 mmol, 62%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 55.1 (248 mg, 0,96 mmol) y el producto intermedio 1.3 (247 mg, 0,96 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa (C_{18} ; elución en gradiente, agua que contiene TFA al 0,5% / MeCN 95:5 \rightarrow 3:7). HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,63$ min; CL-EM: m/z 478,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,85 - 0,95 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,13 - 1,23 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,46 - 1,69 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,66 (d, $J = 19,8$, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,90 (dd, $J = 19,8$, 3,9, 1H), 4,20 - 4,31 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 3,4$, 1 H), 6,88 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 7,1$, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 6H), 7,91 - 7,97 (m, 2H).

15

Ejemplo 56: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(1-morfolin-4-il-etil)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. (Método B)

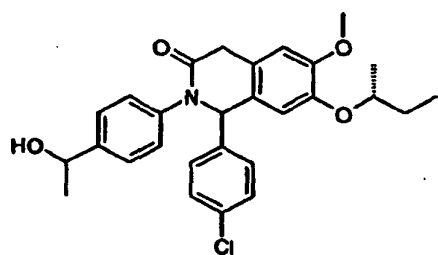


20 A una disolución del producto intermedio 55.2 (30 mg, 0,063 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente morfolina (0,016 ml, 0,188 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,056 ml, 0,188 mmol) a TA. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo, se agitó durante 14 h y se enfrió hasta TA. Se añadieron MeOH (0,2 ml) seguido por NaBH_4 (2,4 mg, 0,063 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se añadieron Celite y agua, se agitó vigorosamente la mezcla heterogénea durante 15 min, se filtró y se lavó la torta de filtro con AcOEt. Se lavó el filtrado con una disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 19,8 mg, 0,038 mmol, 48%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,91$ min; CL-EM: m/z 549,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): 0,89 1,00 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,14 - 1,26 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,50 - 1,73 (m, 2H), 1,76 (t, $J = 6,4$, 3H), 2,93 - 3,20 (m, 3H), 3,60 - 3,84 (m, 3H), 3,79 (d, $J = 20,3$, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,94 - 4,16 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 20,5$, 1 H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 4,43 - 4,52 (m, 1H), 6,06 (s. a., 1H), 6,78 - 6,83 (m, 1 H), 6,90 (s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 4H), 7,48 - 7,55 (m, 2H).

25

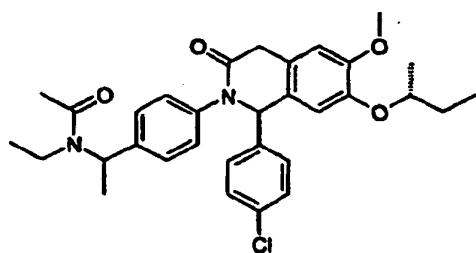
30

Ejemplo 57: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



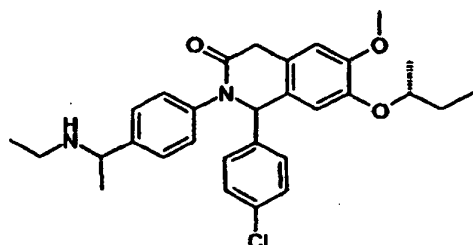
5 A una disolución del producto intermedio 55.2 (25 mg, 0,052 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió NaBH₄ (4 mg, 0,11 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo resultante en DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 0,021 mmol, 39%). HPLC: $t_{Ret} = 2,42$ min; CL-EM: m/z 480,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,84 - 0,93 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,11-1,21 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,28 (d, *J* = 6,6, 3H), 1,45 - 1,67 (m, 2H), 3,59 (d, *J* = 19,7, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,89 (dd, *J* = 19,6, 3,6, 1H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 4,64 - 4,70 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 4,3, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,8, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,33 - 7,38 (m, 4H).

Ejemplo 58: N-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-etil-acetamida.



15 A una disolución de producto intermedio 58.1 (272 mg, 0,54 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron sucesivamente piridina (0,22 ml, 2,68 mmol) y anhídrido acético (0,061 ml, 0,64 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, se diluyó en AcOEt y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / MeOH 9:1] 95:5 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título (215 mg, 0,39 mmol, 73%) como una resina amarilla. CCF: R_F = 0,31 (DCM / MeOH 95:5); HPLC: $t_{Ret} = 2,54$ min; CL-EM: m/z 549,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,74 - 0,96 (m, 6H), 1,10 - 1,23 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,38 - 1,71 (m, 5H), 2,02 - 2,14 (m, 3H), 2,82 - 3,26 (m, 2H), 3,58 - 3,67 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,85 - 3,95 (m, 1 H), 4,17 - 4,30 (m, 1 H), 5,04 - 5,74 (m, 1H, mezcla de diastereoisómeros), 6,07 - 6,15 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,02 - 7,08 (m, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 4H).

25 Producto intermedio 58.1: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-etilamino-etil)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

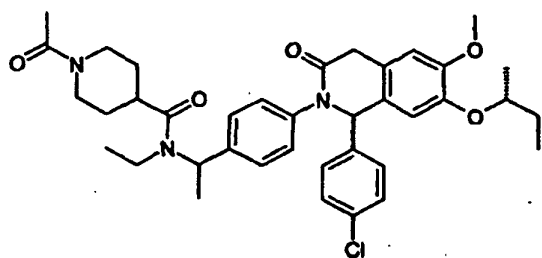


30 A una disolución del producto intermedio 55.2 (500 mg, 1,05 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadieron sucesivamente Ti(OiPr)₄ (0,929 ml, 3,14 mmol) y etilamina (disolución 2 M en THF, 2,62 ml, 5,23 mmol) a TA. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h, entonces se enfrió hasta TA. Se añadió NaBH₃CN (197 mg, 3,14 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h. Se añadieron Celite y agua, se agitó vigorosamente la mezcla heterogénea durante 15 min, se filtró y se lavó la torta de filtro con AcOEt. Se lavó el filtrado con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 100% de TBME que

contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH) para proporcionar el compuesto del título (272 mg, 0,54 mmol, 51%) como una espuma amarilla. HPLC: $t_{Ret} = 1,95$ min; CL-EM: m/z 507,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,83 - 0,98 (m, 6H), 1,12 - 1,22 (m, 3H), 1,45 - 1,68 (m, 3H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,20 - 2,38 (m, 3H), 3,54 - 3,67 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 4,17- 4,30 (m, 1H), 6,05 - 6,11 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,05- 7,13 (m, 3H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,35 (s, 4H).

5

Ejemplo 59: (1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etil-amida del ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico



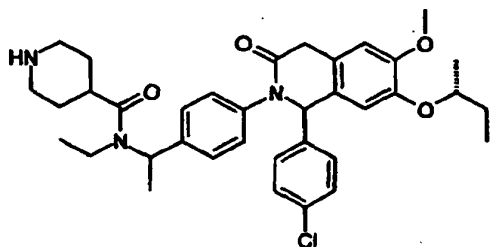
A una disolución del producto intermedio 58.1 (25 mg, 0,049 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (16,9 mg, 0,099 mmol), NMM (0,016 ml, 0,148 mmol) y HATU (28,1 mg, 0,074 mmol) a TA. Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó durante 24 h, entonces se enfrió hasta TA, se diluyó con AcOEt y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (8,6 mg, 0,013 mmol, 26%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 2,47$ min; CL-EM: m/z 660,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,87 - 1,07 (m, 6H), 1,11 - 1,27 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,48 - 1,87 (m, 9H), 2,10 - 2,15 (m, 3H), 2,60 - 2,79 (m, 1H), 2,83 - 2,97 (m, 1H), 2,98 - 3,27 (m, 2H), 3,71 - 3,82 (m, 1 H), 3,86 (s, 3H), 3,89 - 4,11 (m, 2H), 4,16 - 4,30 (m, 1H), 4,48 - 4,66 (m, 1 H), 5,30 - 5,45 (m, 1H), 5,80 - 5,93 (m, 1H), 5,97- 6,08 (m, 1H), 6,79 (d, J = 3,4, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10 - 7,22 (m, 4H), 7,26 - 7,37 (m, 4H).

10

15

20

Ejemplo 60: (1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etil-amida del ácido piperidin-4-carboxílico

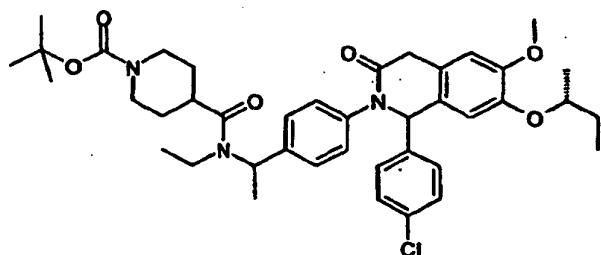


A una disolución del producto intermedio 60.1 (13,7 mg, 0,019 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,058 ml, 0,76 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, entonces se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 8,2 mg, 0,011 mmol, 58%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 2,01$ min; CL-EM: m/z 618,7 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,84 - 1,04 (m, 6H), 1,10 - 1,25 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,45 - 1,76 (m, 5H), 1,83 - 2,07 (m, 4H), 2,89 - 3,54 (m, 5H), 3,69 - 3,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,99 - 4,11 (m, 1H), 4,15 - 4,31 (m, 1H), 5,27 - 5,41 (m, 1H), 5,77 - 5,90 (m, 1H), 5,95 - 6,05 (m, 1H), 6,72 - 6,82 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,08 - 7,41 (m, 8H).

25

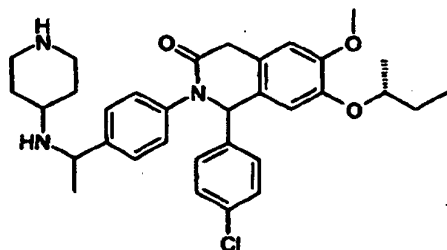
30

Producto intermedio 60.1: Éster terc-butílico del ácido 4-[(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etil-carbamoyl]-piperidin-1-carboxílico.



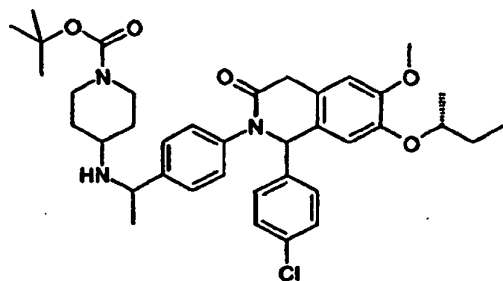
Se obtuvo el compuesto del título (15 mg, 0,02 mmol, 40%) como un sólido incoloro a partir del producto intermedio 58.1 (25 mg, 0,049 mmol) y éster mono-terc-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (22,6 mg, 0,099 mmol) de manera análoga al ejemplo 59. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 3,07$ min; CL-EM: m/z 718,8 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 0,86 - 1,06 (m, 6H), 1,11 - 1,27 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,48 (s, 9H), 1,51 - 1,78 (m, 9H), 2,70 - 3,26 (m, 4H), 3,71 - 3,81 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,98 - 4,31 (m, 4H), 5,28 - 5,42 (m, 1H), 5,80 - 5,91 (m, 1H), 5,96 - 6,06 (m, 1H), 6,77 - 6,80 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,09 - 7,21 (m, 4H), 7,26 - 7,36 (m, 4H).

Ejemplo 61: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[1-(piperidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



A una disolución del producto intermedio 61.1 (20 mg, 0,030 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió TFA (0,023 ml, 0,300 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min, entonces se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 7 mg, 0,01 mmol, 34%) como un sólido amarillo. HPLC: $t_{Ret} = 1,69$ min; CL-EM: m/z 562,3 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 0,89 - 1,00 (2t, $J = 7,5$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,14 - 1,26 (2d, $J = 6,1$, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,49 - 1,78 (m, 5H), 1,79 - 1,99 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 1H), 2,34 - 2,47 (m, 1H), 2,92 - 3,10 (m, 2H), 3,24 - 3,35 (m, 2H), 3,45 - 3,61 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 20,3$, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,09 (d, $J = 20,8$, 1H), 4,18 - 4,30 (m, 1H), 4,56 - 4,66 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,79 - 6,83 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 4H), 7,49 - 7,56 (m, 2H).

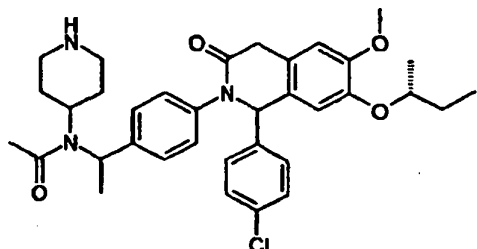
Producto intermedio 61.1: Éster terc-butílico del ácido 4-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-4-(cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etilamino)-piperidin-1-carboxílico.



A una disolución del producto intermedio 55.2 (136 mg, 0,285 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron sucesivamente 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (171 mg, 0,854 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (0,253 ml, 0,854 mmol) a TA. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo, se agitó durante 14 h y se enfrió hasta TA. Se añadieron MeOH (0,2 ml) seguido por $NaBH_4$ (10,76 mg, 0,285 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se añadieron Celite y agua, se agitó vigorosamente la mezcla heterogénea durante 15 min, se filtró y se lavó la torta de filtro con AcOEt. Se lavó el filtrado con disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO_2 ; elución en gradiente, DCM / [DCM / MeOH 9:1] 95:5 \rightarrow 2:8) para proporcionar el compuesto del título (162 mg, 0,245 mmol, 86%) como una espuma amarilla. CCF: $R_F = 0,31$ (DCM / MeOH 95:5); HPLC: $t_{Ret} =$

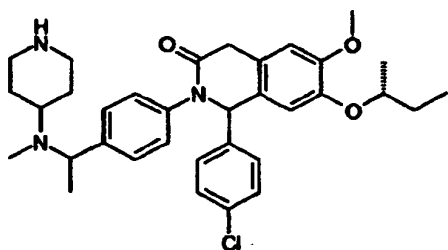
2,20 min; CL-EM: m/z 662,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,84 - 0,95 (2t, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 0,98 - 1,28 (m, 7H), 1,32-1,44 (m, 9H), 1,45 - 1,72 (m, 3H), 1,74 -1,85 (m, 1H), 1,89 - 2,04 (m, 1H), 2,24 - 2,37 (m, 1H), 2,57 - 2,80 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 19,6, 1H), 3,68 - 3,92 (m, 7H), 4,18 - 4,31 (m, 1H), 6,07 - 6,14 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,05 - 7,14 (m, 3H), 7,27 - 7,40 (m, 6H).

- 5 **Ejemplo 62:** N-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-piperidin-4-il-acetamida.



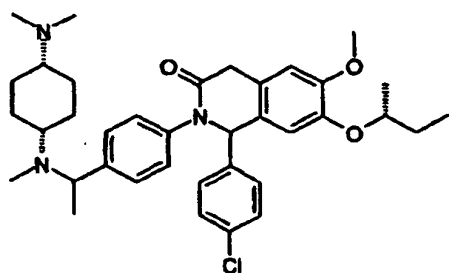
- 10 A una disolución del producto intermedio 61.1 (20 mg, 0,030 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente cloruro de acetilo (0,003 ml, 0,045 mmol) y Et₃N (0,013 ml, 0,090 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo resultante en DCM (0,5 ml), entonces se añadió TFA (0,023 ml, 0,300 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min, entonces se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 11,6 mg, 0,016 mmol, 54%) como un sólido incoloro. HPLC: $\lambda_{Ret} = 1,93$ min; CL-EM: m/z 604,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,85 - 0,96 (m, 3H), 1,12 - 1,24 (m, 4H), 1,49 -1,68 (m, 5H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 2,78 - 3,02 (m, 4H), 3,13 - 3,22 (m, 1H), 3,25 - 3,33 (m, 1H), 3,33 - 3,46 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 19,7, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,81 - 3,90 (m, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 4,93 - 5,02 (m, 1H), 6,02 (s. a., 1H), 6,84 (s, 1H), 6,86 - 6,89 (m, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,25 - 7,34 (m, 4H).

- 20 **Ejemplo 63:** 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[1-(metil-piperidin-4-il-amino)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



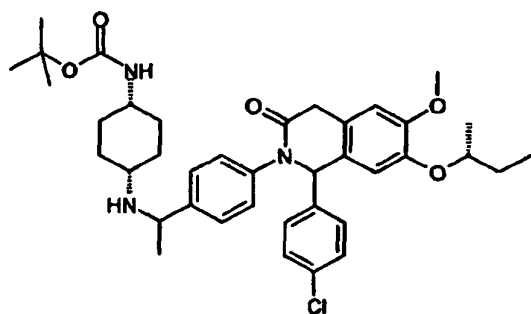
- 25 A una disolución del producto intermedio 61.1 (25 mg, 0,038 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,006 ml, 0,113 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,008 ml, 0,113 mmol) y NaBH(OAc)₃ (24,0 mg, 0,113 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió la espuma amarilla resultante en DCM (0,5 ml) y se añadió TFA (0,059 ml, 0,760 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 min, entonces se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 22 mg, 0,038 mmol, cuant.) como un sólido incoloro. HPLC: $\lambda_{Ret} = 1,66$ min; CL-EM: m/z 576,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,85 - 0,96 (m, 3H), 1,12-1,30 (m, 4H), 1,47 - 1,69 (m, 5H), 1,71 - 1,83 (m, 1H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 2,04 - 2,18 (m, 1H), 2,24 - 2,36 (m, 1H), 2,36 - 2,46 (m, 2H), 2,60 - 2,71 (m, 2H), 2,71 - 2,86 (m, 1H), 2,88 - 3,06 (m, 1 H), 3,06 - 3,17 (m, 1H), 3,64 (d, *J* = 20,1, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,83 - 3,98 (m, 1 H), 4,19 - 4,32 (m, 1H), 4,61 - 4,87 (m, 1H), 6,12 - 6,23 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,03 - 7,13 (m, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 6H), 7,51 - 7,63 (m, 2H).

- 35 **Ejemplo 64:** 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{1-[(cis-4-dimetilamino-ciclohexil)-metil-amino]-etil}-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



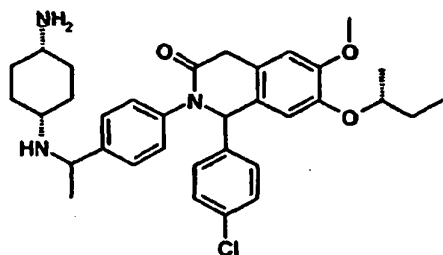
Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 17,4 mg, 0,024 mmol, 54%) como un sólido incoloro mediante la metilación del producto intermedio 64.2 (sal de TFA, 30 mg, 0,043 mmol) con formaldehído (al 37% en agua, 0,013 ml, 0,17 mmol) de manera análoga al ejemplo 63. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 1,71$ min; CL-EM: m/z 618,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,87 - 1,01 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,12 - 1,27 (m, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,46 - 2,44 (m, 13H), 2,57 - 2,73 (m, 1H), 2,86 - 2,94 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 3,80 (d, J = 20,1, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,08 (d, J = 20,5, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,68 - 4,82 (m, 1H), 6,05 - 6,10 (m, 1H), 6,77 - 6,82 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19 - 7,36 (m, 6H), 7,51 - 7,59 (m, 2H).

10 Producto intermedio 64.1: Éster terc-butílico del ácido [4-(1-(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etilamino)-cis-ciclohexil]-carbámico.



Se obtuvo el compuesto del título (137 mg, 0,20 mmol, 97%) como una resina amarilla a partir del producto intermedio 55.2 (100 mg, 0,21 mmol) y éster terc-butílico del ácido (4-amino-ciclohexil)-carbámico (135 mg, 0,63 mmol) de manera análoga al producto intermedio 61.1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 100% de TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH). CCF: R_F = 0,16 (heptano / DCM / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,20$ min; CL-EM: m/z 676,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,82 - 0,92 (m, 3H), 1,13-1,22 (m, 3H), 1,31 - 1,70 (m, 22H), 2,28 - 2,37 (m, 1H), 3,22 - 3,31 (m, 1H), 3,60 (d, J = 19,8, 1H), 3,71 - 3,80 (m, 4H), 3,85 (dd, J = 19,7, 3,3, 1H), 4,19 - 4,31 (m, 1H), 6,07 - 6,12 (m, 1H), 6,55 - 6,62 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 3H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 4H).

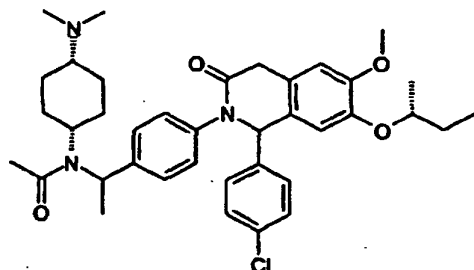
Producto intermedio 64.2: 2-[4-[1-(cis-4-Amino-ciclohexilamino)-etil]-fenil]-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 50 mg, 0,072 mmol, 49%) como un sólido incoloro mediante la escisión de la protección con Boc del producto intermedio 64.1 (100 mg, 0,15 mmol) de manera análoga al ejemplo 61. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 1,68$ min; CL-EM: m/z 576,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,89 -1,00 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,14 - 1,25 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,48 - 1,75 (m, 5H), 1,76 - 2,06 (m, 8H), 2,98 - 3,09 (m, 1H), 3,38 - 3,47 (m, 1H), 3,79 (d, J = 20,5, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (d, J = 20,5, 1H), 4,17 - 4,29

(m, 1H), 4,55 - 4,64 (m, 1 H), 6,06 (s. a., 1 H), 6,77 - 6,81 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 4H), 7,49 - 7,55 (m, 2H).

Ejemplo 65: N-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-(cis-4-dimetilamino-ciclohexil)-acetamida.



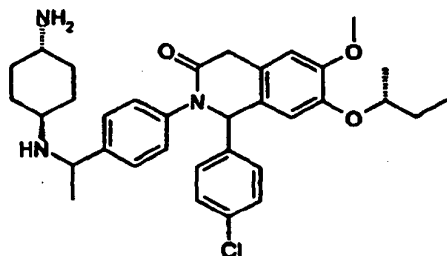
5

A una disolución del producto intermedio 64.1 (35 mg, 0,052 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente cloruro de acetilo (0,006 ml, 0,078 mmol) y Et₃N (0,022 ml, 0,155 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió la espuma amarilla resultante en DCM (0,5 ml) y se añadió TFA (0,08 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h, entonces se evaporó hasta sequedad. Se disolvió la resina marrón resultante en DCM (0,7 ml) y se añadieron sucesivamente AcOH (0,009 ml, 0,155 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,012 ml, 0,155 mmol) y NaBH(OAc)₃ (32,9 mg, 0,155 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 16,8 mg, 0,022 mmol, 42%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,99$ min; CL-EM: m/z 646,5 [M+H]⁺.

10

15

Ejemplo 66: 2-{4-[1-(trans-4-Amino-ciclohexilamino)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



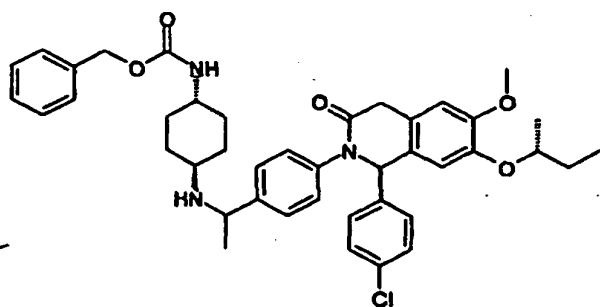
Se evacuó una disolución de producto intermedio 66.1 (40 mg, 0,056 mmol) en EtOH (1 ml) a vacío y se rellenó con argón (2x). Se añadieron formiato de amonio (5,3 mg, 0,084 mmol) y Pd/C (3,0 mg, 0,003 mmol) a TA y se agitó vigorosamente la suspensión durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre un lecho de Celite, se lavó el catalizador con DCM y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 12,6 mg, 0,018 mmol, 32%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,73$ min; CL-EM: m/z 576,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,88 - 1,01 (2t, J = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,13 - 1,27 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,33 - 1,78 (m, 9H), 2,09 - 2,23 (m, 3H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 2,90 - 3,03 (m, 1H), 3,07 - 3,18 (m, 1H), 3,79 (d, J = 20,3, 1 H), 3,86 (s, 3H), 4,09 (d, J = 20,3, 1 H), 4,18 - 4,31 (m, 1 H), 4,52 - 4,63 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,77 - 6,83 (m, 1H), 6,90 (s, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,35 (m, 4H), 7,48 - 7,55 (m, 2H).

20

25

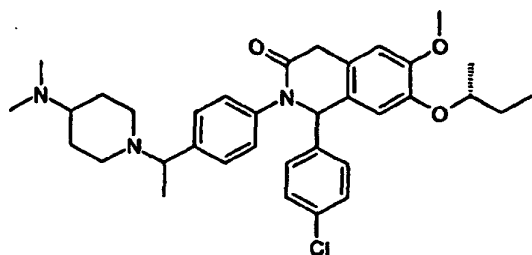
Producto intermedio 66.1: Éster bencílico del ácido [4-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etilamino)-trans-ciclohexil]-carbámico.

30



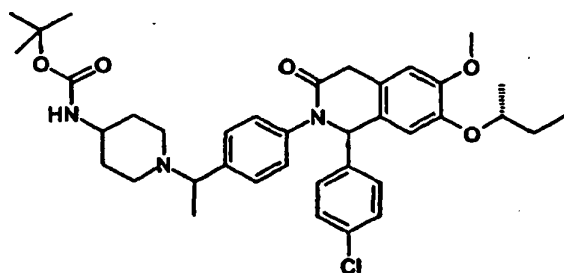
Se obtuvo el compuesto del título (232 mg, 0,29 mmol, 70%) como una resina amarilla a partir del producto intermedio 55.2 (200 mg, 0,42 mmol) y éster bencílico del ácido trans-(4-amino-ciclohexil)-carbámico (312 mg, 1,26 mmol) de manera análoga al producto intermedio 61.1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 100% de TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH). CCF: R_F = 0,10 (heptano / DCM / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 1:1:2); HPLC: ^At_{Ret} = 2,24 min; CL-EM: m/z 710,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,80 - 0,93 (m, 3H), 1,09 - 1,20 (m, 3H), 1,43 - 2,10 (m, 12H), 3,12 - 3,25 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 19,6, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,78 - 3,90 (m, 2H), 4,17- 4,32 (m, 1H), 4,95 - 5,01 (m, 2H), 6,10 (s. a., 1H), 6,86 (s, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 4H), 7,25 - 7,41 (m, 11H).

Ejemplo 67: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



A una disolución del producto intermedio 67.2 (20 mg, 0,030 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,005 ml, 0,089 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,007 ml, 0,089 mmol) y NaBH(OAc)₃ (18,81 mg, 0,089 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 7,5 mg, 0,011 mmol, 36%) como un sólido incoloro. HPLC: ^At_{Ret} = 1,70 min; CL-EM: m/z 590,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,89 - 1,01 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,14 - 1,26 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,49 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,80 (m, 3H), 1,96 - 2,17 (m, 2H), 2,28 - 2,45 (m, 2H), 2,84 - 3,07 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 3,38 - 3,48 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,79 (d, *J* = 20,3, 1H), 3,83 - 3,95 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (d, *J* = 20,3, 1H), 4,18 - 4,31 (m, 1 H), 4,48 - 4,59 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,79 - 6,85 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,50 - 7,58 (m, 2H).

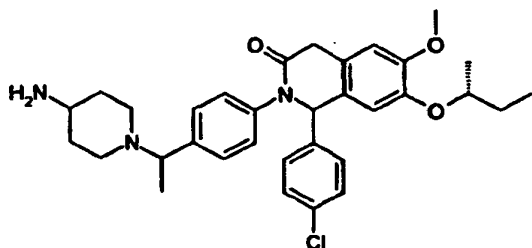
Producto intermedio 67.1: Éster terc-butílico del ácido [1-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-piperidin-4-il]-carbámico.



Se obtuvo el compuesto del título (230 mg, 0,35 mmol, 83%) como una resina amarilla a partir del producto intermedio 65.2 (200 mg, 0,42 mmol) y éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (251 mg, 1,26 mmol) de manera análoga al producto intermedio 61.1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que

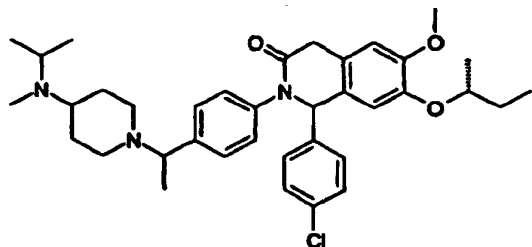
contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 100% de TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH). CCF: R_F = 0,29 (heptano / DCM / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 1:1:2); HPLC: $\hat{A}t_{Ret} = 2,15$ min; CL-EM: m/z 662,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,83 - 0,96 (m, 3H), 1,13 - 1,22 (m, 3H), 1,33 - 1,40 (m, 9H), 1,45 - 1,96 (m, 8H), 2,26 - 2,42 (m, 1 H), 2,57 - 2,67 (m, 1H), 2,81 - 3,00 (m, 2H), 3,06 - 3,20 (m, 1H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,84 (dd, *J* = 19,7, 3,8, 1H), 4,18 - 4,34 (m, 1H), 5,70 - 5,82 (m, 1H), 6,06 - 6,15 (m, 1H), 6,67 - 6,78 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,06 - 7,17 (m, 3H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 4H).

Producto intermedio 67.2: 2-{4-[1-(4-Amino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



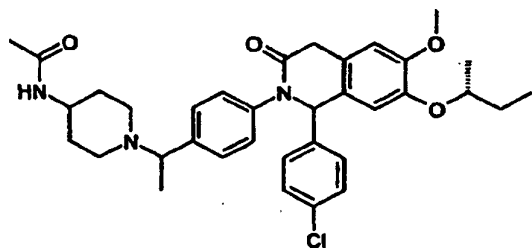
Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 25,3 mg, 0,037 mmol, 59%) como un sólido incoloro a partir del producto intermedio 67.1 (41,7 mg, 0,063 mmol) mediante tratamiento con TFA de manera análoga al ejemplo 61. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $\hat{A}t_{Ret} = 1,70$ min; CL-EM: m/z 562,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,88 -1,01 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,13 - 1,26 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,51 - 1,81 (m, 5H), 1,83 - 2,07 (m, 2H), 2,16 - 2,34 (m, 2H), 2,80 - 3,12 (m, 2H), 3,34 - 3,43 (m, 1H), 3,44 - 3,53 (m, 1H), 3,79 (d, *J* = 20,3, 1H), 3,79 - 3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,08 (d, *J* = 20,1, 1H), 4,18 - 4,30 (m, 1H), 4,43 - 4,59 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,77 - 6,84 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,35 (m, 4H), 7,48 - 7,57 (m, 2H).

Ejemplo 68: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{1-[4-(isopropil-metil-amino)-piperidin-1-il]-etil}-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



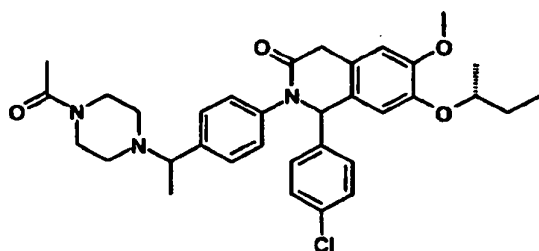
Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 15,3 mg, 0,021 mmol, 43%) a partir del producto intermedio 67.2 (27 mg, 0,048 mmol) tras dos aminaciones reductoras consecutivas con acetona y formaldehído respectivamente, de manera análoga al ejemplo 53. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $\hat{A}t_{Ret} = 1,71$ min; CL-EM: m/z 618,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,89 - 1,01 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,15 - 1,26 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,29 - 1,43 (m, 6H), 1,49 - 1,80 (m, 5H), 1,95 - 2,20 (m, 2H), 2,23 - 2,49 (m, 2H), 2,80 - 3,06 (m, 2H), 3,22 - 3,37 (m, 3H), 3,45 - 3,65 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 20,5, 1H), 3,78 - 3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (d, *J* = 20,1, 1 H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,39 - 4,55 (m, 1 H), 6,06 (s, 1H), 6,79 - 6,85 (m, 1 H), 6,90 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,49 - 7,58 (m, 2H).

Ejemplo 69: N-[1-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-piperidin-4-il]-acetamida.



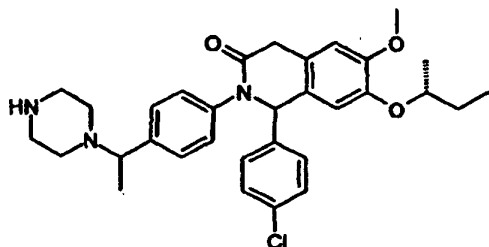
5 A una disolución del producto intermedio 67.2 (24 mg, 0,043 mmol) en MeCN (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente Et₃N (0,018 ml, 0,13 mmol) y cloruro de acetilo (0,005 ml, 0,064 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 3,2 mg, 0,004 mmol, 10%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,88$ min; CL-EM: m/z 604,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 70: 2-{4-[1-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



10 A una disolución del producto intermedio 70.1 (sal de TFA, 15,4 mg, 0,023 mmol) en MeCN (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente Et₃N (0,013 ml, 0,093 mmol) y cloruro de acetilo (0,003 ml, 0,035 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 7,6 mg, 0,011 mmol, 46%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,90$ min; CL-EM: m/z 590,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,88 - 1,02 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,12 - 1,27 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,48 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,83 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,81 - 3,40 (m, 8H), 3,79 (d, *J* = 20,3, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (d, *J* = 20,3, 1H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,78 - 6,83 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 4H), 7,48 - 7,54 (m, 2H).

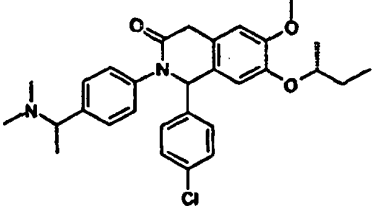
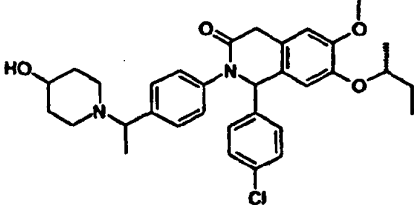
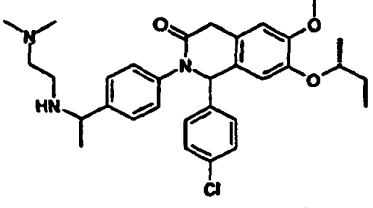
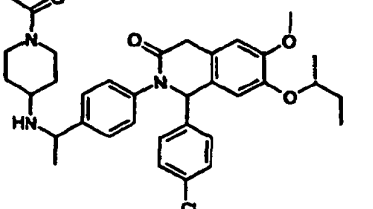
Producto intermedio 70.1: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(1-piperazin-1-il-etil)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

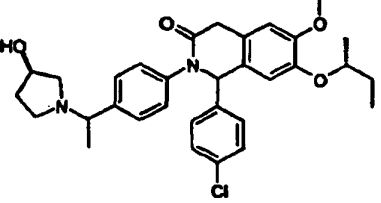
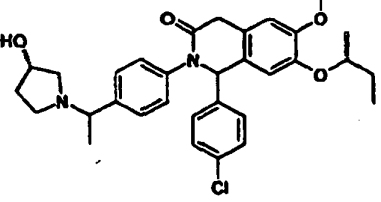
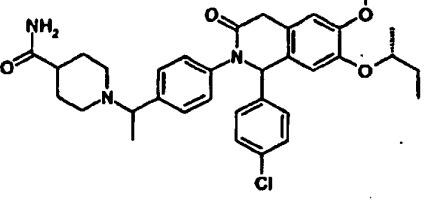
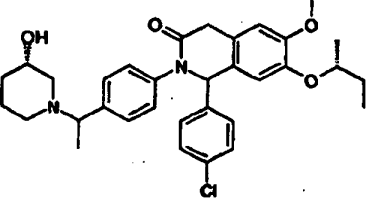
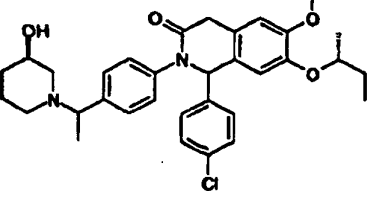


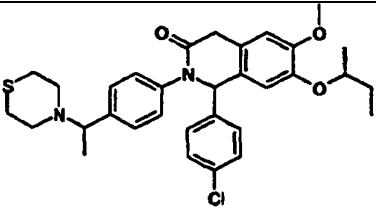
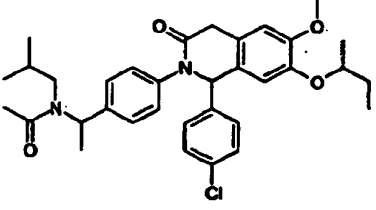
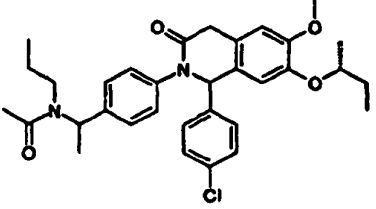
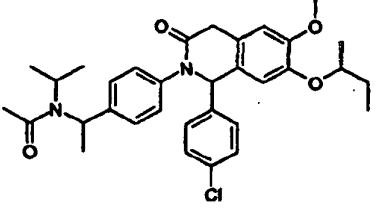
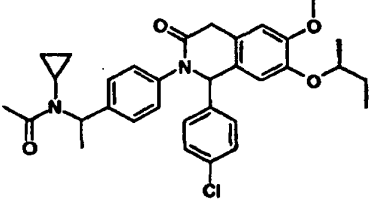
20 Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 18,9 mg, 0,029 mmol, 45%) como un sólido incoloro a partir del producto intermedio 55.2 (30 mg, 0,063 mmol) y éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (35,1 mg, 0,188 mmol) de manera análoga al ejemplo 61. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 1,71$ min; CL-EM: m/z 548,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,87 - 1,01 (2t, *J* = 7,5, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,13 - 1,27 (2d, *J* = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,46 - 1,54 (m, 3H), 1,54 - 1,78 (m, 2H), 2,79 - 3,06 (m, 4H), 3,24 - 3,38 (m, 4H), 3,76 (d, *J* = 20,3, 1H), 3,82 - 3,92 (m, 4H), 4,05 (d, *J* = 20,1, 1 H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 4H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,39 - 7,46 (m, 2H).

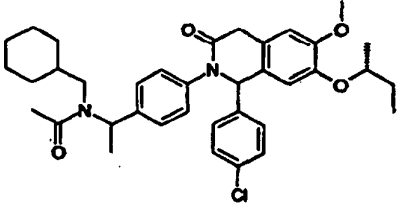
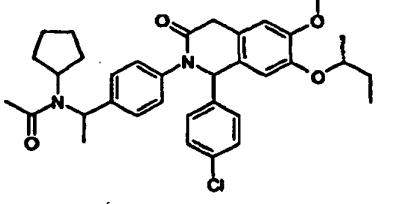
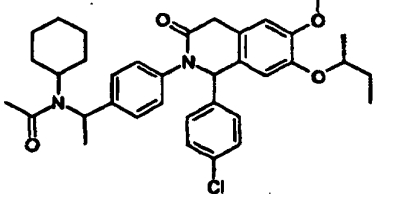
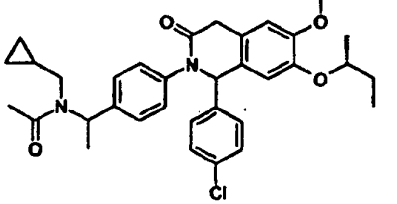
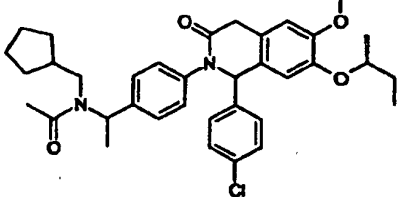
Ejemplo 71.

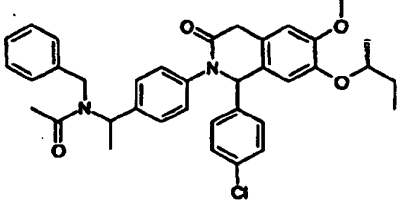
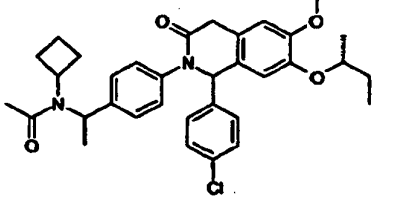
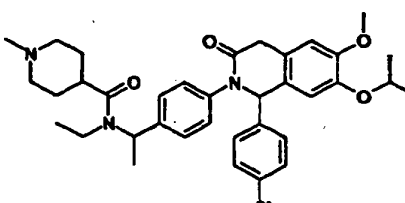
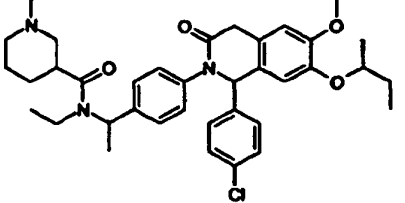
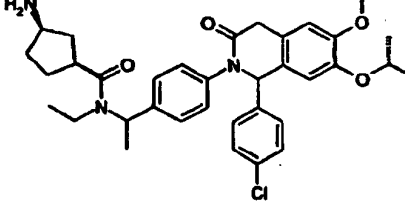
30 Se obtuvieron los compuestos 71aa a 71ca a partir del producto intermedio 55.2 (o análogos preparados de manera similar) o el producto intermedio 58.1 (o análogos preparados de manera similar) de manera análoga a los ejemplos 55 a 70.

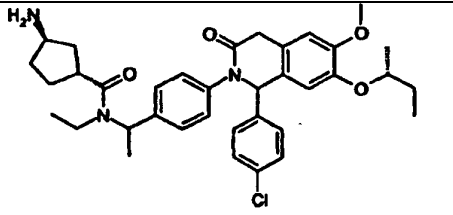
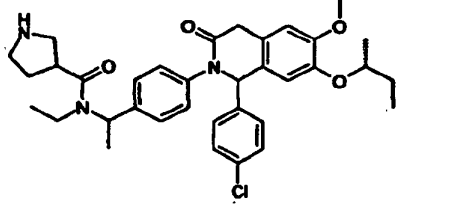
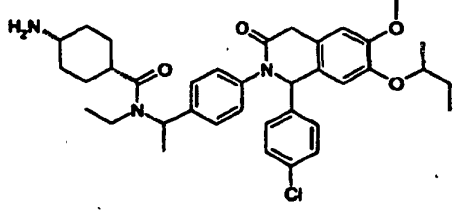
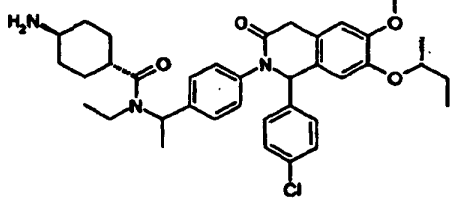
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71aa		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-dimetilamino-etil)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,97$; CL-EM: m/z 507,3 [M+H]⁺.</p>
71ab		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-[1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,88$; CL-EM: m/z 563,3 [M+H]⁺.</p>
71ac		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-[1-(2-dimetilamino-etilamino)-etil]-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,72$; CL-EM: m/z 550,5 [M+H]⁺.</p>
71ad		<p>2-[4-[1-(1-Acetil-piperidin-4-ilamino)-etil]-fenil]-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,88$; CL-EM: m/z 604,7 [M+H]⁺.</p>

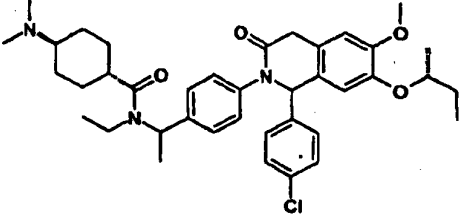
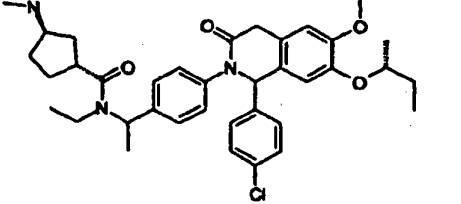
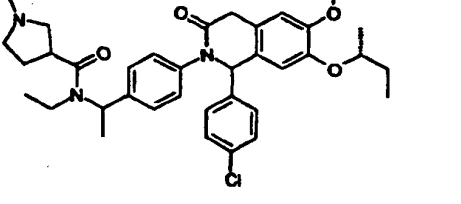
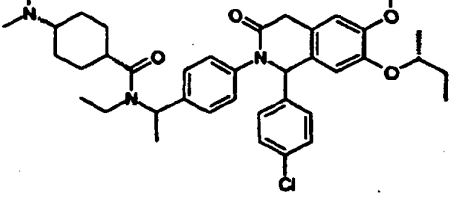
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71ae		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,88$; CL-EM: m/z 549,5 [M+H]⁺.</p>
71af		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,88$; CL-EM: m/z 549,4 [M+H]⁺.</p>
71ag		<p>Amida del ácido 1-(1-(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-piperidin-4-carboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,87$; CL-EM: m/z 590,4 [M+H]⁺.</p>
71ah		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,90$; CL-EM: m/z 563,4 [M+H]⁺.</p>
71ai		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,91$; CL-EM: m/z 563,3 [M+H]⁺.</p>

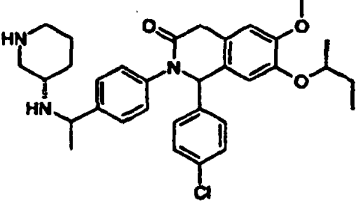
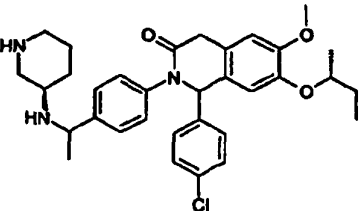
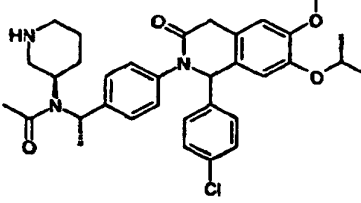
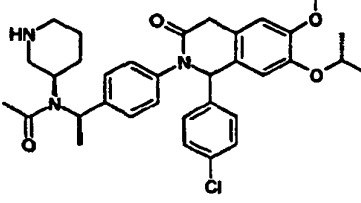
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71aj		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(1-tiomorfolin-4-iletíl)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,99$; CL-EM: m/z 565,3 [M+H]⁺.</p>
71ak		<p>N-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-isobutil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,83$; CL-EM: m/z 577,3 [M+H]⁺.</p>
71al		<p>N-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-propil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,71$; CL-EM: m/z 563,3 [M+H]⁺.</p>
71am		<p>N-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-isopropil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,71$; CL-EM: m/z 563,4 [M+H]⁺.</p>
71an		<p>N-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-ciclopropil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,69$; CL-EM: m/z 561,4 [M+H]⁺.</p>

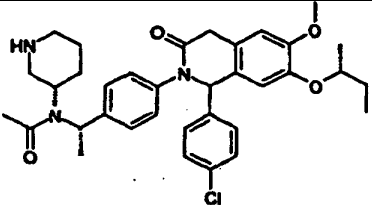
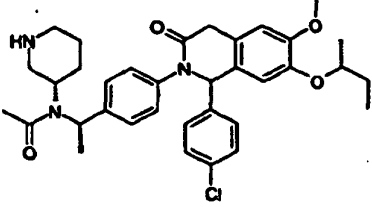
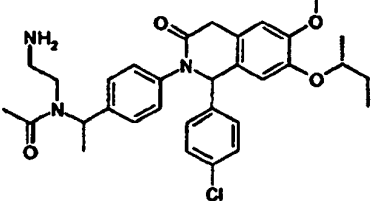
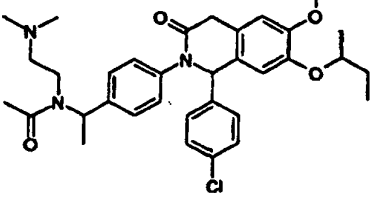
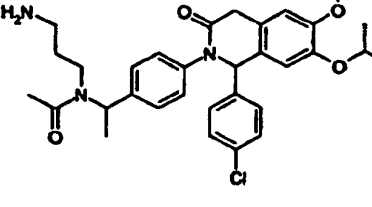
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71ao		<p>N-(1-(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-ciclohexilmetil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,13$; CL-EM: m/z 617,5 [M+H]⁺.</p>
71ap		<p>N-(1-(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-ciclopentil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,90$; CL-EM: m/z 589,4 [M+H]⁺.</p>
71aq		<p>N-(1-(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-ciclohexil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,02$; CL-EM: m/z 603,3 [M+H]⁺.</p>
71ar		<p>N-(1-(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-ciclopropilmetil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,75$; CL-EM: m/z 575,3 [M+H]⁺.</p>
71as		<p>N-(1-(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-ciclopentilmetil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,03$; CL-EM: m/z 603,6 [M+H]⁺.</p>

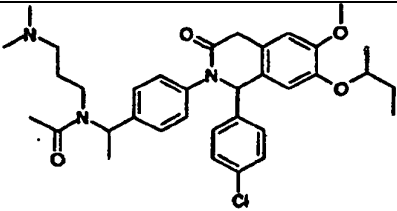
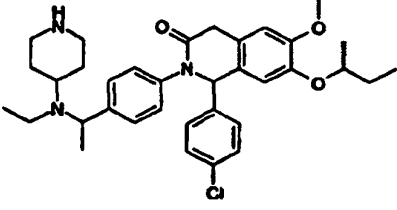
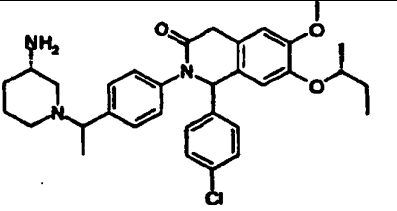
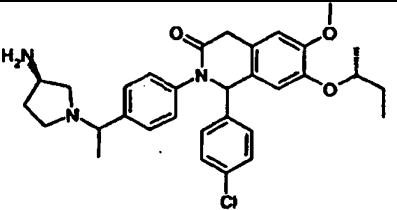
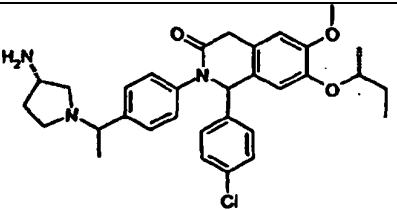
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71at		<p>N-Bencil-N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,87$; CL-EM: m/z 611,5 [M+H]⁺.</p>
71au		<p>N-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-ciclobutil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,81$; CL-EM: m/z 575,3 [M+H]⁺.</p>
71av		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,00$; CL-EM: m/z 632,7 [M+H]⁺.</p>
71aw		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido 1-metil-piperidin-3-carboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,05$; CL-EM: m/z 632,7 [M+H]⁺.</p>
71ax		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,08$; CL-EM: m/z 618,7 [M+H]⁺.</p>

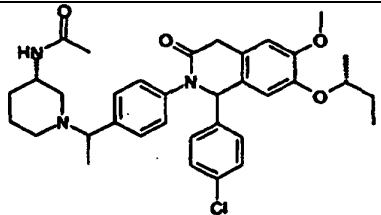
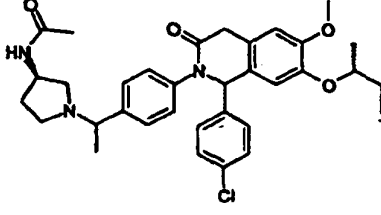
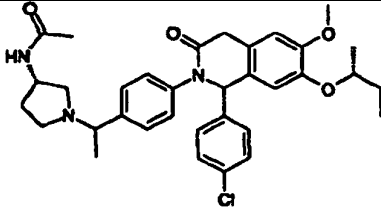
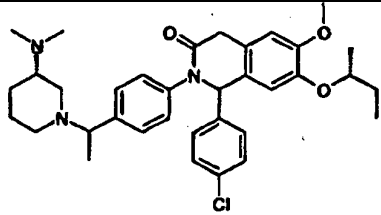
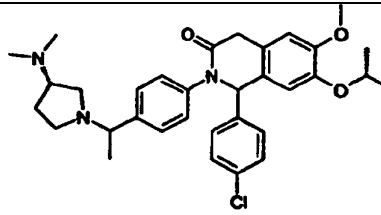
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71ay		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido (1R,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,02$; CL-EM: m/z 618,7 [M+H]⁺.</p>
71az		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido pirrolidin-3-carboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,01$; CL-EM: m/z 604,6 [M+H]⁺.</p>
71ba		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido cis-4-amino-ciclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,08$; CL-EM: m/z 632,5 [M+H]⁺.</p>
71bb		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido trans-4-amino-ciclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,03$; CL-EM: m/z 632,5 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71bc ⁽¹⁾		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido trans-4-dimetilaminociclohexanocarboxílico</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,07$; CL-EM: m/z 660,7 [M+H]⁺.</p>
71bd		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido (1R,3R)-3-dimetilaminociclopentanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,05$; CL-EM: m/z 645,3 [M+H]⁺.</p>
71be		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido 1-metil-pirrolidin-3-carboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,04$; CL-EM: m/z 618,5 [M+H]⁺.</p>
71bf		<p>(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido cis-4-dimetilaminociclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,12$; CL-EM: m/z 660,7 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71bg		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[1-((S)-piperidin-3-ilamino)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,70$; CL-EM: m/z 562,2 [M+H]⁺.</p>
71bh		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[1-((R)-piperidin-3-ilamino)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,71$; CL-EM: m/z 562,3 [M+H]⁺.</p>
71bi		<p>N-((S)-1-(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-(R)-piperidin-3-il-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,93$; CL-EM: m/z 604,4 [M+H]⁺.</p>
71bj		<p>N-((R)-1-(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-(R)-piperidin-3-il-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,02$; CL-EM: m/z 604,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71bk		<p>N-((S)-1-(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-(S)-piperidin-3-il-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,02$; CL-EM: m/z 604,3 [M+H]⁺.</p>
71bl		<p>N-((R)-1-(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-(S)-piperidin-3-il-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,92$; CL-EM: m/z 604,3 [M+H]⁺.</p>
71bm		<p>N-(2-Amino-etil)-N-(1-(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,92$; CL-EM: m/z 564,5 [M+H]⁺.</p>
71bn		<p>N-(1-(4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-(2-dimetilaminoetil)-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,94$; CL-EM: m/z 592,4 [M+H]⁺.</p>
71bo		<p>N-(3-Amino-propil)-N-(1-(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,93$; CL-EM: m/z 578,4 [M+H]⁺.</p>

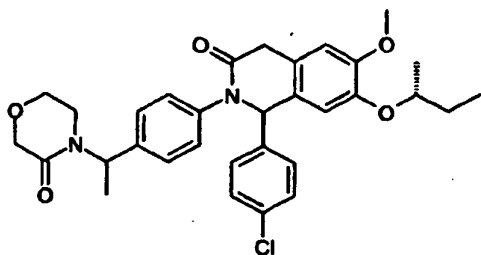
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71bp		<p>N-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-(3-dimetilaminopropil)-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,96$; CL-EM: m/z 606,4 [M+H]⁺.</p>
71bq		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(etil-piperidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,68$; CL-EM: m/z 590,5 [M+H]⁺.</p>
71br		<p>2-{4-[1-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,72$; CL-EM: m/z 562,3 [M+H]⁺.</p>
71bs		<p>2-{4-[1-((R)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,73$; CL-EM: m/z 548,3 [M+H]⁺.</p>
71bt		<p>2-{4-[1-((S)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,71$; CL-EM: m/z 548,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71bu		<p>N-[(S)-1-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil]-piperidin-3-il]-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,90$; CL-EM: m/z 604,3 [M+H]⁺.</p>
71bv		<p>N-[(R)-1-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil]-pirrolidin-3-il]-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,88$; CL-EM: m/z 590,3 [M+H]⁺.</p>
71bw		<p>N-[(S)-1-(1-{4-[7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil]-pirrolidin-3-il]-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,88$; CL-EM: m/z 590,3 [M+H]⁺.</p>
71bx		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((S)-3-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,74$; CL-EM: m/z 590,4 [M+H]⁺.</p>
71by		<p>7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,77$; CL-EM: m/z 576,4 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
71bz		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 1,72$; CL-EM: m/z 576,5 [M+H] ⁺ .
71ca		7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(4-dietilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 1,70$; CL-EM: m/z 618,5 [M+H] ⁺ .

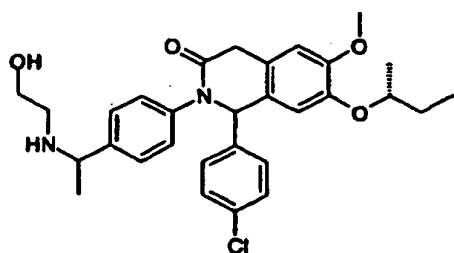
(1) Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 7,9 mg, 0,01 mmol, 63%) como un sólido incoloro a partir del ejemplo anterior (sal de TFA, 12 mg, 0,016 mmol) de manera análoga al ejemplo 67. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters).

- 5 **Ejemplo 72:** 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[1-(3-oxo-morfolin-4-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



- 10 A una disolución del producto intermedio 72.1 (53 mg, 0,10 mmol) y Et₃N (0,042 ml, 0,30 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de cloroacetilo (0,020 ml, 0,25 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo resultante en EtOH (0,5 ml) y se añadió NaOH (al 35% en agua, 0,025 ml, 0,22 mmol) a TA. Se agitó bien la suspensión durante 2 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título
- 15 (18,9 mg, 0,034 mmol, 33%) como un sólido amarillo claro. HPLC: $t_{Ret} = 2,45$ min; CL-EM: m/z 563,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,83 - 0,96 (m, 3H), 1,12 - 1,25 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,40 - 1,48 (m, 3H), 1,48 - 1,72 (m, 2H), 2,75 - 2,86 (m, 1H), 3,23 - 3,36 (m, 1H), 3,61 (d, J = 19,8, 1H), 3,68 - 3,93 (m, 5H), 4,10 (s, 2H), 4,18 - 4,31 (m, 1 H), 5,76 (q, J = 7,3; 1H), 6,11 (d, J = 3,2, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 7,06 - 7,12 (m, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 4H).

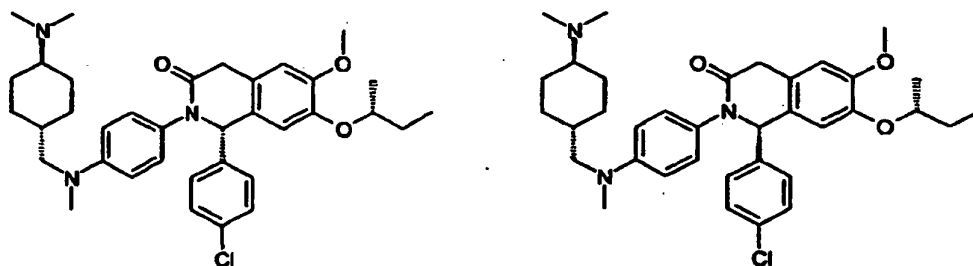
- 20 Producto intermedio 72.1: 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



Se obtuvo el compuesto del título (139 mg, 0,27 mmol, 63%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 55.2 (200 mg, 0,42 mmol) y etanolamina (0,076 ml, 1,26 mmol) de manera análoga al producto intermedio 61.1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / MeOH 99,5:0,5 → 9:1). CCF: R_F = 0,26 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: ^At_{Ret} = 1,88 min; CL-EM: m/z 523,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,82 - 0,97 (m, 3H), 1,11 - 1,25 (2d, J = 6,1, 3H, mezcla de diastereoisómeros), 1,45 - 1,72 (m; 5H), 2,59 - 2,75 (m, 1H), 2,81 - 2,97 (m, 1H), 3,53 - 3,95 (m, 7H), 4,18 - 4,32 (m, 1H), 4,33 - 4,46 (m, 1H), 6,16 (s. a., 1H), 6,87 (s, 1H), 7,10 (d, J = 6,6, 1H), 7,23 - 7,42 (m, 6H), 7,44 - 7,55 (m, 2H), 8,73 - 8,91 (m, 1 H), 8,94 - 9,10 (m, 1H).

5 **Ejemplo 73a:** (S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona y

Ejemplo 73b: (R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



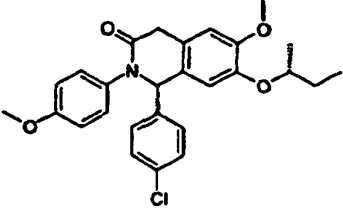
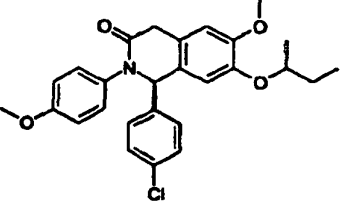
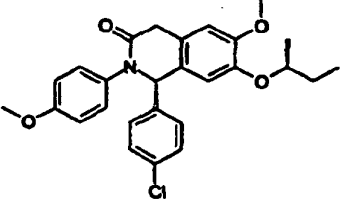
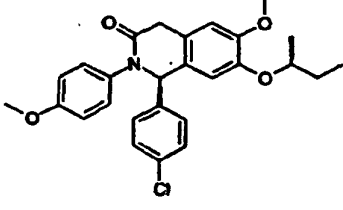
15 Se obtuvieron los ejemplos del título mediante separación quiral del ejemplo 54bj racémico. Se realizó la cromatografía quiral usando un sistema Gilson de HPLC con una columna Chiralpak AD 500 x 50 mm, 20 ♀M, eluyendo con EtOH al 40% + dietilamina al 0,1% en *n*-heptano con una velocidad de flujo de 60 - 120 ml/min.

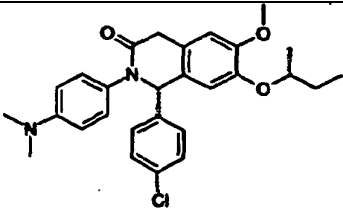
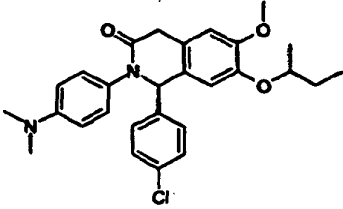
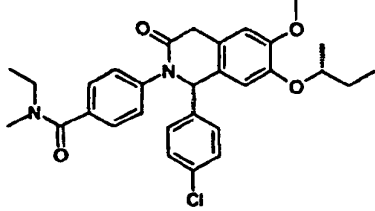
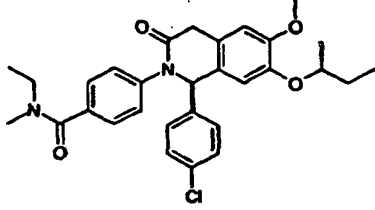
20 **Ejemplo 73a:** HPLC: ^At_{Ret} = 1,97; CL-EM: m/z 604,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,86 (t, J = 7,5, 3H), 0,94 - 1,06 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,1, 3H), 1,22 - 1,34 (m, 2H), 1,43 - 1,67 (m, 3H), 1,71 - 1,80 (m, 2H), 1,85 - 1,94 (m, 2H), 2,54 (s. a., 6H), 2,76 - 2,90 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,11 (d, J = 7,0, 2H), 3,56 (d, J = 19,8, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,88 (d, J = 19,8, 1H), 4,17 - 4,24 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,52 - 6,59 (m, 2H), 6,82 (s, 1 H), 6,86 - 6,91 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,34 (s, 4H).

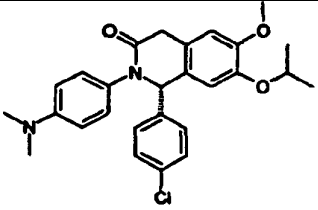
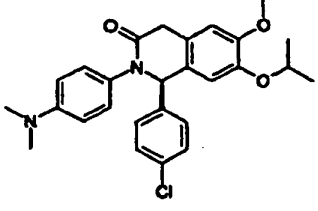
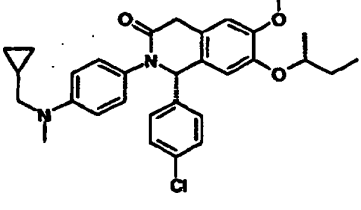
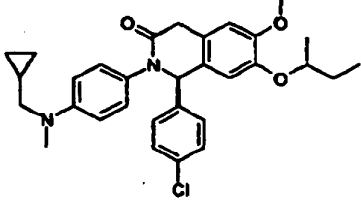
25 **Ejemplo 73b:** HPLC: ^At_{Ret} = 1,98; CL-EM: m/z 604,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,90 (t, J = 7,5, 3H), 0,97 - 1,07 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,0, 3H), 1,30 - 1,42 (m, 2H), 1,49 - 1,69 (m, 3H), 1,73 - 1,82 (m, 2H), 1,91 - 1,98 (m, 2H), 2,66 - 2,72 (2s, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,89 - 2,96 (m, 1 H), 3,12 (d, J = 7,0, 2H), 3,55 (d, J = 19,8, 1 H), 3,72 (s, 3H), 3,88 (d, J = 19,8, 1H), 4,21 - 4,29 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,53 - 6,60 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,34 (s, 4H).

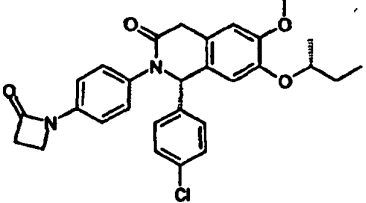
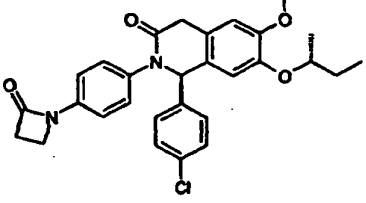
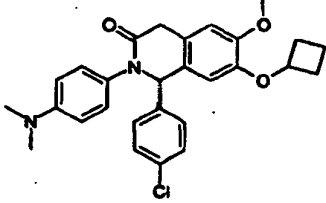
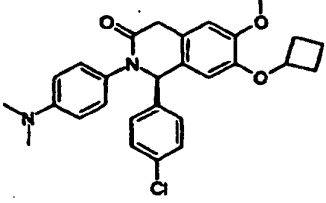
Ejemplo 74.

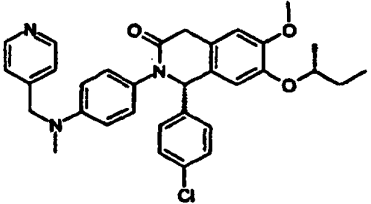
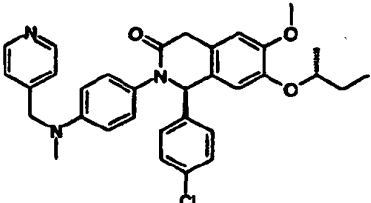
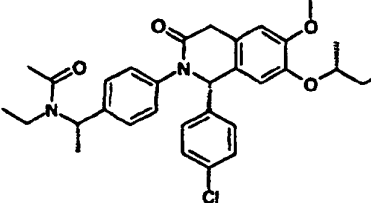
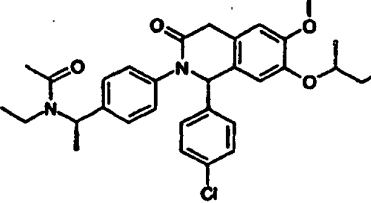
30 Se obtuvieron los compuestos 74aa a 74bb de manera análoga al ejemplo 73 mediante cromatografía en columna quiral realizada en la mezcla racémica correspondiente.

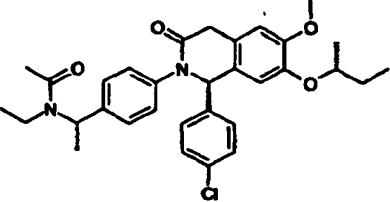
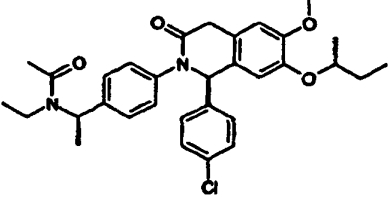
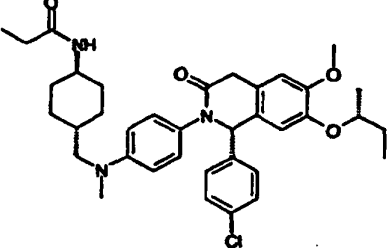
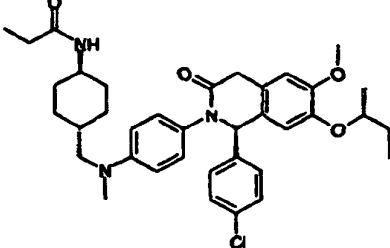
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
74aa		<p>(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^B = 2,78$; IPA-EM: m/z 466,2 [M+H]⁺.</p>
74ab		<p>(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^B = 2,78$; IPA-EM: m/z 466,2 [M+H]⁺.</p>
74ac		<p>(S)-7-((S)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^B = 2,78$; IPA-EM: m/z 466,2 [M+H]⁺.</p>
74ad		<p>(R)-7-((S)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^B = 2,78$; IPA-EM: m/z 466,2 [M+H]⁺.</p>

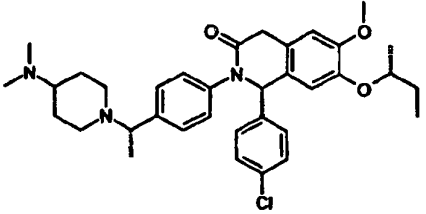
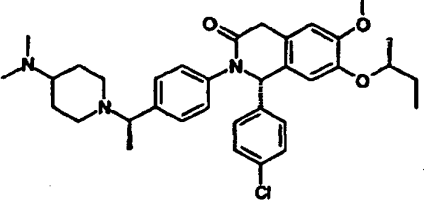
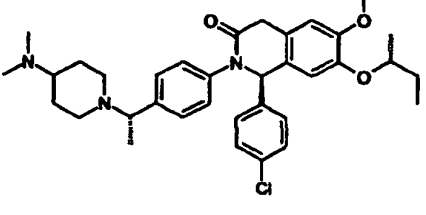
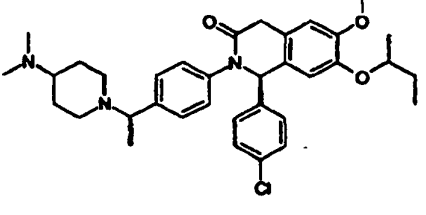
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
74ae		<p>(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,03$ min; IPA-EM: m/z 480,6 [M+H]⁺.</p>
74af		<p>(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,03$ min; IPA-EM: m/z 480,6 [M+H]⁺.</p>
74ag		<p>4-[(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-etil-N-metilbenzamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,47$; CL-EM: m/z 521,4 [M+H]⁺.</p>
74ah		<p>4-[(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-etil-N-metilbenzamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,46$; CL-EM: m/z 521,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
74ai		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,87$; CL-EM: m/z 465,3 [M+H]⁺.</p>
74aj		<p>(R)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,87$; CL-EM: m/z 465,3 [M+H]⁺.</p>
74ak		<p>(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopropilmetil)-metil-amino]-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,09$; CL-EM: m/z 519,4 [M+H]⁺.</p>
74al		<p>(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopropilmetil)-metil-amino]-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,09$; CL-EM: m/z 519,4 [M+H]⁺.</p>

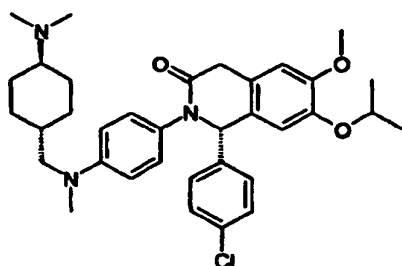
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
74am		<p>(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-azetidín-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,49$; CL-EM: m/z 505,4 [M+H]⁺.</p>
74an		<p>(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-azetidín-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,49$; CL-EM: m/z 505,5 [M+H]⁺.</p>
74ao		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,94$; CL-EM: m/z 477,3 [M+H]⁺.</p>
74ap		<p>(R)-1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,94$; CL-EM: m/z 477,3 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
74aq		<p>(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,05$; CL-EM: m/z 556,2 [M+H]⁺.</p>
74ar		<p>(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,06$; CL-EM: m/z 556,2 [M+H]⁺.</p>
74as		<p>N-((S)-1-(4-[(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-etil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,57$; CL-EM: m/z 549,6 [M+H]⁺.</p>
74at		<p>N-((R)-1-(4-[(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-etil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,57$; CL-EM: m/z 549,4 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
74au		<p>N-((S)-1-(4-[(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-etil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,58$; CL-EM: m/z 549,5 [M+H]⁺.</p>
74av		<p>N-((R)-1-(4-[(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-etil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,58$; CL-EM: m/z 549,6 [M+H]⁺.</p>
74aw		<p>N-{4-[(4-[(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-propionamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,22$; CL-EM: m/z 632,6 [M+H]⁺.</p>
74ax		<p>N-{4-[(4-[(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-propionamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,22$; CL-EM: m/z 632,7 [M+H]⁺.</p>

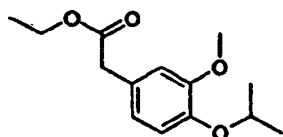
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM
74ay		<p>(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(S)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,72$; CL-EM: m/z 590,7 [M+H]⁺.</p>
74az		<p>(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(R)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,73$; CL-EM: m/z 590,7 [M+H]⁺.</p>
74ba		<p>(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(S)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,70$; CL-EM: m/z 590,7 [M+H]⁺.</p>
74bb		<p>(R)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(R)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,72$; CL-EM: m/z 590,7 [M+H]⁺.</p>

Ejemplo 75: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



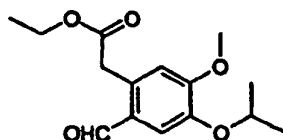
Se cargó un matraz de reacción sellable con producto intermedio 75.6 (30 mg, 0,087 mmol), CuI (3,3 mg, 0,017 mmol), (+/-)-trans-1,2-diaminociclohexano (0,002 ml, 0,017 mmol) y K₃PO₄ (36,8 mg, 0,17 mmol), entonces se evacuó a vacío y se rellenó con argón (3x). Se añadió una disolución de producto intermedio 75.8 (48,4 mg, 0,13 mmol) en dioxano anhidro (0,5 ml), se selló el matraz de reacción y se calentó la suspensión espesa a 110°C y se agitó durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 25 mg, 0,036 mmol, 40%) como un sólido pardusco. HPLC: $t_{Ret} = 1,83$ min; CL-EM: m/z 590,7 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,96 - 1,10 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,30 - 1,46 (m, 2H), 1,59 - 1,71 (m, 1H), 1,74 - 1,86 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,71 (2s, 6H), 2,89 (s, 3H), 3,03 - 3,19 (m, 3H), 3,57 (d, *J* = 19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,90 (d, *J* = 19,8, 1H), 4,39 - 4,51 (m, 1H), 5,94 (s, 1 H), 6,54 - 6,63 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 9,22 - 9,37 (m, 1H).

Producto intermedio 75.1: Éster etílico del ácido (4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-acético.



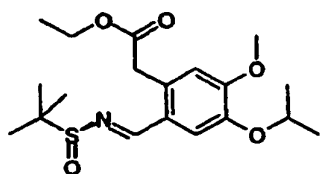
Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido etil(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-acético (11,22 g, 53,4 mmol) y K₂CO₃ (22,13 g, 160 mmol) en DMF (100 ml) a 60°C. Se añadió 2-yodopropano (9,06 ml, 91 mmol) y se agitó vigorosamente la mezcla a 60°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con AcOEt y se lavó con agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo adicionalmente con AcOEt. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / AcOEt 98:2 → 3:1) para proporcionar el compuesto del título (11,94 g, 47,3 mmol, 89%) como un aceite incoloro. CCF: R_F = 0,44 (heptano / AcOEt 7:3); HPLC: $t_{Ret} = 2,14$ min; CL-EM: m/z 253,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,28 (t, *J* = 7,1, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,1, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (q, *J* = 7,1, 2H), 4,50 (h, *J* = 6, 1, 1H), 6,77 - 6,89 (m, 3H).

Producto intermedio 75.2: Éster etílico del ácido (2-formil-4-isopropoxi-5-metoxi-fenil)-acético.



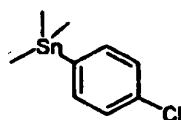
A una disolución del producto intermedio 75.1 (11,94 g, 47,3 mmol) y dicloro-metoxi-metano (8,56 ml, 95 mmol) en DCM (350 ml) se le añadió lentamente SnCl₄ (disolución 1 M en DCM, 95 ml, 95 mmol) a lo largo de un periodo de 45 min a 0°C (baño de hielo). Tras la adición, se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a 0°C durante 45 min, entonces se vertió en agua y se extrajo con DCM (2x). Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M, entonces se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / AcOEt 95:5 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título (11,13 g, 39,7 mmol, 84%) como un aceite amarillo que cristalizó dejándolo reposar dando lugar a un sólido blanquecino. CCF: R_F = 0,50 (heptano / AcOEt 1:1); HPLC: $t_{Ret} = 1,93$ min; CL-EM: m/z 281,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,18 (t, *J* = 7,1, 3H) 1,28 (d, *J* = 6,1, 6H) 3,84 (s, 3H) 4,01 (s, 2H) 4,07 (q; *J* = 7,1, 2H) 4,56 - 4,68 (m, 1H) 7,03 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 9,93 (s, 1H).

Producto intermedio 75.3: Éster etílico del ácido (4-isopropoxi-5-metoxi-2-[(E)-(S)-2-metil-propano-2-sulfonilimino]-metil-fenil)-acético.



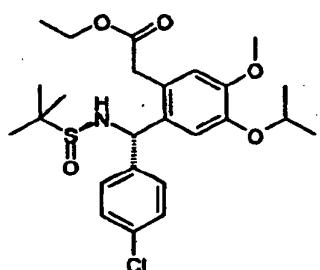
A una disolución del producto intermedio 75.2 (9,14 g, 32,6 mmol) y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (5,93 g, 48,9 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (27,3 ml, 130 mmol) a 0°C (baño de hielo). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo, se agitó durante 5 h, entonces se enfrió hasta TA y se extinguió mediante la adición cuidadosa de agua (14,7 ml). Se filtró el precipitado blanco resultante a través de un lecho de Celite, se lavó la torta de filtro con DCM y entonces se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO_2 ; elución en gradiente, heptano / AcOEt 95:5 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título (11,07 g, 28,9 mmol, 89%) como un aceite amarillo. CCF: $R_F = 0,40$ (heptano / AcOEt 1:1); HPLC: $t_{Ret} = 2,35$ min; CL-EM: m/z 384,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,17 (t, $J = 7,1$, 3H) 1,15 (s, 9H) 1,27 (d, $J = 6,1$, 6H) 3,83 (s, 3H) 3,94 - 4,07 (m, 4H) 4,58 - 4,66 (m, 1H) 7,04 (s, 1H) 7,50 (s, 1H) 8,49 (s, 1H).

Producto intermedio 75.4: (4-Cloro-fenil)-trimetil-estannano.



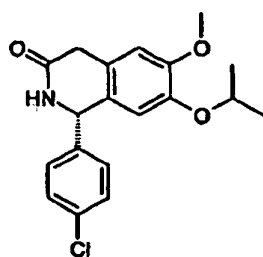
A una disolución 1 M de cloruro de trimetilestano en THF (92 ml, 92 mmol) se le añadió lentamente una disolución 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en Et_2O (92 ml, 92 mmol) a lo largo de un periodo de 40 min a -10°C de modo que la temperatura nunca superaron los 0°C. Tras la adición, se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la suspensión resultante a TA durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (14 ml) seguido por agua hasta la disolución completa del precipitado. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se extrajo con Et_2O (3x). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO_2 ; elución isocrática con ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (24,47 g, 89 mmol, 97%) como un aceite incoloro. CCF: $R_F = 0,76$ (ciclohexano / AcOEt 95:5); HPLC: $t_{Ret} = 3,25$ min; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 0,31 (s, 9H) 7,32 - 7,36 (m, 2H) 7,41 - 7,45 (m, 2H).

Producto intermedio 75.5: Éster etílico del ácido {2-[(S)-(4-cloro-fenil)-((S)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)metil]-4-isopropoxi-5-metoxi-fenil}-acético.



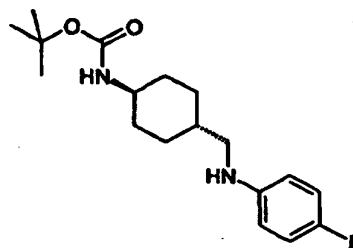
Se cargó un matraz de 250 ml con producto intermedio 75.3 (10,97 g, 28,6 mmol) y THF anhidro (50 ml), entonces se evacuó a vacío y se rellenoó con argón (3x). Se añadieron sucesivamente el producto intermedio 75.4 (15,75 g, 57,2 mmol) y tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (1,09 g, 2,86 mmol) a TA y se calentó la suspensión naranja resultante a 60°C y se agitó durante 2 h. Se añadió tetrafluoroborato de bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) adicional (1,09 g, 2,86 mmol) a 60°C y se agitó adicionalmente la mezcla durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con AcOEt y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO_2 ; elución en gradiente, heptano / AcOEt 95:5 → 3:7) para proporcionar el compuesto del título (3,96 g, 7,98 mmol, 28%) como una resina pardusca. CCF: $R_F = 0,29$ (heptano / AcOEt 1:1); HPLC: $t_{Ret} = 2,70$ min; CL-EM: m/z 496,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,10 -1,19 (m, 15H), 1,23 (d, $J = 5,9$, 3H), 3,57 (d, $J = 16,4$, 1H), 3,68 (d, $J = 16,1$, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,93 - 4,05 (m, 2H), 4,37 - 4,45 (m, 1H), 5,62 (d, $J = 6,1$, 1H), 5,82 (d, $J = 6,1$, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 2H).

Producto intermedio 75.6: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



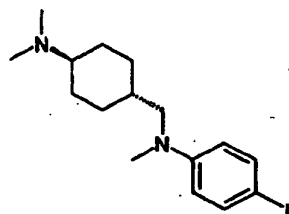
Se agitó una disolución de producto intermedio 75.5 (3,96 g, 7,98 mmol) en HCl 1,25 M en MeOH (128 ml) a TA durante 30 min. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se disolvió el residuo resultante en MeOH (40 ml). Se añadió Et₃N (5,56 ml, 39,9 mmol) a TA, entonces se agitó la mezcla durante 15 min y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano/DCM 1:1] / TBME 9:1 → 100% de TBME) para proporcionar el compuesto del título (2,51 g, 7,24 mmol, 91%, ee del 92%) como un sólido blanquecino. CCF: R_F = 0,13 (heptano / DCM / TBME 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 2,03$ min; CL-EM: m/z 346,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,16 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,1, 3H), 3,36 (d, *J* = 19,8, 1H), 3,51 (d, *J* = 19,8, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,40 (spt, *J* = 6,1, 1H), 5,55 (d, *J* = 3,4, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 2H), 8,49 (d, *J* = 3,9, 1H).

Producto intermedio 75.7: Éster terc-butílico del ácido {4-[(4-yodo-fenilamino)-metil]-trans-ciclohexil}-carbámico.



A una disolución de 4-yodo-fenilamina (1 g, 4,57 mmol) en DCM (25 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,523 ml, 9,13 mmol), éster terc-butílico del ácido (4-formil-ciclohexil)-carbámico (1,14 g, 5,02 mmol) y NaBH(OAc)₃ (1,94 g, 9,13 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con Et₂O y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 2 M y una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / AcOEt 95:5 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1,56 g, 3,62 mmol, 79%) como un sólido incoloro. CCF: R_F = 0,72 (heptano / AcOEt 1:1); HPLC: $t_{Ret} = 2,64$ min; CL-EM: m/z 431,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,87 - 1,03 (m, 2H), 1,03 - 1,17 (m, 2H), 1,32 - 1,48 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,70 - 1,86 (m, 4H), 2,76 - 2,86 (m, 2H), 3,08 - 3,25 (m, 1H), 5,77 - 5,89 (m, 1H), 6,34 - 6,46 (m, 2H), 6,59 - 6,71 (m, 1H), 7,24 - 7,35 (m, 2H).

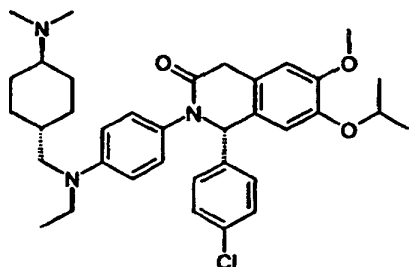
Producto intermedio 75.8: (Trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-(4-yodo-fenil)-metil-amina.



A una disolución del producto intermedio 75.7 (200 mg, 0,47 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1,07 ml, 13,94 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 45 min, entonces se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo resultante en DCM (5 ml) y se añadieron sucesivamente AcOH (0,221 ml, 3,86 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,289 ml, 3,86 mmol) y NaBH(OAc)₃ (818 mg, 3,86 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 95:5 → 100% de TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH) para proporcionar el compuesto del título (141 mg, 0,38 mmol, 83%) como un aceite amarillo claro. CCF: R_F = 0,32 (heptano / DCM / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH 1:1:2); HPLC: $t_{Ret} = 1,42$ min; CL-EM: m/z 373,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,89 - 1,01 (m, 2H), 1,02 - 1,14 (m, 2H), 1,51 - 1,63

(m, 1H), 1,63 - 1,72 (m, 2H), 1,73 - 1,82 (m, 2H), 2,02 - 2,11 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,87 (s, 3H), 3,12 (d, $J = 7,1$, 2H), 6,46 - 6,53 (m, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 2H).

Ejemplo 76: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-etil-amino]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



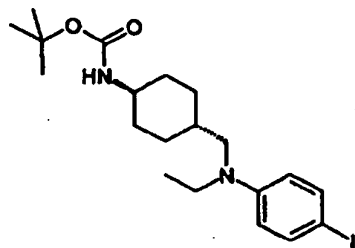
5

Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 18,8 mg, 0,026 mmol, 36%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 75.6 (25 mg, 0,072 mmol) y el producto intermedio 76.3 (41,9 mg, 0,108 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 1,75$ min; CL-EM: m/z 604,5 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,96 - 1,11 (m, 5H), 1,20 (d, $J = 5,9$, 3H), 1,24 (d, $J = 6,1$, 3H), 1,30 - 1,45 (m, 2H), 1,54 - 1,70 (m, 1H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 1,92 - 2,03 (m, 2H), 2,67 - 2,74 (2s, 6H), 3,02 - 3,16 (m, 3H), 3,33 (q, $J = 6,8$, 2H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,88 (d, $J = 19,8$, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,54 - 6,62 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 4H).

10

Producto intermedio 76.1: Éster terc-butílico del ácido (4-[[etil-(4-yodo-fenil)-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.

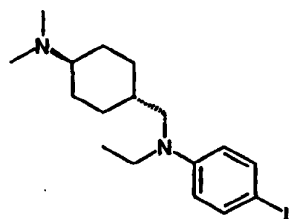
15



20

A una suspensión de producto intermedio 75.7 (100 mg, 0,232 mmol) y K_2CO_3 (64,2 mg, 0,465 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió yodoetano (0,192 ml, 2,33 mmol) a TA. Se calentó la mezcla de reacción a 60°C, se agitó vigorosamente durante 14 h, entonces se enfrió hasta TA y se vertió en agua. Se extrajo la mezcla con Et_2O (2x) y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (104 mg, 0,23 mmol, cuant.) como un sólido pardusco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,76$ min; IPA-EM: m/z 459,3 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,92 - 1,14 (m, 7H), 1,37 (s, 9H), 1,45 - 1,59 (m, 1H), 1,61 - 1,82 (m, 4H), 3,05 (d, $J = 7,1$, 2H), 3,10 - 3,24 (m, 1H), 3,31 (q, $J = 6,8$, 2H), 6,44 - 6,55 (m, 2H), 6,60 - 6,69 (m, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 2H).

25 Producto intermedio 76.2: (Trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-etil-(4-yodo-fenil)-amina.

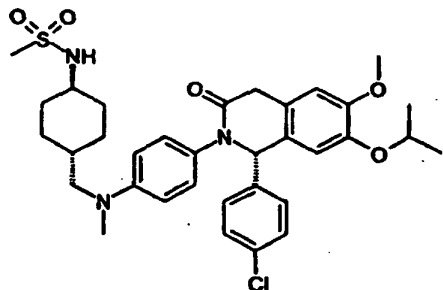


30

Se obtuvo el compuesto del título (45 mg, 0,116 mmol, 54%) como un aceite incoloro a partir del producto intermedio 76.1 (101 mg, 0,22 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.8. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO_2 ; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de NH_3 7 M en MeOH 9:1 → 100% de TBME que contiene el 5% de NH_3 7 M en MeOH). HPLC: $t_{Ret} = 1,30$ min; IPA-EM: m/z 387,3 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,89 - 1,17 (m, 7H), 1,47 - 1,65 (m, 1H), 1,67 - 1,85 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 3,04 (d, $J = 7,1$, 2H), 3,26 - 3,39 (m, 3H), 6,44 - 6,52

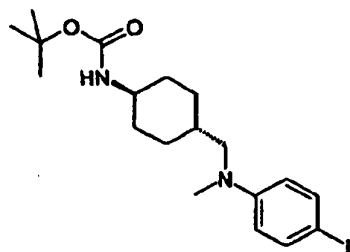
(m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H).

Ejemplo 77: N-{4-[[{(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-metanosulfonamida.



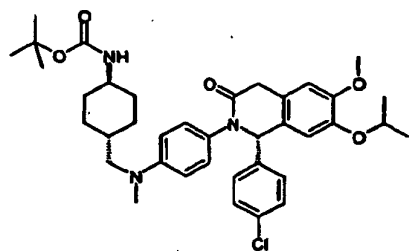
- 5 A una disolución del producto intermedio 77.3 (20 mg, 0,036 mmol) en MeCN (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente Et₃N (0,015 ml, 0,107 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (8,2 mg, 0,071 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 5 mg, 0,007 mmol, 19%) como un sólido rojizo. HPLC: $t_{Ret} = 2,15$ min; CL-EM: m/z 640,7 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,94 - -1,21 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 5,9, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,49 - 1,61 (m, 1 H), 1,61 - 1,71 (m, 2H), 1,84 - 1,93 (m, 2H), 2,85 - 2,90 (m, 6H), 2,96 - 3,20 (m, 3H), 3,57 (d, *J* = 19,8, 1 H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, *J* = 19,8, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,54 - 6,62 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,35 (s, 4H).
- 10

Producto intermedio 77.1: Éster terc-butílico del ácido (4-[[4-yodo-fenil]-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil)-carbámico.



- 15 A una disolución del producto intermedio 75.7 (748 mg, 1,74 mmol) en DCM (15 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,199 ml, 3,48 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,259 ml, 3,48 mmol) y NaBH(OAc)₃ (737 mg, 3,48 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / AcOEt 98:2 → 7:3) para proporcionar el compuesto del título (584 mg, 1,31 mmol, 76%) como un sólido incoloro. CCF: R_F = 0,36 (heptano / AcOEt 3:1); HPLC: $t_{Ret} = 2,76$ min; CL-EM: m/z 445,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,90 - 1,13 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,48 - 1,66 (m, 3H), 1,69 - 1,81 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,08 - 3,21 (m, 1H), 3,12 (d, *J* = 7,1, 2H), 6,45 - 6,54 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,1, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 2H).
- 20
- 25

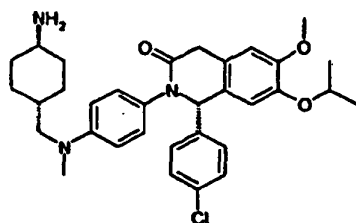
Producto intermedio 77.2: Éster terc-butílico del ácido {4-[[{(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



- 30 Se obtuvo el compuesto del título (1,03 g, 1,56 mmol, 69%) como un sólido pardusco a partir del producto intermedio 75.6 (780 mg, 2,26 mmol) y el producto intermedio 77.1 (1,2 g, 2,71 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. Se

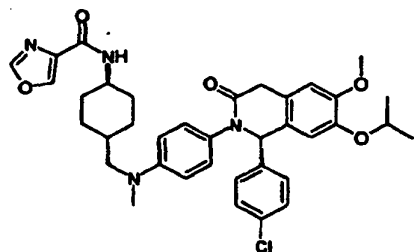
realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME 95:5 → 4:6). HPLC: $t_{Ret} = 2,63$ min; CL-EM: m/z 662,7 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,91 - 1,12 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,48 - 1,60 (m, 1H), 1,59 - 1,68 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,05 - 3,21 (m, 3H), 3,57 (d, *J* = 20,1, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, *J* = 20,1, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,52 - 6,60 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 7,8, 1 H), 6,83 (s, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,35 (s, 4H).

Producto intermedio 77.3: (S)-2-{4-[(Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



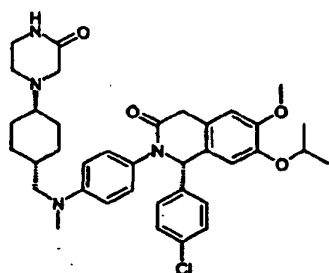
A una disolución del producto intermedio 77.2 (270 mg, 0,41 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,942 ml, 12,23 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min, entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (251 mg, 0,41 mmol, cuant.) como un sólido pardusco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,77$ min; CL-EM: m/z 562,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,89 - 1,00 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 5,9, 3H), 1,21 - 1,33 (m, 5H), 1,51 - 1,68 (m, 3H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 2,39 - 2,47 (m, 1 H), 2,87 (s, 3H), 3,06 - 3,14 (m, 2H), 3,57 (d, *J* = 19,8, 1 H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, *J* = 19,6, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1 H), 6,52 - 6,60 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 2H), 7,04 (s, 1 H), 7,36 (s, 4H).

Ejemplo 78: {4-[[4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-amida del ácido oxazol-4-carboxílico



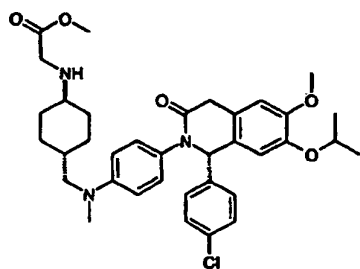
A una disolución del producto intermedio 77.3 (20 mg, 0,036 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente ácido 4-oxazolcarboxílico (4,8 mg, 0,043 mmol), Et₃N (0,010 ml, 0,071 mmol) y HATU (17,6 mg, 0,046 mmol) a TA. Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó durante 14 h, entonces se enfrió hasta TA y se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 11 mg, 0,014 mmol, 40%) como un sólido rojizo. HPLC: $t_{Ret} = 2,14$ min; CL-EM: m/z 657,7 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,99 - 1,14 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 5,9, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,27 - 1,42 (m, 2H), 1,54 - 1,66 (m, 1H), 1,65 - 1,82 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,14 (d, *J* = 6,6, 2H), 3,57 (d, *J* = 19,8, 1 H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, *J* = 19,8, 1 H), 4,40 - 4,50 (m, 1 H), 5,96 (s, 1H), 6,56 - 6,64 (m, 2H), 6,84 (s, 1 H), 6,88 - 6,95 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,96 (d, *J* = 8,3, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo 79: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



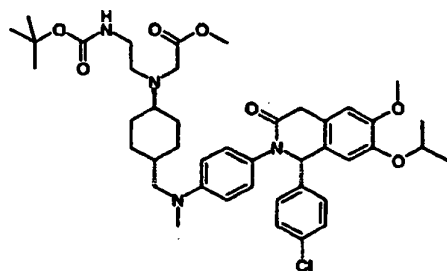
A una disolución del producto intermedio 79.2 (49 mg, 0,063 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió TFA (0,097 ml, 1,261 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo resultante en MeOH (0,5 ml), entonces se añadió Et₃N (0,088 ml, 0,63 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se sometió directamente la mezcla de reacción a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 19,4 mg, 0,026 mmol, 41%) como un sólido blanquecino. HPLC: $t_{Ret} = 1,76$ min; CL-EM: m/z 645,7 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,90 - 1,04 (m, 2H), 1,08 - 1,20 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,1, 3H), 1,24 (d, J = 6,1, 3H), 1,52 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,83 (m, 4H), 2,20 - 2,31 (m, 1H), 2,55 - 2,63 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 3,04 - 3,15 (m, 4H), 3,57 (d, J = 20,1, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, J = 19,8, 1H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,52 - 6,60 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,66 (s. a., 1H).

Producto intermedio 79.1: Éster metílico del ácido {4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil-amino)-acético.



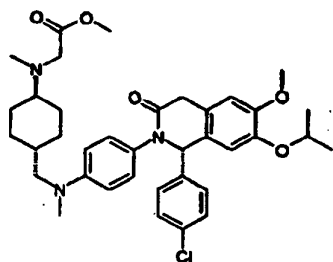
A una disolución del producto intermedio 77.3 (100 mg, 0,178 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadieron sucesivamente Et₃N (0,050 ml, 0,356 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,018 ml, 0,196 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 6 h, entonces se añadieron Et₃N (0,050 ml, 0,356 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,018 ml, 0,196 mmol) adicionales. Se agitó adicionalmente la mezcla a TA durante 24 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / NH₃ 7 M en MeOH 9:1] 95:5 → 100% de DCM / NH₃ 7 M en MeOH 9:1) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 0,118 mmol, 67%) como una resina amarilla. CCF: R_F = 0,68 (DCM / NH₃ 7 M en MeOH 9:1); HPLC: $t_{Ret} = 1,85$ min; CL-EM: m/z 634,7 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,83 - 1,01 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,1, 3H), 1,24 (d, J = 6,1, 3H), 1,51 - 1,69 (m, 3H), 1,74 - 1,86 (m, 2H), 2,24 - 2,36 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,06 - 3,13 (m, 2H), 3,29 - 3,35 (m, 2H), 3,57 (d, J = 19,8, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, J = 19,8, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 5,92 - 5,96 (m, 1H), 6,51 - 6,59 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,35 (s, 4H).

Producto intermedio 79.2: Éster metílico del ácido ((2-terc-butoxicarbonil-amino-etil)-{4-[(4-[(S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-amino)-acético.



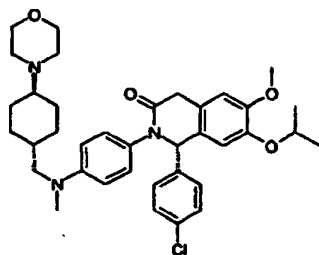
A una disolución del producto intermedio 79.1 (144 mg, 0,227 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron sucesivamente N-Boc-2-aminoacetaldehído (72,3 mg, 0,454 mmol), AcOH (0,039 ml, 0,681 mmol) y NaBH(OAc)₃ (144 mg, 0,681 mmol) a TA. Se agitó la suspensión a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). Se combinaron las fracciones que contenían el material puro y se concentraron a vacío. Se basificó la mezcla acuosa resultante mediante la adición de Na₂CO₃ 2 M y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (142,6 mg, 0,183 mmol, 81%) como un sólido amarillo. HPLC: $t_{Ret} = 2,20$ min; CL-EM: m/z 777,9 [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 0,89 - 0,99 (m, 2H), 1,02 - 1,12 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,0, 3H), 1,22 (d, J = 6,0, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,49 - 1,74 (m, 6H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,86 - 2,93 (m, 2H), 3,05 - 3,10 (m, 2H), 3,28 (s, H), 3,52 - 3,59 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,87 (d, J = 19,8, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,44 - 6,50 (m, 1H), 6,51 - 6,58 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,34 (s, 4H).

Ejemplo 80: Éster metílico del ácido ({4-[[{4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-metil-amino)-acético.



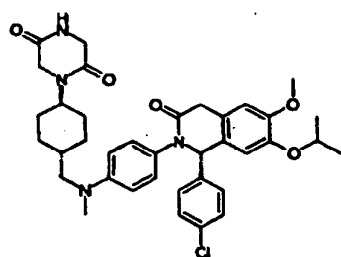
5 A una disolución del producto intermedio 79.1 (22 mg, 0,035 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente AcOH (0,006 ml, 0,10 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,008 ml, 0,10 mmol) y NaBH(OAc)₃ (22,1 mg, 0,10 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 4,6 mg, 0,006 mmol, 17%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} =$
 10 1,87 min; CL-EM: m/z 648,7 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,96 - 1,11 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 5,9, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,9, 3H), 1,36 - 1,54 (m, 2H), 1,60 - 1,72 (m, 1H), 1,74 - 1,84 (m, 2H), 1,92 - 2,06 (m, 2H), 2,76 (s. a., 3H), 2,89 (s, 3H), 3,10 - 3,16 (m, 2H), 3,16 - 3,27 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 20,1, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,90 (d, *J* = 20,1, 1H), 4,04 - 4,15 (m, 1H), 4,25 - 4,35 (m, 1H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,54 - 6,62 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87 - 6,94 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,36 (s, 4H).

15 **Ejemplo 81:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[metil-(trans-4-morfolin-4-il-ciclohexilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



20 A una disolución del producto intermedio 77.3 (20 mg, 0,036 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente K₂CO₃ (24,59 mg, 0,178 mmol) y bis(2-bromoetil) éter (0,022 ml, 0,178 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h, entonces se diluyó con AcOEt y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 14,3 mg, 0,019 mmol, 54%) como un sólido rojizo. HPLC: $t_{Ret} =$
 25 1,86 min; CL-EM: m/z 632,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,96 - 1,12 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,30 - 1,44 (m, 2H), 1,57 - 1,72 (m, 1H), 1,75 - 1,86 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,02 - 3,19 (m, 5H), 3,32 - 3,41 (m, 2H), 3,57 (d, *J* = 20,1, 1H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,90 (d, *J* = 20,1, 1H), 3,95 - 4,03 (m, 2H), 4,40 - 4,51 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,54 - 6,62 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87 - 6,94 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,36 (s, 4H).

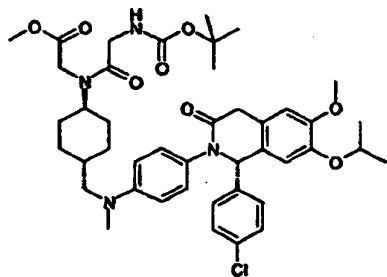
Ejemplo 82: 1-{4-[[{4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-piperazin-2,5-diona.



30 A una disolución del producto intermedio 82.1 en bruto (45,1 mg) en DCM (0,5 ml) se le añadió TFA (0,182 ml, 2,36 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 45 min y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el

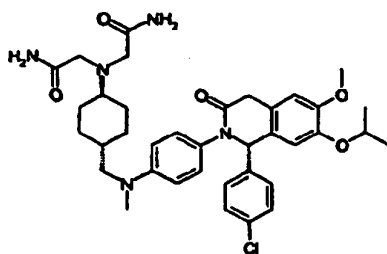
residuo resultante en MeOH (0,5 ml), entonces se añadió Et₃N (0,066 ml, 0,47 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se sometió directamente la mezcla de reacción a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 18 mg, 0,023 mmol, 49% a lo largo de 2 etapas) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,99$ min; CL-EM: m/z 659,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,01 - 1,15 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 5,9, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,39 - 1,56 (m, 4H), 1,57 - 1,68 (m, 1H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,13 (d, *J* = 6,6, 2H), 3,57 (d, *J* = 20,1, 1 H), 3,69 - 3,78 (m, 7H), 3,90 (d, *J* = 19,8, 2H), 4,09 - 4,19 (m, 1H), 4,41 - 4,51 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,54 - 6,64 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 8,09 (s. a., 1H).

Producto intermedio 82.1: Éster metílico del ácido ((2-*tert*-butoxicarbonil-amino-acetil)-{4-[[4-[(*S*)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-*trans*-ciclohexil]-amino)-acético.



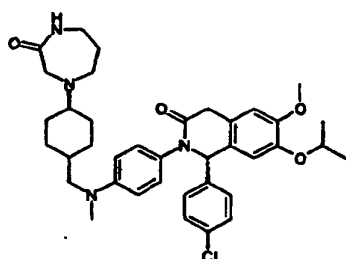
A una disolución del producto intermedio 79.1 (30 mg, 0,047 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente ácido *tert*-butoxicarbonilamino-acético (9,12 mg, 0,052 mmol), Et₃N (0,013 ml, 0,095 mmol) y HATU (23,38 mg, 0,061 mmol) a TA. Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó durante 2 h 30, entonces se enfrió hasta TA, se diluyó con Et₂O y se lavó con agua (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (45,1 mg) como una resina amarilla, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,67$ min; CL-EM: m/z 791,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 83: 2-(Carbamoilmetil-{4-[[4-[(*S*)-1-(4-cloro-fenil-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-*trans*-ciclohexil]-amino)-acetamida.



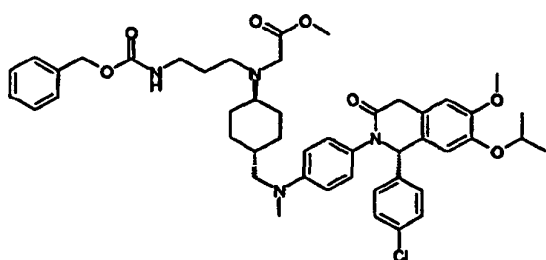
Se agitó una suspensión de producto intermedio 77.3 (20 mg, 0,036 mmol), 2-bromoacetamida (15,7 mg, 0,114 mmol) y K₂CO₃ (14,8 mg, 0,107 mmol) en DMF (0,5 ml) a TA durante 14 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / NH₃ 7 M en MeOH 9:1] 95:5 → 100% de DCM / NH₃ 7 M en MeOH 9:1) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 0,025 mmol, 71%) como un sólido incoloro. CCF: R_F = 0,16 (DCM / de NH₃ 7 M en MeOH 9:1); HPLC: $t_{Ret} = 1,81$ min; CL-EM: m/z 676,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,87 - 1,01 (m, 2H), 1,05 - 1,16 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,50 - 1,64 (m, 1H), 1,64 - 1,81 (m, 4H), 2,27 - 2,38 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,97 (s, 4H), 3,05 - 3,12 (m, 2H), 3,57 (d, *J* = 19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, *J* = 19,8, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,52 - 6,59 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,85 - 6,92 (m, 2H), 7,04 (s, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 2H), 7,35 (s, 4H), 7,66 - 7,73 (m, 2H).

Ejemplo 84: (*S*)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-*trans*-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



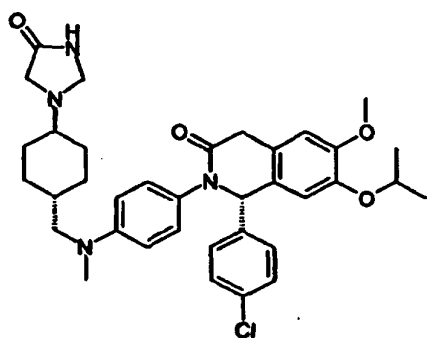
5 A una disolución del producto intermedio 84.1 en bruto (41,9 mg) en MeOH (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente NH₄Cl (22,97 mg, 0,429 mmol) y formiato de amonio (6,02 mg, 0,095 mmol). Se evacuó el matraz de reacción a vacío y se purgó con argón (3x), entonces se añadió Pd/C (1,016 mg, 0,01 mmol), se selló el matraz y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se añadió formiato de amonio (18,05 mg, 0,286 mmol) adicional y se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se disolvió el residuo resultante en AcOEt y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo resultante en MeOH (0,5 ml), entonces se añadió Et₃N (0,062 ml, 0,44 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 14 h. Se sometió directamente la mezcla de reacción a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 12,8 mg, 0,017 mmol, 35% a partir del producto intermedio 79.1) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,81$ min; CL-EM: m/z 659,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,97 - 1,13 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,37 - 1,54 (m, 2H), 1,61 - 1,74 (m, 1H), 1,74 - 1,90 (m, 3H), 1,90 - 2,10 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,08 - 3,15 (m, 2H), 3,16 - 3,51 (m, 5H), 3,57 (d, *J* = 20,1, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,75 - 3,83 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 19,6, 1H), 4,09 - 4,21 (m, 1H), 4,40 - 4,52 (m, 1 H), 5,94 (s, 1H), 6,53 - 6,62 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 8,30 - 8,40 (m, 1 H).

Producto intermedio 84.1: Éster metílico del ácido ((3-benciloxicarbonil-amino-propil)-{4-[[{(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-amino)-acético.



20 A una disolución del producto intermedio 79.1 (30 mg, 0,047 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente 3-[(benciloxicarbonil)-amino]propionaldehído (11,76 mg, 0,057 mmol), AcOH (0,005 ml, 0,095 mmol) y NaBH(OAc)₃ (20,05 mg, 0,095 mmol) a TA. Se agitó la suspensión a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título en bruto (41,9 mg) como una resina amarilla, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 2,25$ min; CL-EM: m/z 825,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 85: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-[metil-[4-(4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



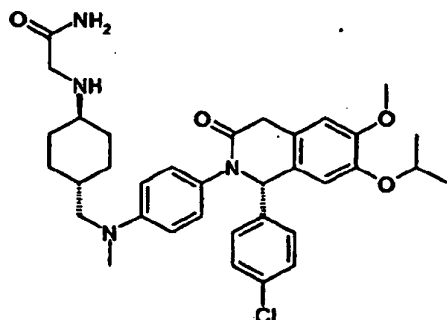
30 Se calentó una disolución del producto intermedio 85.1 en bruto (135 mg) y formaldehído (al 37% en agua, 0,156 ml, 2,1 mmol) en ETOH (3 ml) a 80°C y se agitó durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se evaporó

hasta sequedad. Se calentó el residuo resultante a 150°C durante 14 h a vacío, entonces se enfrió hasta TA y se purificó mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 22,5 mg, 0,030 mmol, 14% a partir del producto intermedio 79.1) como un sólido amarillo. HPLC: $t_{Ret} = 1,89$ min; CL-EM: m/z 631,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 1,07 - 1,18 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,1, 3H), 1,26 (d, J = 6,1, 3H), 1,33 - 1,47 (m, 2H), 1,71 - 1,85 (m, 1H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 2,10 - 2,21 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,21 (d, J = 6,6, 2H), 3,26 - 3,29 (m, 1H), 3,72 (d, J = 20,3, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,03 (d, J = 20,3, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,85 - 6,93 (m, 3H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H).

5

10

Producto intermedio 85.1: 2-[4-[[4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acetamida.



En un matraz de reacción sellado, se calentó una disolución de producto intermedio 79.1 (134 mg, 0,21 mmol) en una disolución de NH₃ 7 M en MeOH (3,35 ml) a 70°C y se agitó durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (135 mg) como una resina naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,85$ min; CL-EM: m/z 619,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 0,95 - 1,14 (m, 4H), 1,21 (d, J = 5,9, 3H), 1,26 (d, J = 6,1, 3H), 1,64 - 1,80 (m, 3H), 1,90 - 1,98 (m, 2H), 2,33 - 2,44 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,12 - 3,19 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,71 (d, J = 20,1, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,02 (d, J = 20,5, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 6,59 - 6,65 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,82 - 6,89 (m, 3H), 7,13 - 7,18 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H).

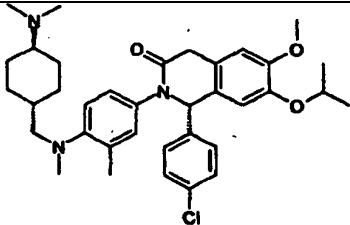
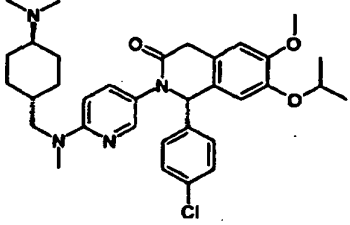
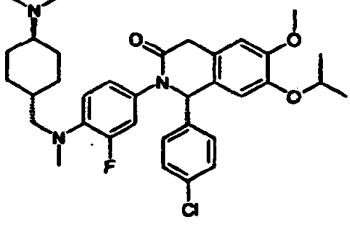
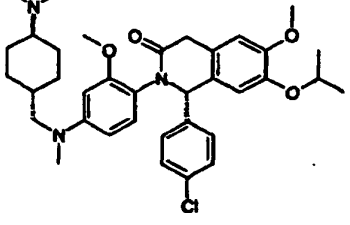
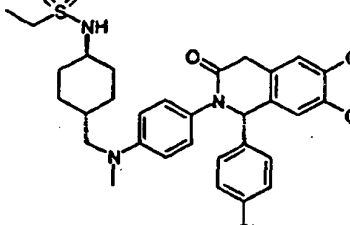
15

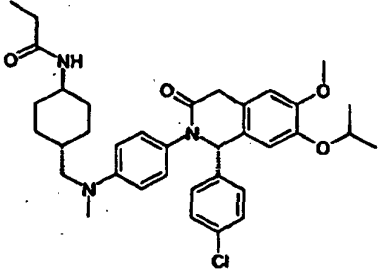
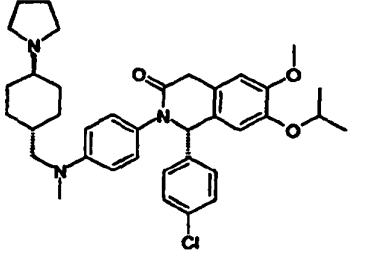
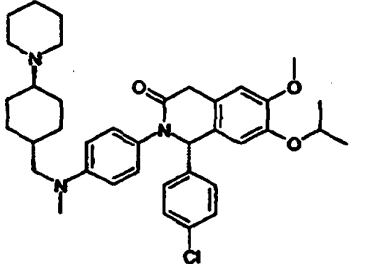
20 Ejemplo 86.

Se obtuvieron los compuestos 86a a 86e de manera análoga al ejemplo 75 mediante la reacción del producto intermedio 75.6 (o análogos preparados de manera similar) con diversos productos intermedios de bromo- o yoduro preparados de manera análoga al producto intermedio 75.8. Se obtuvieron los compuestos 86f y 86g de manera análoga al ejemplo 77 y el ejemplo 78 mediante la reacción del producto intermedio 77.3 (o análogos preparados de manera similar) con diversos cloruros de sulfonilo, cloruros de acilo o ácidos carboxílicos. Se obtuvieron los compuestos 86h y 86i de manera análoga al ejemplo 81 mediante la reacción del producto intermedio 77.3 (o análogos preparados de manera similar) con diversos análogos de alquilo bis-halogenados.

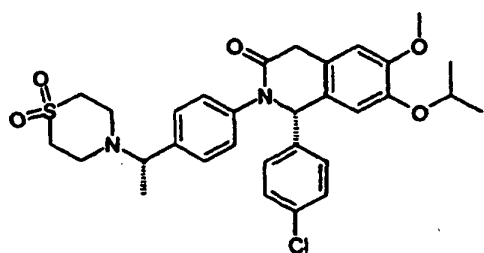
25

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
86a		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{5-[[trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil]-metil-amino]-piridin-2-il}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,83$; CL-EM: m/z 591,6 [M+H]⁺.</p>

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
86b		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-3-metil-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona</p> <p>NVP-CEX461-AI-1</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,61$; CL-EM: m/z 604,7 [M+H]⁺.</p>
86c		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{6-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-piridin-3-il}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,56$; CL-EM: m/z 591,7 [M+H]⁺.</p>
86d		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-3-fluoro-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,98$; CL-EM: m/z 608,7 [M+H]⁺.</p>
86e		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-2-metoxi-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,92$; CL-EM: m/z 620,3 [M+H]⁺.</p>
86f		<p>{4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,25$; CL-EM: m/z 654,7 [M+H]⁺.</p>

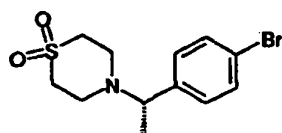
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
86g		<p>N-{4-[(4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metilamino)-metil]-trans-ciclohexil}-propionamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,13$; CL-EM: m/z 618,3 [M+H]⁺.</p>
86h		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[metil-(trans-4-pirrolidin-1-il-clohexilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,89$; CL-EM: m/z 616,4 [M+H]⁺.</p>
86i		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[metil-(trans-4-piperidin-1-il-ciclohexilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,92$; CL-EM: m/z 630,4 [M+H]⁺.</p>

Ejemplo 87: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[(S)-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-etil]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



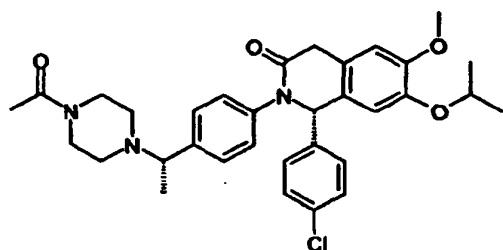
5 Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 11,9 mg, 0,017 mmol, 20%) como un sólido amarillo claro a partir del producto intermedio 75.6 (30 mg, 0,087 mmol) y el producto intermedio 87.1 (41,4 mg, 0,13 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 1,90$ min; CL-EM: m/z 583,5 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 1,23 (d, $J = 5,9$, 3H), 1,28 (d, $J = 6,1$, 1 H), 1,53 (d, $J = 6,6$, 1 H), 3,21 (s. a., 8H), 3,77 (d, $J = 20,3$, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,05 (d, $J = 20,3$, 1H), 4,10 - 4,19 (m, 1 H), 4,42 - 4,52 (spt, $J = 5,9$, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,83 (s, 1 H), 6,90 (s, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 4H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 2H).

Producto intermedio 87.1: 1,1-Dióxido de 4-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-tiomorfolina.



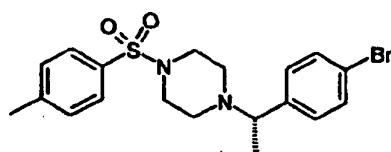
10 Se calentó una disolución de (S)-1-(4-bromofenil)etanamina (0,144 ml, 1,0 mmol) y vinilsulfoniletano (0,100 ml, 1,0 mmol) en EtOH (4,0 ml) a 100°C y se agitó durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (elución en gradiente, heptano / AcOEt de 95:5 a 4:6) para proporcionar el compuesto del título (256 mg, 0,804 mmol, rendimiento del 80%) como un aceite incoloro que cristalizó dejándolo reposar dando lugar a un sólido incoloro. CCF: $R_F = 0,40$ (heptano / AcOEt 1:1); HPLC: $t_{Ret} = 1,29$ min; CL-EM: m/z 320,2 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,39 (d, $J = 6,8$, 3H), 2,92 - 3,09 (m, 8H), 3,76 (q, $J = 6,8$, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 2H).

20 **Ejemplo 88:** (S)-2-{4-[(S)-1-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



25 Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 18,3 mg, 0,027 mmol, 26%) a partir del producto intermedio 75.6 (36 mg, 0,104 mmol) y el producto intermedio 88.3 (48,6 mg, 0,156 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 1,76$ min; CL-EM: m/z 576,5 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1,22 (d, $J = 6,1$, 3H), 1,25 (d, $J = 5,9$, 3H), 1,53 - 1,68 (m, 3H), 2,01 (s. a., 3H), 2,69 - 3,20 (m, 4H), 3,56 - 3,69 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,86 (d, $J = 19,8$, 1H), 3,90 - 4,08 (m, 1H), 4,36 - 4,61 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,30 - 7,42 (m, 6H), 7,44 - 7,54 (m, 2H).

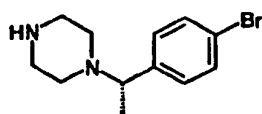
Producto intermedio 88.1: 1-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-4-(tolueno-4-sulfonil)-piperazina.



30 Se calentó una mezcla de (S)-1-(4-bromofenil)etanamina (0,36 ml, 2,50 mmol) y N,N-bis(2-cloroetil)-4-

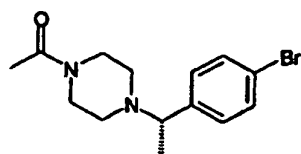
metilbencenosulfonamida (864 mg; 2,62 mmol) en DIPEA (0,873 ml, 5,0 mmol) a 125°C y se agitó durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, entonces se diluyó en DCM (30 ml) y se lavó con Na₂CO₃ 2 M en agua (40 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml) y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se añadió AcOEt en pequeñas porciones en una mezcla caliente del producto en bruto en heptano hasta la disolución completa. Se dejó enfriar la mezcla hasta TA, tiempo durante el cual se produjo la precipitación. Se enfrió la mezcla hasta 0°C (baño de hielo) durante 30 min, entonces se filtró. Se lavó el sólido con heptano, se secó al aire y finalmente a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (810 mg, 1,91 mmol, rendimiento del 77%) como un sólido pardusco. HPLC: $t_{Ret} = 1,66$ min; CL-EM: m/z 425,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,29 (d, J = 6,8, 3H), 2,41 - 2,50 (m, 5H), 2,52 - 2,61 (m, 2H), 2,93 - 3,05 (m, 4H), 3,34 (q, J = 6,7, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,61 - 7,66 (m, 2H).

Producto intermedio 88.2: 1-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-piperazina.



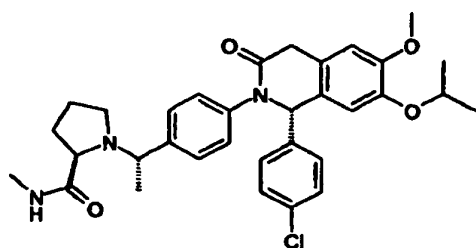
A una disolución del producto intermedio 88.1 (802 mg, 1,89 mmol) en TFA (1,46 ml, 18,95 mmol) se le añadió H₂SO₄ (0,707 ml, 13,26 mmol) a TA. Se calentó la mezcla a 75°C y se agitó durante 6 h, entonces se enfrió hasta TA, se diluyó con AcOEt y se lavó cuidadosamente con Na₂CO₃ 2 M en agua (2 x) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en bruto (479,6 mg, 1,728 mmol, rendimiento del 91%) como un aceite naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 0,86$ min; CL-EM: m/z 269,5 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,33 (d, J = 6,6, 3H), 2,29 - 2,39 (m, 2H), 2,40 - 2,53 (m, 2H), 2,84 - 2,90 (m, 4H), 3,32 (q, J = 6,8, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H).

Producto intermedio 88.3: 1-{4-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-etanona.



A una disolución del producto intermedio 88.2 (103 mg, 0,371 mmol) en DCM (1,8 ml) se le añadieron sucesivamente Et₃N (0,155 ml, 1,113 mmol) y cloruro de acetilo (0,066 ml, 0,928 mmol) a TA. Se agitó la mezcla a TA durante 1 h, entonces se diluyó en AcOEt (20 ml) y se lavó con Na₂CO₃ 2 M en agua (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, [heptano / DCM 1:1] / TBME que contiene el 5% de NH₃ 7 M en MeOH de 95:5 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (108 mg, 0,347 mmol, rendimiento del 93%) como un aceite amarillo claro. HPLC: $t_{Ret} = 1,01$ min; CL-EM: m/z 311,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,35 (d, J = 6,6, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,29 - 2,54 (m, 4H), 3,37 (q, J = 6,8, 1H), 3,43 (t, J = 5,1, 2H), 3,52 - 3,68 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H).

Ejemplo 89: Metilamida del ácido (R)-1-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-piperolidin-2-carboxílico.



A una disolución del producto intermedio 89.4 (sal de TFA, 8,7 mg, 0,013 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron sucesivamente metilamina (2 M en THF, 0,077 ml, 0,155 mmol), Et₃N (0,004 ml, 0,031 mmol) y HATU (11,8 mg, 0,031 mmol) a TA. Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó durante 14 h, entonces se enfrió hasta TA y se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 4,8 mg, 0,007 mmol, 54%) como un sólido incoloro. HPLC: $t_{Ret} = 1,76$ min; CL-EM:

m/z 576,5 [M+H]⁺.

Producto intermedio 89.1: Éster metílico del ácido (R)-1-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-pirrolidin-2-carboxílico

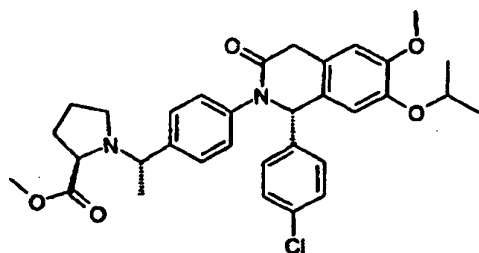
y

Producto intermedio 89.2: Éster metílico del ácido (S)-1-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-pirrolidin-2-carboxílico.



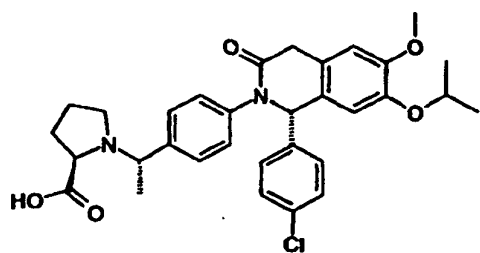
- 5 El siguiente procedimiento se adaptó de W.A.J. Starmans, R.W.A. Walgers, L. Thijs, R. de Gelder, J.M.M. Smits, y B. Zwanenburg, Tetrahedron 54 (1998) 4991-5004. A una mezcla de 2,5-dibromopentanoato de metilo (0,401 ml, 2,56 mmol) y K₂CO₃ (706 mg, 5,11 mmol) en MeCN (7 ml) y agua (0,7 ml) se le añadió gota a gota una disolución de (S)-1-(4-bromofenil)etanamina (0,405 ml, 2,81 mmol) en MeCN (3,5 ml) a 80°C. Tras la adición, se agitó
- 10 adicionalmente la mezcla de reacción a 80°C durante 14 h, entonces se enfrió hasta TA, se diluyó en AcOEt (50 ml) y se lavó con agua (40 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con AcOEt y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante y se separaron ambos diastereoisómeros mediante prep-HPLC de fase inversa (elución en gradiente, MeCN / agua que contiene formiato de amonio 20 mM). Se combinaron las fracciones que contenían el material puro y se concentraron a vacío. Se basificó la mezcla acuosa resultante mediante la adición de Na₂CO₃ 2 M y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad
- 15 para proporcionar los compuestos del título como aceites amarillo claro. Producto intermedio 89.1: 240 mg, 0,77 mmol, 30%; HPLC: ^At_{Ret} = 1,15 min, ^Ct_{Ret} = 4,07 min; CL-EM: m/z 314,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,38 (d, J = 6,6, 3H), 1,76 - 1,99 (m, 3H), 2,04 - 2,16 (m, 1H), 2,52 (q, J = 8,1, 1 H), 3,05 - 3,13 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 9,4, 3,5, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,66 (q, J = 6,6, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 2H). Producto intermedio 89.2: 222 mg, 0,71 mmol, 28%; HPLC: ^At_{Ret} = 1,15 min, ^Ct_{Ret} = 5,18 min; CL-EM: m/z 314,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,36 (d, J = 6,8, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 1H), 1,84 - 1,96 (m, 2H), 2,03 - 2,14 (m, 1H), 2,54 - 2,63 (m, 1H), 2,93 - 3,02 (m, 1H), 3,31 (dd, J = 9,2, 4,0, 1 H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (q, J = 6,6, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H). Se atribuyó la configuración de cada diastereoisómero comparando los espectros de ¹H-RMN con los datos de ¹H-RMN publicados de los análogos próximos (véase R. Almansa, D. Guijarro y M. Yus Tetrahedron: Asymmetry 18, 2007, 2828 -2840).
- 25

Producto intermedio 89.3: Éster metílico del ácido (R)-1-((S)-1-{(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-pirrolidin-2-carboxílico.



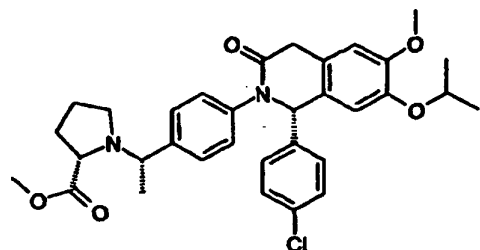
- 30 Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 50,3 mg, 0,073 mmol, 36%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 75.6 (70 mg, 0,20 mmol) y el producto intermedio 89.1 (95 mg, 0,30 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: ^At_{Ret} = 1,85 min; CL-EM: m/z 577,5 [M+H]⁺.

Producto intermedio 89.4: Ácido (R)-1-((S)-1-{(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-pirrolidin-2-carboxílico.



- 5 Se calentó una mezcla de producto intermedio 89.3 (sal de TFA, 50,3 mg, 0,073 mmol) y LiOH monohidratado (22 mg, 0,52 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (0,25 ml) a 60°C y se agitó durante 14 h, entonces se enfrió hasta TA y se sometió directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA, 12,4 mg, 0,018 mmol, 25%) como un sólido blanquecino. HPLC: $t_{Ret} = 1,85$ min; CL-EM: m/z 563,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 90: Éster metílico del ácido (S)-1-((S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-pirrolidin-2-carboxílico.



- 10 Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 20,5 mg, 0,030 mmol, 34%) a partir del producto intermedio 75.6 (30 mg, 0,087 mmol) y el producto intermedio 89.2 (40,6 mg, 0,13 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. Se realizó la purificación del material in bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 1,86$ min; CL-EM: m/z 577,6 [M+H]⁺.

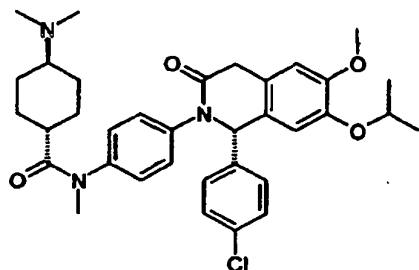
Ejemplo 91.

- 15 Se obtuvieron los compuestos 91a a 91c de manera análoga al ejemplo 87 y al ejemplo 88 mediante la reacción del producto intermedio 75.6 con diversos productos intermedios de bromo- o yodo-arilo preparados de manera análoga al producto intermedio 87.1 o al producto intermedio 88.3.

N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
91a		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[(R)-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-etil]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,91$; CL-EM: m/z 583,5 [M+H]⁺.</p>
91b		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-ciclopropil]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,42$; CL-EM: m/z 595,6 [M+H]⁺.</p>

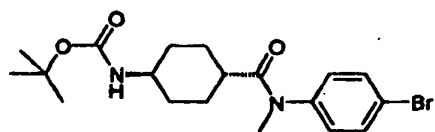
N.º	Estructura	Nombre / HPLC / EM / RMN
91c		(S)-2-{4-[1-(4-Acetil-piperazin-1-il)-ciclopropil]-fenil}-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 1,79$; CL-EM: m/z 588,6 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 92: {4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-metilamida del ácido trans-4-dimetilamino-ciclohexanocarboxílico.

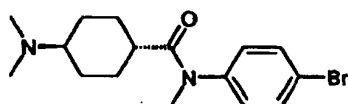


- 5 Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 19,4 mg, 0,027 mmol, 19%) como un sólido amarillo claro a partir del producto intermedio 75.6 (50 mg, 0,145 mmol) y el producto intermedio 92.2 (58,9 mg, 0,174 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: $t_{Ret} = 1,85$ min; CL-EM: m/z 604,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,01 - 1,18 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,1, 3H), 1,39 - 1,57 (m, 2H), 1,70 - 1,85 (m, 2H), 1,87 - 2,01 (m, 2H), 2,06 - 2,22 (m, 1H), 2,61 - 2,72 (2s, 6H), 3,02 - 3,21 (m, 4H), 3,65 (d, *J* = 19,8, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,90 (d, *J* = 19,6, 1H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24 - 7,42 (m, 8H).

Producto intermedio 92.1: Éster terc-butílico del ácido {4-[(4-bromo-fenil)-metil-carbamoi]-trans-ciclohexil}-carbámico.

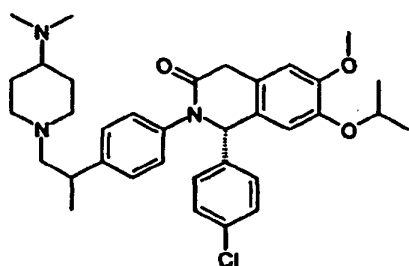


- 15 A una disolución de ácido trans-4-(Boc-amino)ciclohexanocarboxílico (148 mg, 0,608 mmol) en DMF se le añadieron sucesivamente 4-bromo-N-metilaniлина (0,084 ml, 0,669 mmol), Et₃N (0,170 ml, 1,217 mmol) y HATU (278 mg, 0,730 mmol) a TA. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 6 h, entonces se añadió HATU adicional (278 mg, 0,730 mmol) y se agitó adicionalmente la mezcla a 80°C durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con TBME y se lavó sucesivamente con HCl 2 M en agua y Na₂CO₃ 2 M en agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (elución en gradiente, H₂O que contiene TFA al 0,1% / MeCN 8:8 → 2:8) para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 0,236 mmol, 39%) como un sólido pardusco. HPLC: $t_{Ret} = 2,38$ min; CL-EM: m/z 411,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,73 - 0,99 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,32 - 1,45 (m, 3H), 1,55 - 1,76 (m, 4H), 1,86 - 2,15 (m, 1H), 3,11 (s. a., 3H), 6,56 (s. a., 1H), 7,27 - 7,35 (m, 2H), 7,61 - 7,69 (m, 2H).
- 25 Producto intermedio 92.2: (4-Bromo-fenil)-metil-amida del ácido trans-4-dimetilamino-ciclohexanocarboxílico.



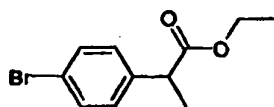
Se obtuvo el compuesto del título (65 mg, 0,192 mmol, 82%) como una resina amarilla a partir del producto intermedio 92.1 (96 mg, 0,233 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.8. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / NH₃ 7 M en MeOH 9:1] 95:5 → 100% de DCM / NH₃ 7 M en MeOH 9:1). CCF: R_F = 0,40 (DCM / NH₃ 7 M en MeOH 9:1); HPLC: $t_{Ret} = 1,23$ min; CL-EM: m/z 339,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,70-1,01 (m, 2H), 1,31 - 1,46 (m, 2H), 1,59 - 1,78 (m, 4H), 1,94 - 2,19 (m, 8H), 3,11 (s. a., 3H), 7,22 - 7,38 (m, 2H), 7,57 - 7,74 (m, 2H).

Ejemplo 93: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-etil]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



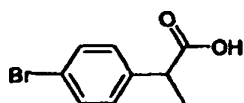
Se obtuvo el compuesto del título (25 mg, 0,042 mmol, 27%) como un sólido incoloro a partir del producto intermedio 75.6 (54 mg, 0,156 mmol) y el producto intermedio 93.4 (61 mg, 0,187 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). Se disolvió el compuesto purificado (sal de TFA) en MeOH y se eluyó a través de una resina de intercambio iónico básica (PL-HCO₃ MP SPE de Polymer Laboratories) para eliminar la sal de TFA. HPLC: $t_{Ret} = 1,77$ min; CL-EM: m/z 590,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,14 (d, *J* = 6,6, 3H), 1,20 (d, *J* = 5,9, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,9, 3H), 1,27 - 1,33 (m, 1 H), 1,62 - 1,70 (m, 2H), 1,74 - 2,01 (m, 3H), 2,28 - 2,35 (m, 2H), 2,79 - 2,95 (m, 4H), 3,60 (d, *J* = 19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,83 - 3,92 (m, 1H), 4,41 - 4,51 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,04 - 7,12 (m, 3H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,33 - 7,38 (m, 4H).

Producto intermedio 93.1: Éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-propiónico.



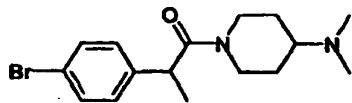
A una disolución de 4-bromofenilacetato de etilo (2 g, 8,23 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió cuidadosamente NaH (al 60% en aceite mineral, 0,494 g, 12,34 mmol) a 0°C (baño de hielo). Se agitó la suspensión espesa resultante a 0°C durante 30 min, entonces se añadió MeI (0,643 ml, 10,28 mmol) y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA y se agitó adicionalmente durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl para extinguir la reacción y se extrajo la mezcla con AcOEt (2x). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, heptano / AcOEt de 99:1 a 8:2) para proporcionar el compuesto del título (777,8 mg, 3,03 mmol, rendimiento del 37%) como un aceite incoloro. CCF: R_F = 0,64 (heptano / AcOEt 3:1); HPLC: $t_{Ret} = 2,60$ min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,13 (t, *J* = 7,1, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,1, 3H), 3,79 (q, *J* = 7,1, 1 H), 3,98 - 4,12 (m, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,49 - 7,56 (m, 2H).

Producto intermedio 93.2: Ácido 2-(4-bromo-fenil)-propiónico.



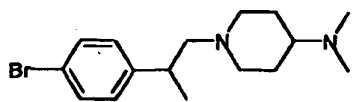
Se obtuvo el compuesto del título (263 mg, 1,15 mmol, 98%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 93.1 (300 mg, 1,17 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.2. Se usó el material en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 1,90$ min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,34 (d, *J* = 7,1, 3H), 3,69 (q, *J* = 7,1, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 12,42 (s, 1H).

Producto intermedio 93.3: 2-(4-Bromo-fenil)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-propan-1-ona.



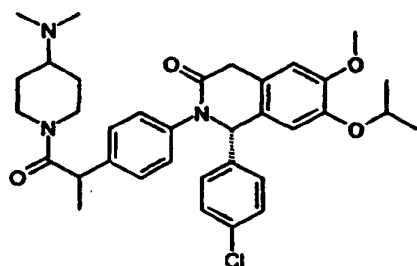
Se obtuvo el compuesto del título (370 mg, 1,09 mmol, 96%) como una resina amarilla a partir del producto intermedio 93.2 (259 mg, 1,13 mmol) y 4-(dimetilamino)-piperidina (174 mg, 1,36 mmol) de manera análoga al producto intermedio 92.1. Se realizó la purificación del material en bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / NH₃ 7 M en MeOH 99:1 → 9:1). CCF: R_F = 0,49 (DCM / NH₃ 7 M en MeOH 9:1); HPLC: ^At_{Ret} = 1,28 min; CL-EM: m/z 339,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,26 - 1,05 (m, 1H), 1,14 - 1,37 (m, 4H), 1,38 - 1,77 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,22 - 2,38 (m, 1H), 2,52 - 2,59 (m, 1H), 2,61 - 3,00 (m, 1H), 3,80 - 3,99 (m, 1H), 4,07 - 4,19 (m, 1H), 4,30 - 4,46 (m, 1H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 2H).

Producto intermedio 93.4: {1-[2-(4-Bromo-fenil)-propil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina.



A una disolución del producto intermedio 93.3 (221 mg, 0,651 mmol) en THF anhidro (3 ml) se le añadieron sucesivamente BH₃-THF (1 M en THF, 3,26 ml, 3,26 mmol) y algunas gotas de HCl 4 M en dioxano a TA. Se calentó la mezcla de reacción a 70°C, se agitó durante 2 h 30, entonces se enfrió hasta TA y se extinguió cuidadosamente mediante la adición de una disolución acuosa de HCl 2 M (6,5 ml). Se calentó la mezcla a 100°C y se agitó durante 30 min, entonces se enfrió hasta TA, se diluyó con AcOEt y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna de fase inversa (elución en gradiente, agua + TFA al 0,1% / MeCN + TFA al 0,1% de 98:2 a 6:4). Se recogieron las fracciones que contenían el compuesto deseado, se basificaron mediante la adición de Na₂CO₃ sólido y se extrajeron con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 0,39 mmol, rendimiento del 60%) como un aceite incoloro que cristalizó dando lugar a un sólido incoloro dejándolo reposar. HPLC: ^At_{Ret} = 1,10 min; CL-EM: m/z 325,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,14 (d, J = 7,1, 3H), 1,19 - 1,35 (m, 2H), 1,61 - 1,70 (m, 2H), 1,76 - 1,91 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,33 (d, J = 7,6, 2H), 2,79 - 2,88 (m, 2H), 2,92 (q, J = 7,1, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H).

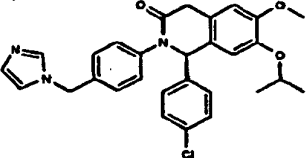
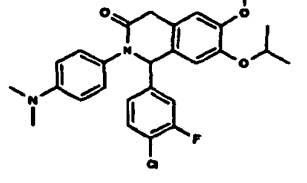
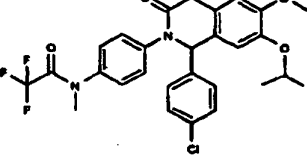
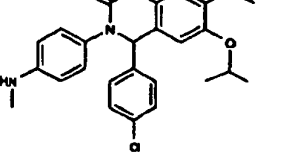
Ejemplo 94: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-fenil]-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

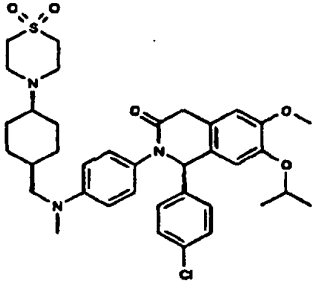
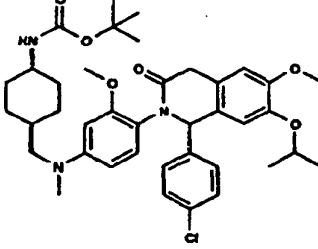
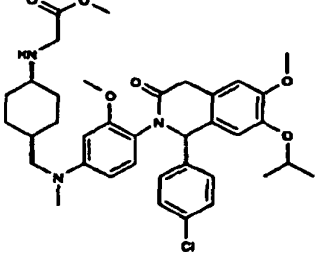


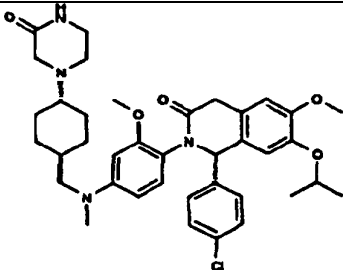
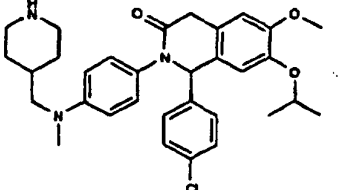
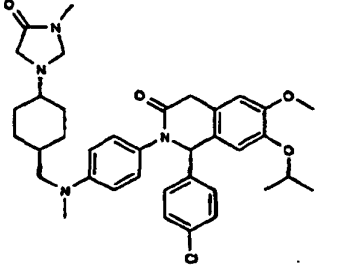
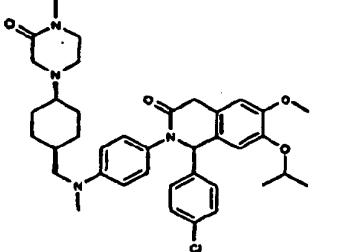
Se obtuvo el compuesto del título (sal de TFA, 11,6 mg, 0,019 mmol, 13%) como un sólido amarillo claro a partir del producto intermedio 75.6 (50 mg, 0,145 mmol) y el producto intermedio 93.3 (58,9 mg, 0,174 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. Se realizó la purificación del material en bruto mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters). HPLC: ^At_{Ret} = 1,91 min; CL-EM: m/z 604,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,14 - 1,32 (m, 10H), 1,37 - 2,03 (m, 3H), 2,41 - 2,62 (m, 3H), 2,62 - 3,04 (m, 4H), 3,25 - 3,39 (m, 1H), 3,60 (d, J = 19,8, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,81 - 3,89 (m, 1H), 3,96 - 4,20 (m, 2H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 6,05 - 6,12 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,03 - 7,18 (m, 3H), 7,19 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,42 (m, 4H).

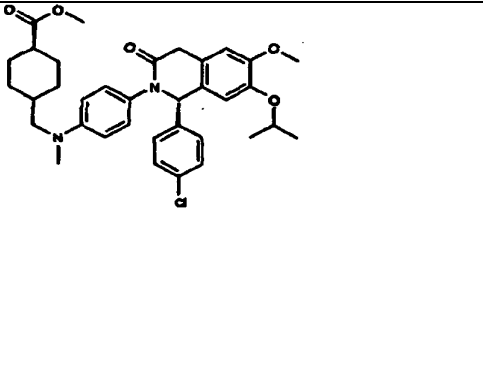
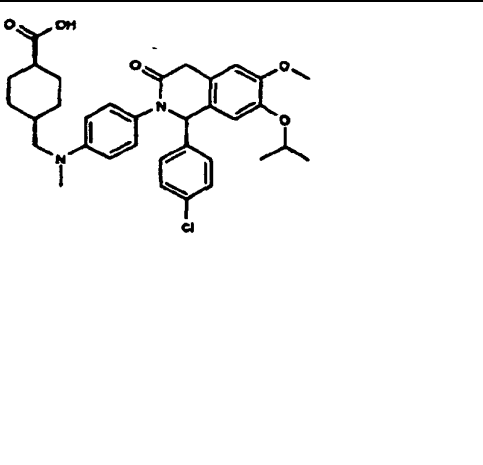
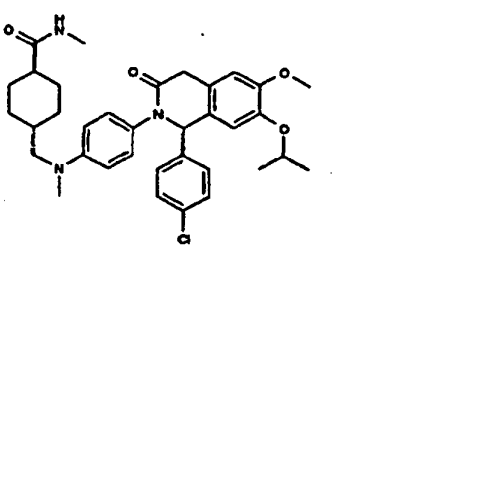
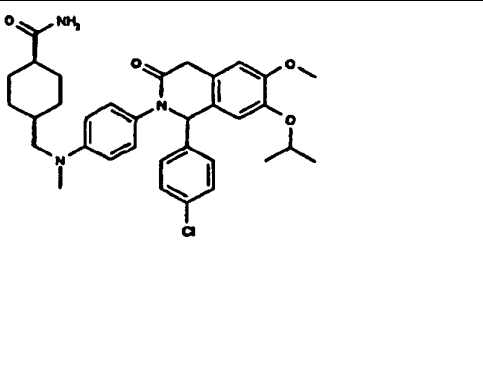
Se obtuvieron los ejemplos 95, 101, 104, 105, 106, 107, 112, 117, 118, 119, 126, 130, 132, 138, 139, 144, 147, 149, 150, 152, 153, 172, 174, 175, 180, 183, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 203, 204, 205, 207, 209, 210, 211, 212, 214, 216, 226, 227, 228 y los productos intermedios 123.1, 137.1, 163.1, 164.2, 169.1, 176.2, 177.2, 178.1, 192.2, 201.1, 215.2, 219.1 de manera análoga al ejemplo 75 mediante la reacción del producto intermedio 75.6 (o análogos preparados de manera similar).

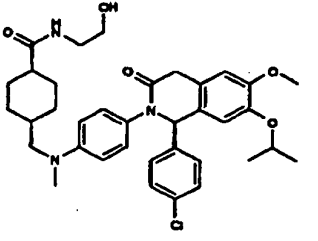
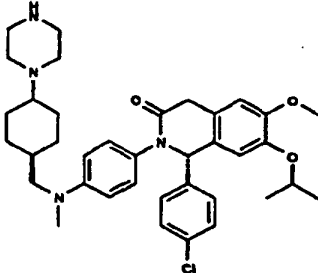
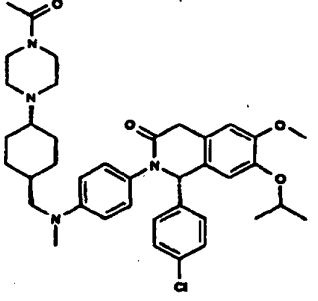
Se obtuvieron los ejemplos 96, 98, 182, 188 y los productos intermedios 166.2, 185.2, 186.1, 187.2, 189.3 de manera análoga al ejemplo 1 mediante la reacción del producto intermedio 96.1 (o análogos preparados de manera similar).

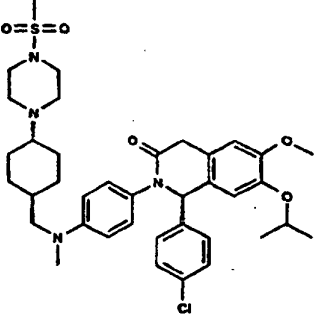
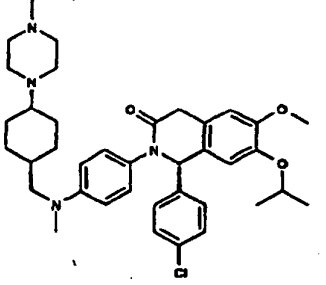
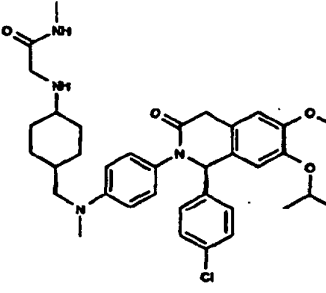
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
95		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-imidazol-1ilmetilfenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{tRet} = 4,686$; CL-EM: m/z 502,4 [M+H]⁺.</p>
96		<p>1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2-(4-dimetilaminofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $K_{tRet} = 6,166$; CL-EM: m/z 483,4 [M+H]⁺.</p>
98		<p>N-(4-[1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida.</p> <p>HPLC: $K_{tRet} = 7,338$; CL-EM: m/z 547,1 [M+H]⁺.</p>
99		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-metilamino-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $K_{tRet} = 5,878$; CL-EM: m/z 451,4 [M+H]⁺.</p>

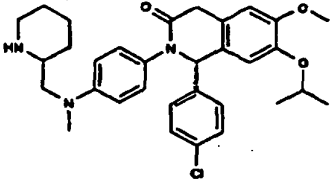
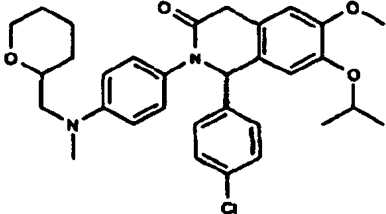
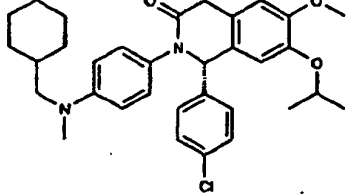
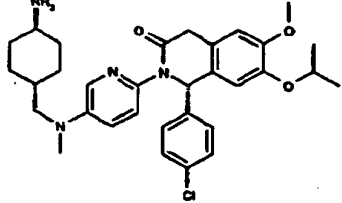
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
100		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-{[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-trans-ciclohexilmetil]-metilamino}-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,02$; CL-EM: m/z 680,2 [M+H]⁺.</p>
101		<p>Éster terc-butílico del ácido {4-[[4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metoxi-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-carbámico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,84$; CL-EM: m/z 692,2 [M+H]⁺.</p>
102		<p>Éter terc-butílico del ácido {4-[[4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-1,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metoxi-fenil]metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,99$; CL-EM: m/z 664,3 [M+H]⁺.</p>

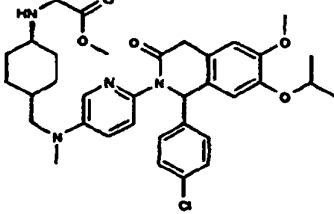
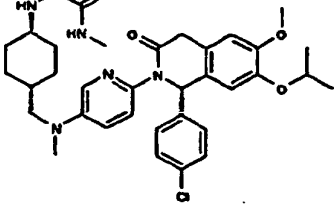
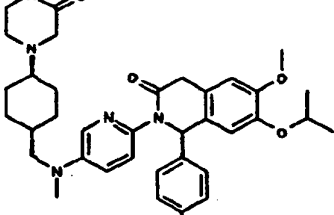
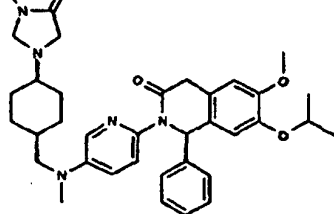
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
103		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(2-metoxi-4-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^A = 1,91$; CL-EM: m/z 675,3 [M+H]⁺.</p>
104		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^A = 1,94$; CL-EM: m/z 548,2 [M+H]⁺.</p>
105		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^F = 1,164$; CL-EM: m/z 645,5 [M+H]⁺.</p>
106		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^E = 4,57$; CL-EM: m/z 659,2 [M+H]⁺.</p>

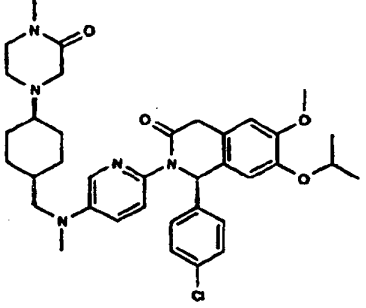
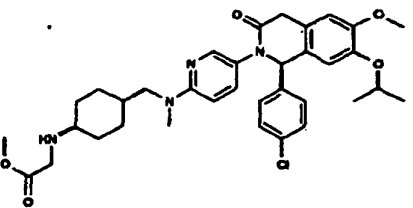
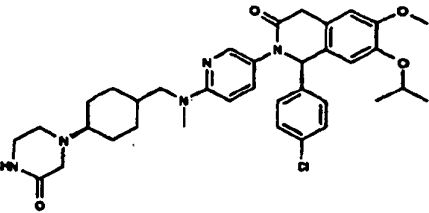
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
107		<p>Éster metílico del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metilamino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $G_t t_{Ret} = 7,244$; CL-EM: m/z 605,4 [M+H]⁺.</p>
108		<p>Ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metilamino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $G_t t_{Ret} = 6,443$; CL-EM: m/z 591,4 [M+H]⁺.</p>
109		<p>Metilamida del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metilamino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $A_t t_{Ret} = 2,12$; CL-EM: m/z 604,2 [M+H]⁺.</p>
110		<p>Amida del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metilamino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $A_t t_{Ret} = 2,03$; CL-EM: m/z 590,2 [M+H]⁺.</p>

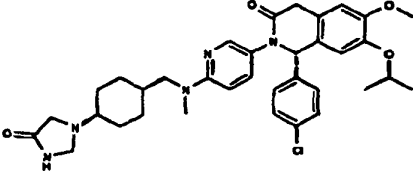
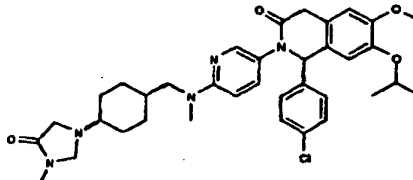
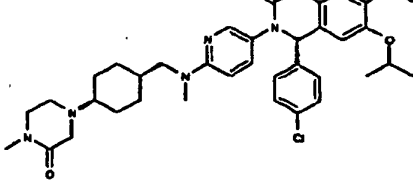
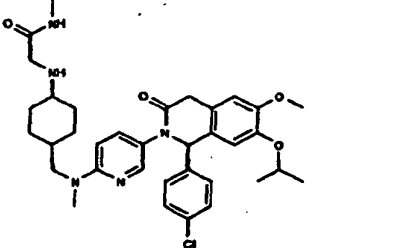
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
111		<p>(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-melhilamino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,98$; CL-EM: m/z 634,2 [M+H]⁺.</p>
112		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[metil-(4-piperazin-1-il-trans-ciclohexilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,76$; CL-EM: m/z 631,3 [M+H]⁺.</p>
113		<p>(S)-2-(4-{[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-fenil)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,89$; CL-EM: m/z 673,3 [M+H]⁺.</p>

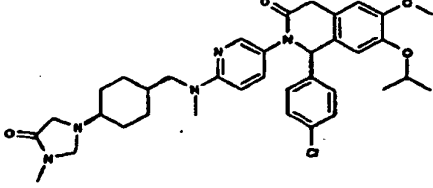
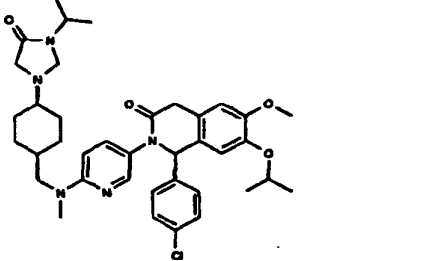
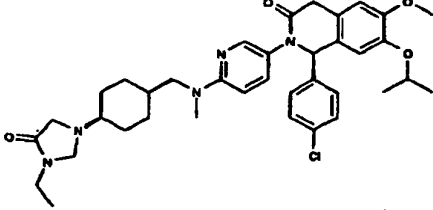
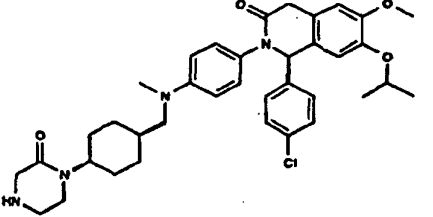
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
114		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-(4-[[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino]-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,97$; CL-EM: m/z 709,4 [M+H]⁺.</p>
115		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,78$; CL-EM: m/z 645,5 [M+H]⁺.</p>
116		<p>2-{4-[[4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-metil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,86$; CL-EM: m/z 633,2 [M+H]⁺.</p>

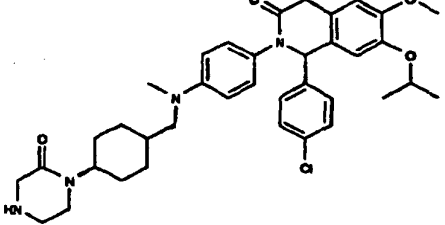
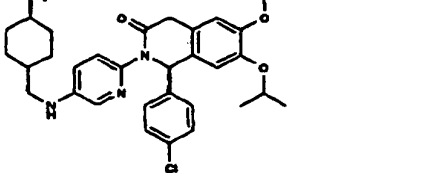
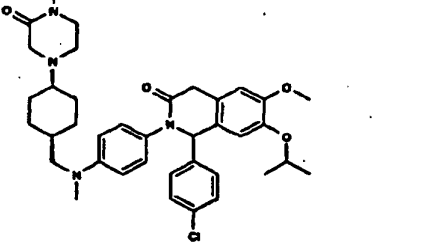
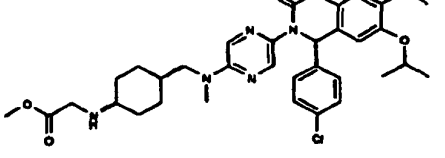
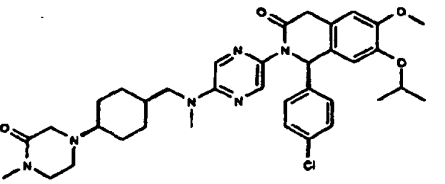
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
117		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(metil-piperidin-2-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,93$; CL-EM: m/z 548,4 [M+H]⁺.</p>
118		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(metil-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,41$; CL-EM: m/z 549,4 [M+H]⁺.</p>
119		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(ciclohexilmetil-metilamino)-fenil]-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 2,70$; CL-EM: m/z 547,5 [M+H]⁺.</p>
120		<p>(S)-2-[5-[(Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-metilamino]-piridin-2-il]-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 0,98$; CL-EM: m/z 563,4 [M+H]⁺.</p>

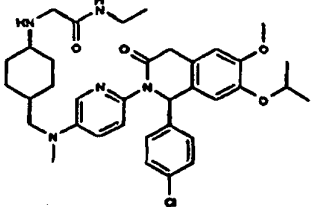
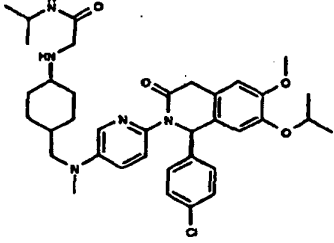
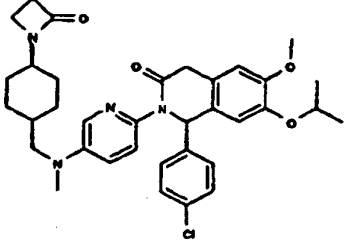
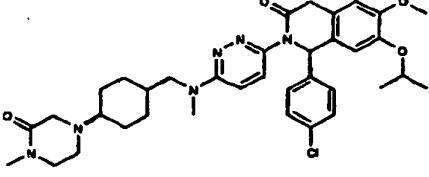
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
121		<p>Éster metílico del ácido {4-[(6-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético.</p> <p>HPLC: $F_{tRet} = 1,204$; CL-EM: m/z 635,5 [M+H]⁺.</p>
122		<p>2-{4-[(6-[(S)-1-(4-Clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino)-N-metil-acetamida.</p> <p>HPLC: $F_{tRet} = 1,080$; CL-EM: m/z 634,2 [M+H]⁺.</p>
123		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $F_{tRet} = 1,082$; CL-EM: m/z 646,2 [M+H]⁺.</p>
124		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $F_{tRet} = 1,236$; CL-EM: m/z 646,4 [M+H]⁺.</p>

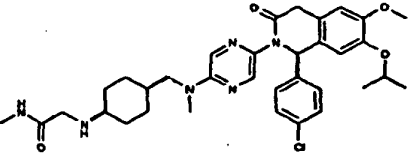
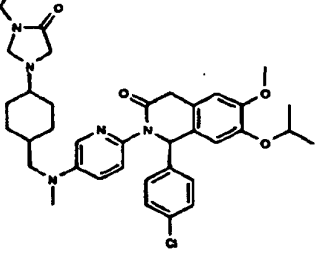
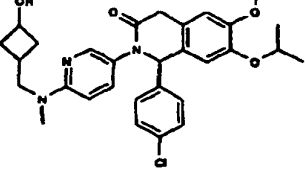
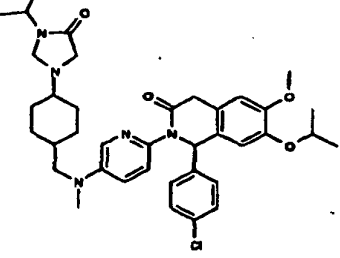
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
125		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $F_{t_{Ret}} = 1,019$; CL-EM: m/z 660,4 [M+H]⁺.</p>
126		<p>Éster metílico del ácido {4-[[5-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético.</p> <p>HPLC: $G_{t_{Ret}} = 5,334$; CL-EM: m/z 635,4 [M+H]⁺.</p>
127		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $G_{t_{Ret}} = 5,162$; CL-EM: m/z 646,2 [M+H]⁺.</p>

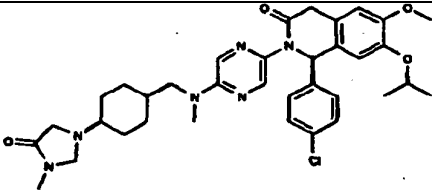
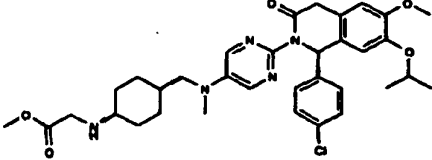
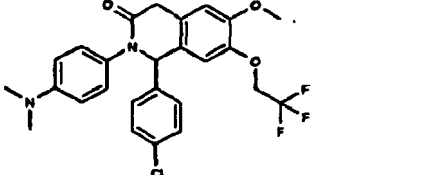
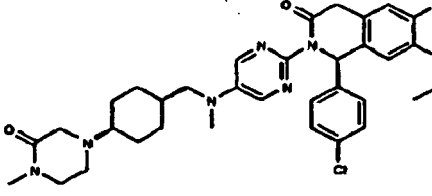
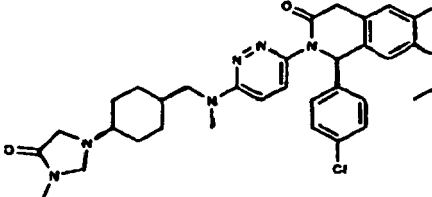
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
128		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $G_{t_{Ret}} = 0,99$; CL-EM: m/z 632,2 [M+H]⁺.</p>
129		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(6-{[4-(3-hidroxi-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-piridin-3-il)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $G_{t_{Ret}} = 1,01$; CL-EM: m/z 662,5 [M+H]⁺.</p>
130		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $G_{t_{Ret}} = 5,252$; CL-EM: m/z 660,5 [M+H]⁺.</p>
131		<p>2-{4-[(5-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil-amino)-N-isopropil-acetamida.</p> <p>HPLC: $H_{t_{Ret}} = 1,21$; CL-EM: m/z 662,3 [M+H]⁺.</p>

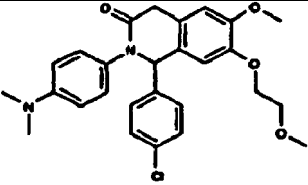
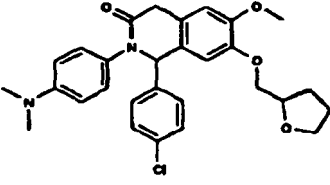
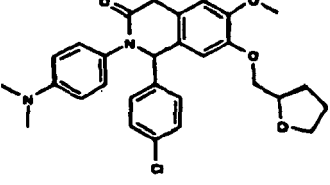
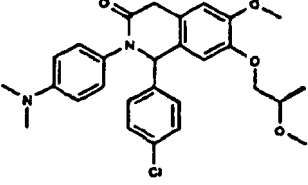
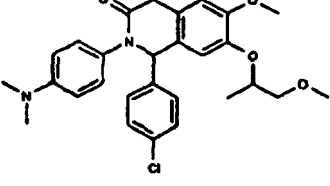
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
132		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^G t_{Ret} = 5,269$; CL-EM: m/z 646,5 [M+H]⁺.</p>
133		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-(6-{[4-(3-isopropil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-piridin-3-il)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^H t_{Ret} = 1,40$; CL-EM: m/z 674,2 [M+H]⁺.</p>
134		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-3-(6-{[4-(3-etil-4-oxoimidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-piridin-3-il)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^G t_{Ret} = 5,343$; CL-EM: m/z 660,3 [M+H]⁺.</p>
135		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^H t_{Ret} = 1,54$; CL-EM: m/z 646,3 [M+H]⁺.</p>

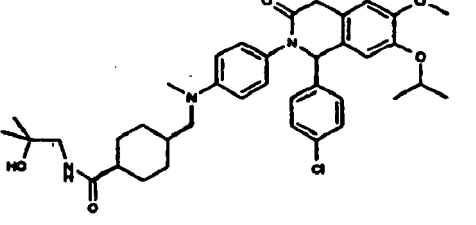
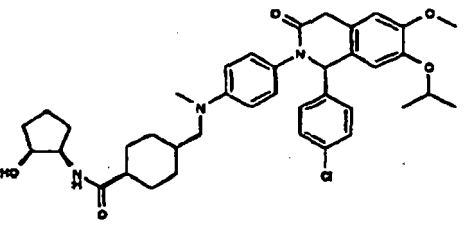
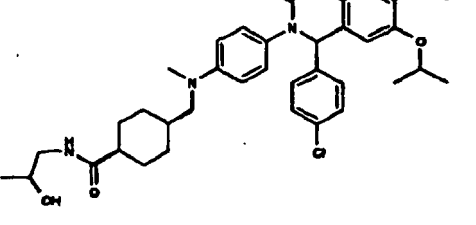
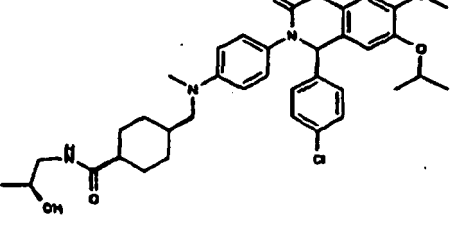
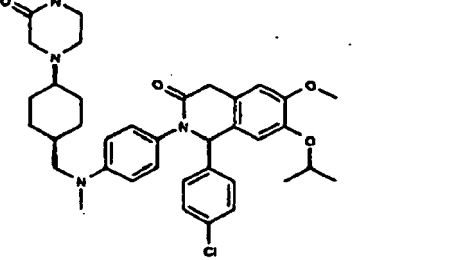
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
136		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(2-oxo-piperazin-1-il)-cisciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^H t_{Ret} = 1,52$; CL-EM: m/z 645,3 [M+H]⁺.</p>
137		<p>(S)-2-[5-[(Trans-4-aminociclohexilmetil)-amino]-piridin-2-il]-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^F t_{Ret} = 0,937$; CL-EM: m/z 549,4 [M+H]⁺.</p>
138		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^E t_{Ret} = 4,737$; CL-EM: m/z 659,2 [M+H]⁺.</p>
139		<p>Éster metílico del ácido {4-[[5-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético.</p> <p>HPLC: $^I t_{Ret} = 5,36$; CL-EM: m/z 636,5 [M+H]⁺.</p>
140		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-metoxi-2-(5-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^I t_{Ret} = 5,167$; CL-EM: m/z 661,5 [M+H]⁺.</p>

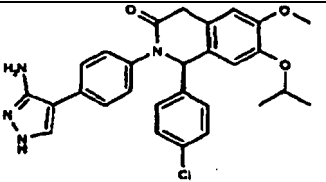
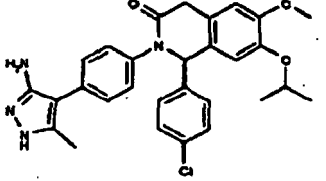
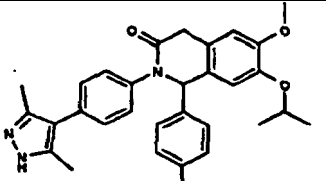
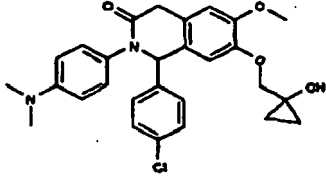
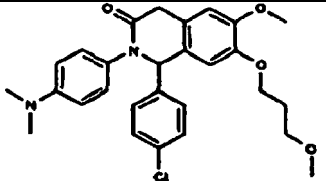
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
141		<p>2-{4-[(6-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino)-N-etil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,016$; CL-EM: m/z 648,5 [M+H]⁺.</p>
142		<p>2-{4-[(6-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino)-N-isopropil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,035$; CL-EM: m/z 662,5 [M+H]⁺.</p>
143		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(2-oxo-azetidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,294$; CL-EM: m/z 617,4 [M+H]⁺.</p>
144		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridazin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,465$; CL-EM: m/z 661,5 [M+H]⁺.</p>

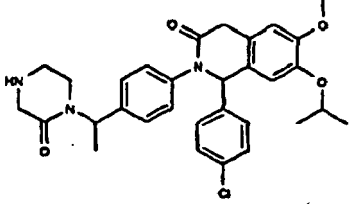
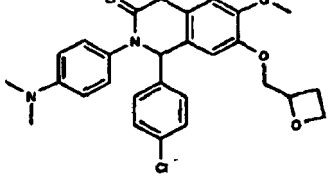
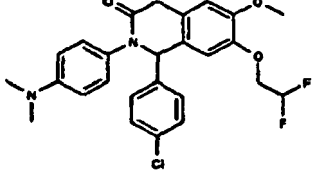
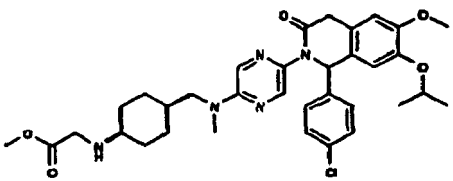
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
145		<p>2-{4-[(5-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil-amino}-N-metil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,14$; CL-EM: m/z 635,5 [M+H]⁺.</p>
146		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(5-{[4-(3-etil-4-oxoimidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metilamino}-piridin-2-il)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,132$; CL-EM: m/z 660,3 [M+H]⁺.</p>
147		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{6-[(3-hidroxiciclobutilmetil)-metil-amino]-piridin-3-il}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 0,989$; CL-EM: m/z 536,4 [M+H]⁺.</p>
148		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-(5-{[4-(3-isopropil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-piridin-2-il)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,165$; CL-EM: m/z 674,3 [M+H]⁺.</p>

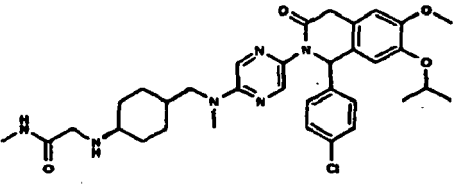
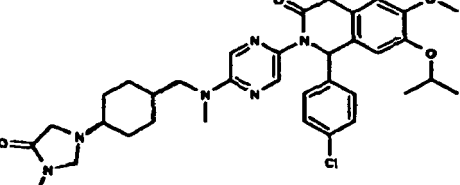
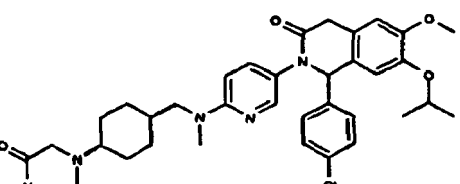
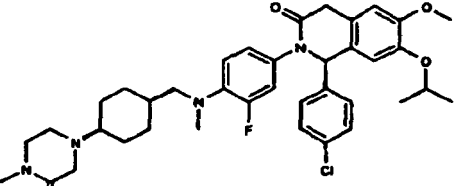
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
149		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,202$; CL-EM: m/z 647,2 [M+H]⁺.</p>
150		<p>Éster metílico del ácido {4-[(2-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirimidin-5-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,07$; CL-EM: m/z 636,4 [M+H]⁺.</p>
151		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6,02$; CL-EM: m/z 505,4 [M+H]⁺.</p>
152		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-ipiperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirimidin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,929$; CL-EM: m/z 661,5 [M+H]⁺.</p>
153		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridazin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,497$; CL-EM: m/z 647 [M+H]⁺.</p>

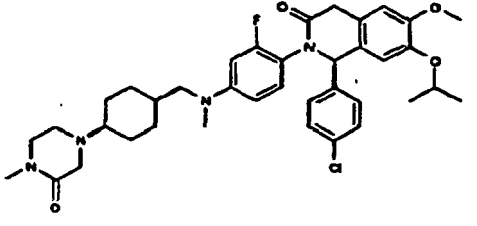
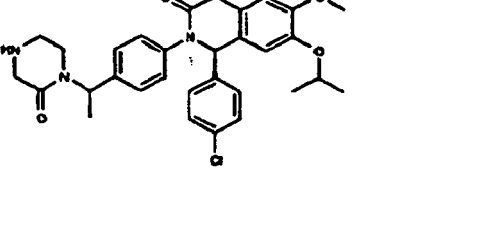
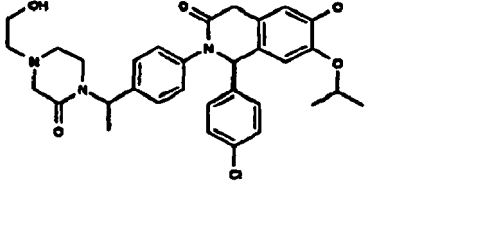
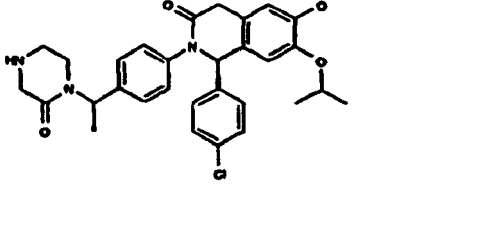
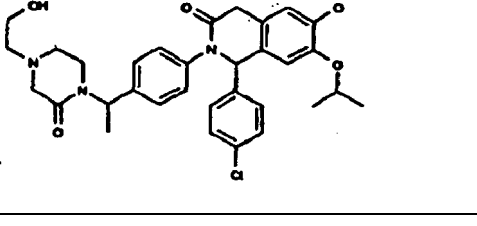
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
154		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(2-metiloxietoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,577$; CL-EM: m/z 481,4 [M+H]⁺.</p>
155		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,72$; CL-EM: m/z 507,1 [M+H]⁺.</p>
156		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,737$; CL-EM: m/z 507,3 [M+H]⁺.</p>
157		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-((R)-2-metoxi-propoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,340$; CL-EM: m/z 495,3 [M+H]⁺.</p>
158		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,11$; CL-EM: m/z 495,2 [M+H]⁺.</p>

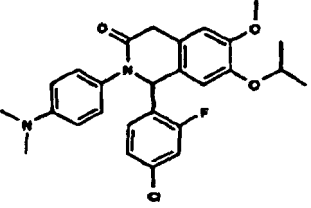
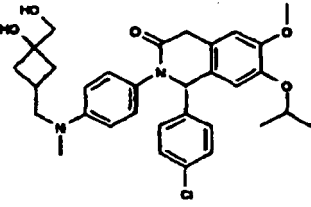
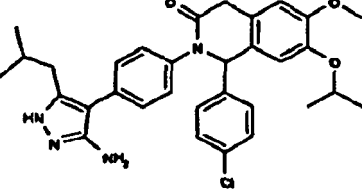
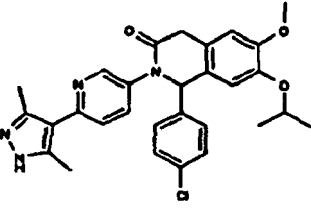
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
159		<p>(2-Hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexano-carboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6,496$; CL-EM: m/z 662,5 [M+H]⁺.</p>
160		<p>((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-amida del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6,420$; CL-EM: m/z 674,6 [M+H]⁺.</p>
161		<p>((1R)-2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6,305$; CL-EM: m/z 648,2 [M+H]⁺.</p>
162		<p>((S)-2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6,111$; CL-EM: m/z 648,2 [M+H]⁺.</p>
163		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino)-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 8,718$; CL-EM: m/z 645,2 [M+H]⁺.</p>

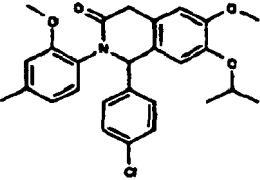
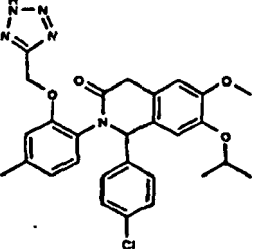
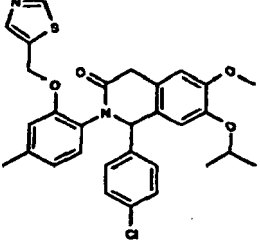
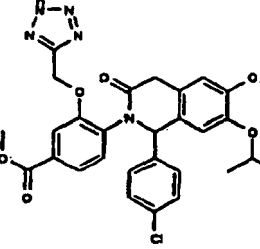
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
164		<p>(S)-2-[4-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $G_{t_{Ret}} = 6,802$; CL-EM: m/z 503,4 [M+H]⁺.</p>
165		<p>(S)-2-[4-(3-Amino-5-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $G_{t_{Ret}} = 6,662$; CL-EM: m/z 517,4 [M+H]⁺.</p>
166		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{t_{Ret}} = 4,823$; CL-EM: m/z 516,3 [M+H]⁺.</p>
167		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-(1-hidroxi-ciclopropilmetoxi)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $J_{t_{Ret}} = 4,795$; CL-EM: m/z 493,4 [M+H]⁺.</p>
168		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(3-metoxi-propoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $J_{t_{Ret}} = 5,417$; CL-EM: m/z 495,4 [M+H]⁺.</p>

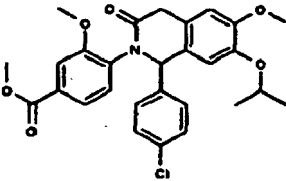
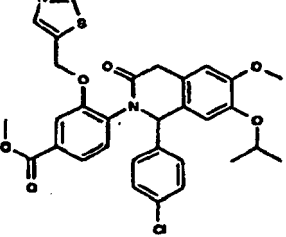
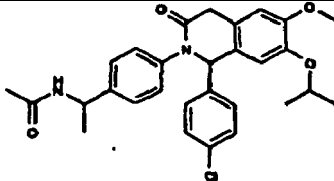
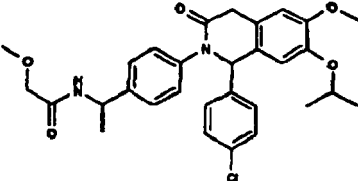
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
169		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-[1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^F = 0,928$; CL-EM: m/z 550,0 [M+H]⁺.</p>
170		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(oxetan-2-ilmetoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^J = 4,968$; CL-EM: m/z 493,4 [M+H]⁺.</p>
171		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-etoxy)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^J = 5,59$; CL-EM: m/z 487,4 [M+H]⁺.</p>
172		<p>Éster metílico del ácido {4-[(5-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético.</p> <p>HPLC: $t_{Ret}^I = 5,31$; CL-EM: m/z 636,5 [M+H]⁺.</p>

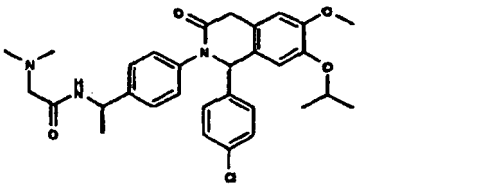
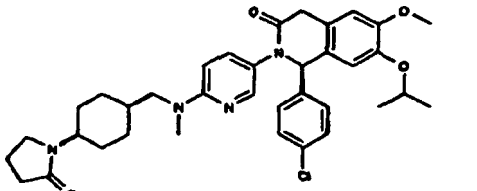
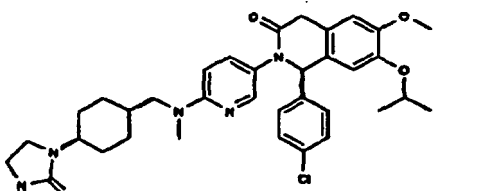
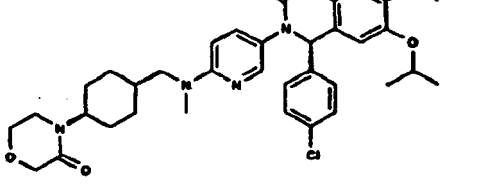
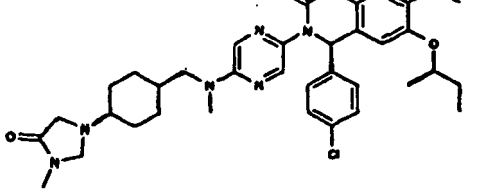
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
173		<p>2-{4-[(5-{1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclhexilamino}-N-metil-acetamida.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,15$; CL-EM: m/z 635,6 [M+H]⁺.</p>
174		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{(metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)]-trans-ciclohexilmetil]-amino)-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,18$; CL-EM: m/z 647,5 [M+H]⁺.</p>
175		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{(metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)]-trans-ciclohexilmetil]-amino)-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,41$; CL-EM: m/z 660,7 [M+H]⁺.</p>
176		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(3-fluoro-4-{(metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)]-trans-ciclohexilmetil]-amino)-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6,588$; CL-EM: m/z 677,6 [M+H]⁺.</p>

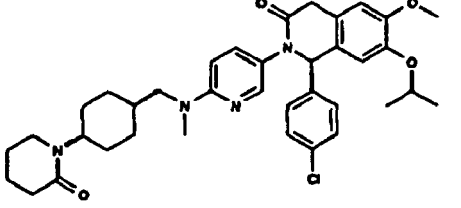
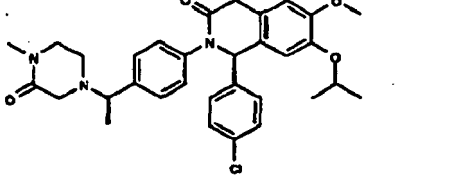
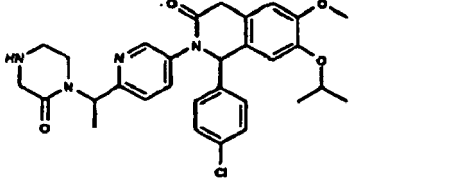
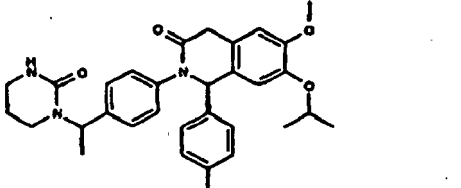
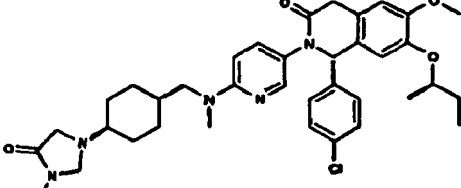
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
177		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(2-fluoro-4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $G_{t_{Ret}} = 6,766$; CL-EM: m/z 677,7 [M+H]⁺.</p>
178		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(S)-1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{t_{Ret}} = 4,449$ min; CL-EM: m/z 549,2 [M+H]⁺.</p>
179		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-[(S)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-piperazin-1-il]-etil]-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $F_{t_{Ret}} = 1,080$; CL-EM: m/z 634,2 [M+H]⁺.</p>
180		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(R)-1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $F_{t_{Ret}} = 0,922$; CL-EM: m/z 548,5 [M+H]⁺.</p>
181		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-[(R)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-piperazin-1-il]-etil]-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $F_{t_{Ret}} = 0,932$; CL-EM: m/z 592,5 [M+H]⁺.</p>

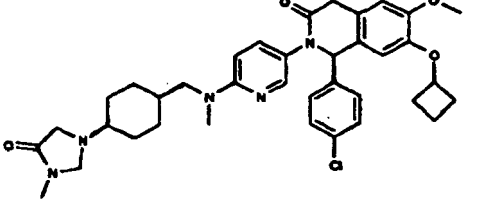
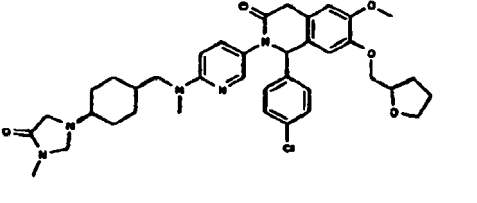
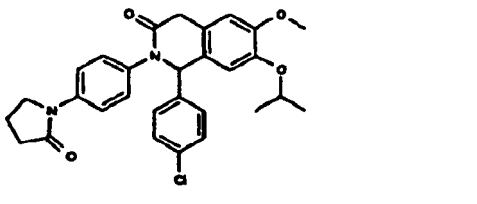
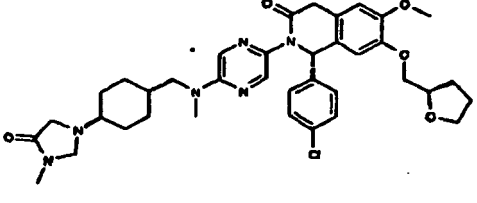
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
182		<p>1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-dimetilaminofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $K_{t_{Ret}} = 6,178$; CL-EM: m/z 483,4 [M+H]⁺.</p>
183		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[(3-hidroxi-3-hidroxi-metil-ciclobutilmetil)-metilamino]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $F_{t_{Ret}} = 1,098$; CL-EM: m/z 565,5 [M+H]⁺.</p>
184		<p>2-[4-(3-Amino-5-isobutil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $G_{t_{Ret}} = 6,832$; CL-EM: m/z 559,5 [M+H]⁺.</p>
185		<p>1-(4-Cloro-fenil)-2-[6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{t_{Ret}} = 4,685$; CL-EM: m/z 517,0 [M+H]⁺.</p>

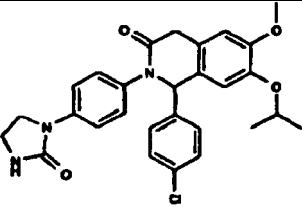
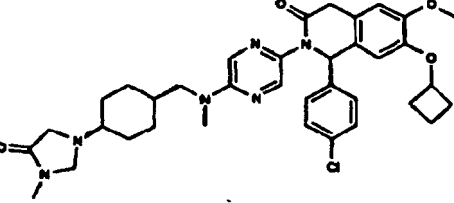
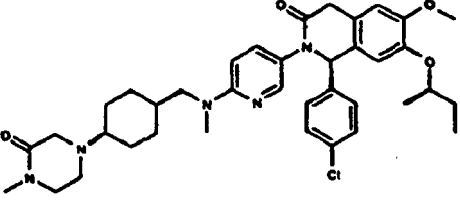
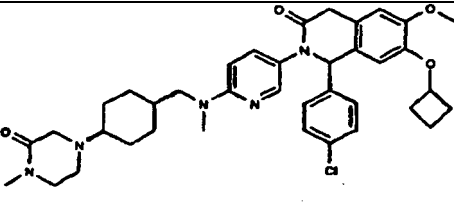
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
186		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(2-metoxi-4-metil-2-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,74$; CL-EM: m/z 466,4 [M+H]⁺.</p>
187		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-metil-2-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,20$; CL-EM: m/z 534,4 [M+H]⁺.</p>
188		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-metil-2-(tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,23$; CL-EM: m/z 549,4 [M+H]⁺.</p>
189		<p>Éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzoico.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 1,10$; CL-EM: m/z 578,2 [M+H]⁺.</p>

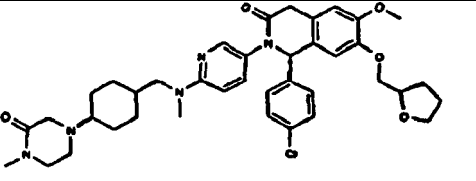
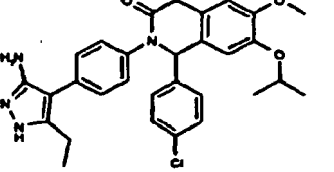
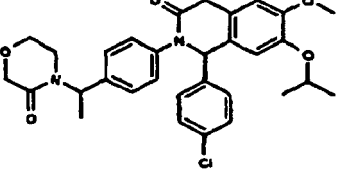
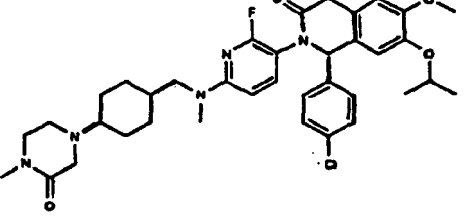
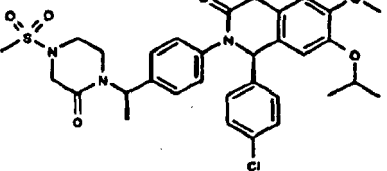
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
190		<p>Éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metoxibenzoico.</p> <p>HPLC: $M_{tRet} = 1,19$; CL-EM: $m/z 510,3[M+H]^+$.</p>
191		<p>Éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(tiazol-5-ilmetoxi)-benzoico.</p> <p>HPLC: $M_{tRet} = 1,15$; CL-EM: $m/z 593,3 [M+H]^+$.</p>
192		<p>N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-acetamida.</p> <p>HPLC: $K_{tRet} = 6,55$; CL-EM: $m/z 524,5 [M+NH_3]^+$.</p>
193		<p>N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-2-metoxi-acetamida.</p> <p>HPLC: $K_{tRet} = 6,72$; CL-EM: $m/z 554,5 [M+NH_3]^+$.</p>

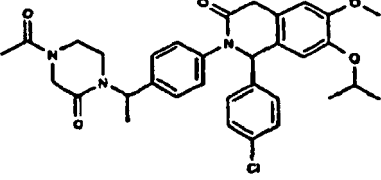
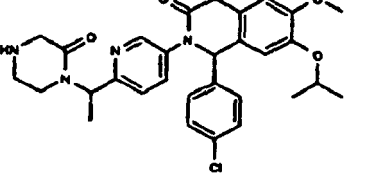
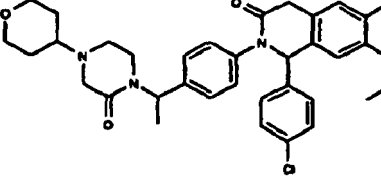
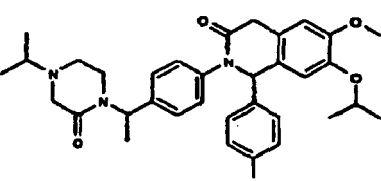
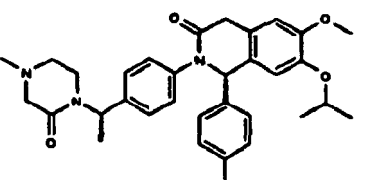
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
194		<p>N-((S)-1-(4-((S)-1-(4-Cloro-fenil)-1-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-fenil)-etil)-2-dimetilamino-acetamida.</p> <p>HPLC: $K_t t_{Ret} = 6,15$; CL-EM: m/z 550,5 [M+H]⁺.</p>
195		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,21$; CL-EM: m/z 631,6 [M+H]⁺.</p>
196		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,60$; CL-EM: m/z 632,6 [M+H]⁺.</p>
197		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,72$; CL-EM: m/z 647,6 [M+H]⁺.</p>
198		<p>(S)-2-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,475$; CL-EM: m/z 661,6 [M+H]⁺.</p>

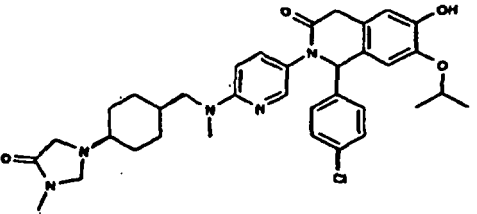
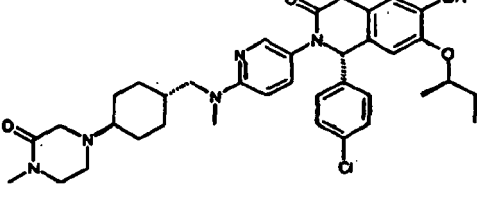
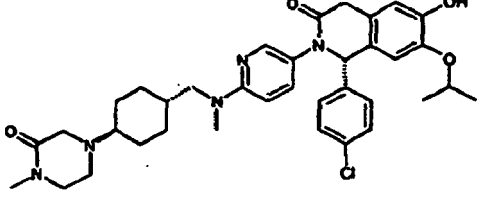
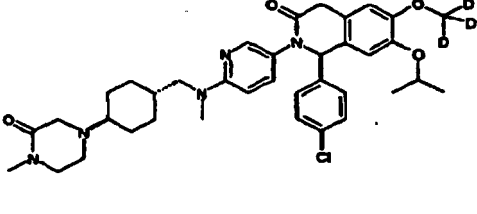
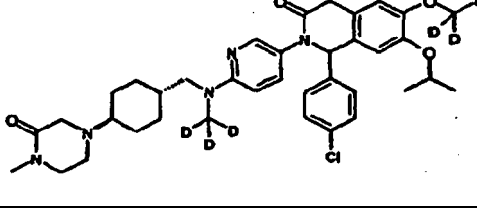
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
199		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^J t_{Ret} = 4,97$; CL-EM: m/z 645,6 [M+H]⁺.</p>
200		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(S)-1-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^K t_{Ret} = 6,01$; CL-EM: m/z 562,5 [M+H]⁺.</p>
201		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{6-[(S)-1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-piridin-3-il}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^E t_{Ret} = 4,515$; CL-EM: m/z 549,2 [M+H]⁺.</p>
202		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(S)-1-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^F t_{Ret} = 1,178$; CL-EM: m/z 565,4 [M+NH₃]⁺.</p>
203		<p>(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $^I t_{Ret} = 4,671$; CL-EM: m/z 660,6 [M+H]⁺.</p>

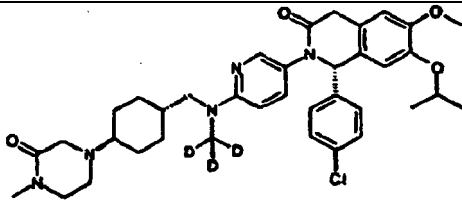
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
204		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,52$; CL-EM: m/z 658,6 [M+H]⁺.</p>
205		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-7-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,26$; CL-EM: m/z 688,7 [M+H]⁺.</p>
206		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 6,81$; CL-EM: m/z 505,4 [M+H]⁺.</p>
207		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-7-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,686$; CL-EM: m/z 689,7 [M+H]⁺.</p>

	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
208		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,090$; CL-EM: m/z 506,0 [M+H]⁺.</p>
209		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxoimidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 5,31$; CL-EM: m/z 659,6 [M+H]⁺.</p>
210		<p>(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,64$; CL-EM: m/z 674,7 [M+H]⁺.</p>
211		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,52$; CL-EM: m/z 672,7 [M+H]⁺.</p>

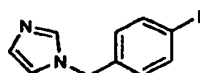
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
212		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-7-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{tRet} = 4,10$; CL-EM: m/z 702,0 [M+H]⁺.</p>
213		<p>2-[4-(3-Amino-5-etil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $G_{tRet} = 7,089$; CL-EM: m/z 531,5 [M+H]⁺.</p>
214		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(S)-1-(3-oxo-morfolin-4-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{tRet} = 5,253$; CL-EM: m/z 549 [M+H]⁺.</p>
216		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(2-fluoro-6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $G_{tRet} = 6,661$; CL-EM: m/z 678,3 [M+H]⁺.</p>
217		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-{4-[(S)-1-(4-metanosulfonil-2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{tRet} = 5,131$; CL-EM: m/z 626,2 [M+H]⁺.</p>

	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
218		<p>(S)-2-{4-[(S)-1-(4-Acetil-2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{tRet} = 5,126$; CL-EM: m/z 590,2 [M+H]⁺.</p>
219		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{6-(R)-1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil}-piridin-3-il}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{tRet} = 4,449$; CL-EM: m/z 549,2 [M+H]⁺.</p>
220		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{(S)-1-[2-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{tRet} = 4,762$; CL-EM: m/z 632,2 [M+H]⁺.</p>
221		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-{4-[(S)-1-(4-isopropil-2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{tRet} = 4,831$; CL-EM: m/z 590,3 [M+H]⁺.</p>
222		<p>(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(S)-1-(4-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $E_{tRet} = 4,711$; CL-EM: m/z 562,3 [M+H]⁺.</p>

	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
223		<p>1-(4-Cloro-fenil)-6-hidroxi-7-isopropoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 3,99$; CL-EM: m/z 632,6 [M+H]⁺.</p>
224		<p>(S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,11$ min; CL-EM: m/z 660,7 [M+H]⁺.</p>
225		<p>1-(4-Cloro-fenil)-6-hidroxi-7-isopropoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,10$; CL-EM: m/z 646,6 [M+H]⁺.</p>
226		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-d₃-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,38$ min; CL-EM: m/z 663,6 [M+H]⁺.</p>
227		<p>1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-d₃-metoxi-2-(6-{d₃-metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.</p> <p>HPLC: $t_{Ret} = 4,38$; CL-EM: m/z 666,6 [M+H]⁺.</p>

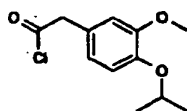
	Estructura	Nombre / HPLC / EM /
228		(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-(d ₃ -metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino)-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona. HPLC: $t_{Ret} = 4,38$; CL-EM: m/z 663,6 [M+H] ⁺ .

Producto intermedio 95.1: 1-(4-Yodo-bencil)-1H-imidazol.



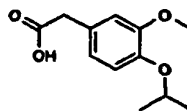
- 5 A una disolución de imidazol (400 mg, 5,88 mmol) y K₂CO₃ (1,22 g, 8,81 mmol) en DMF (19 ml) se le añadió bromuro de 4-yodobencilo (1,83 g, 6,17 mol) a TA con protección de la luz. Tras agitar durante 11,5 h, se vertió la mezcla de reacción en agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (757 mg, 2,66 mmol, 45%) como un sólido beis. HPLC: $t_{Ret} = 3,838$ min; CL-EM: m/z 285,2 [M+H]⁺.

- 10 Producto intermedio 96.1: Cloruro de (4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-acetilo.



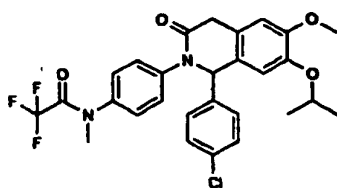
- 15 A una disolución del producto intermedio 96.2 (1,41 g, 6,29 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (1,0 ml, 7,55 mol) a 0°C. Tras agitar durante 0,5 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se usó el producto en bruto sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 4,772$ min (éster metílico tras la extinción mediante MeOH).

Producto intermedio 96.2: Ácido (4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-acético.



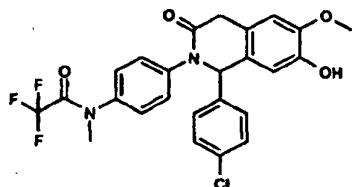
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (11,5 g, 78 mmol, 99%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 75.1 (20,0 g, 79 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.2. HPLC: $t_{Ret} = 4,117$ min; CL-EM: m/z 223 [M+H]⁺.

Ejemplo 98: N-{4-[1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}- 2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida.



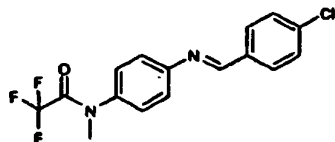
Se obtuvo el compuesto del título (236 mg, 0,43 mmol, 53,1%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 98.1 (410 mg, 0,81 mmol) y 2-yodopropano (0,24 ml, 2,43 mmol) de manera análoga al producto intermedio 138.2. HPLC: $K_{tRet} = 7,34$ min; CL-EM: m/z 547,2 [M+H]⁺.

5 Producto intermedio 98.1: N-{4-[1-(4-Cloro-fenil)-7-hidroxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida.



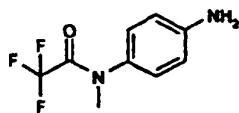
10 Se obtuvo el producto intermedio del título (415 mg, 0,82 mmol, 57,8%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 98.2 (629 mg, 1,84 mmol) y el producto intermedio 187.3 (723 mg, 1,42 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. Se escindió el grupo 4-metoxifenilmetilo *in situ* en las condiciones de reacción. HPLC: $K_{tRet} = 6,478$ min; CL-EM: m/z 505,1 [M+H]⁺.

Producto intermedio 98.2: N-(4-{[1-(4-Cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida.



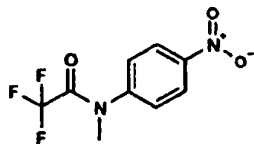
15 Se obtuvo el compuesto del título (0,73 g, 2,16 mmol, 47,1%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 98.3 (1,0 g, 4,58 mmol) y 4-cloro-benzaldehído (0,71 g, 5,04 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4. ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) 3,30 (s, 3 H) 7,35 (d, 2 H) 7,49 (d, 2 H) 7,61 (d, 2 H) 7,96 (d, 2 H) 8,67 (s, 1 H).

Producto intermedio 98.3: N-(4-Amino-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida.



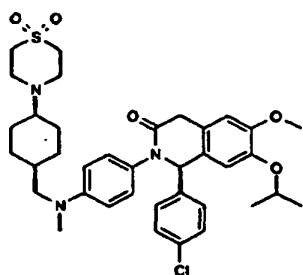
20 Se obtuvo el producto intermedio del título (2,67 g, 12,2 mmol, 100%) como un sólido a partir del producto intermedio 98.4 (3,0 g, 12,1 mmol) de manera análoga al producto intermedio 43.2. HPLC: $K_{tRet} = 0,73$ min; CL-EM: m/z 219,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 98.4: 2,2,2-Trifluoro-N-metil-N-(4-nitro-fenil)-acetamida.



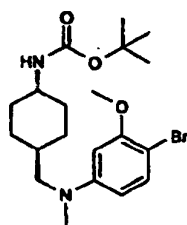
25 Se obtuvo el producto intermedio del título (11,8 g, 12,2 mmol, 100%) como un sólido a partir de N-metil-4-nitroanilina (8,5 g, 54,2 mmol) y anhídrido trifluoroacético (11,4 ml, 81 mmol) de manera análoga al producto intermedio 43.1. HPLC: $K_{tRet} = 1,90$ min; CL-EM: m/z 249,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 100: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-{[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



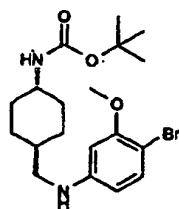
Se obtuvo el producto intermedio del título (25 mg, 0,031 mmol, 59%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 77.3 (30 mg, 0,053 mmol) y divinilsulfona (6,3 mg, 0,053 mmol) de manera análoga al producto intermedio 87.1. HPLC: $t_{Ret} = 2,02$ min; CL-EM: m/z 680,2 [M+H]⁺.

- 5 Producto intermedio 101.1: Éster terc-butílico del ácido (4-[(4-bromo-3-metoxi-fenil)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil)-carbámico.



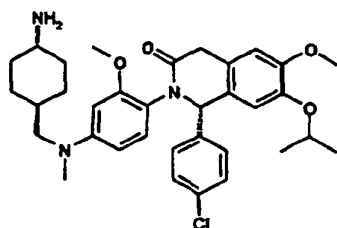
- 10 Se obtuvo el producto intermedio del título (266 mg, 0,62 mmol, 49%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 101.2 (695 mg, 1,86 mmol) y disolución en agua al 37% de formaldehído (0,38 ml, 5,08 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.1. HPLC: $t_{Ret} = 2,67$ min; CL-EM: m/z 427,1 [M+H]⁺.

Producto intermedio 101.2: Éster terc-butílico del ácido {4-[(4-bromo-3-metoxi-fenilamino)-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



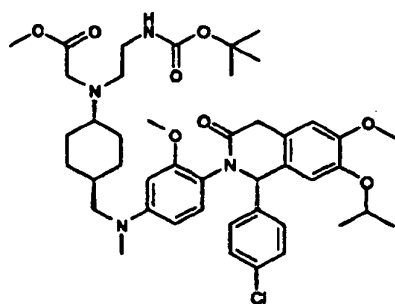
- 15 Se obtuvo el producto intermedio del título (526 mg, 1,27 mmol, 86%) como un sólido gris a partir de éster terc-butílico del ácido (4-formil-ciclohexil)-carbámico (371 mg, 1,63 mmol) y 4-bromo-3-metoxianilina (300 mg, 1,48 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.7. HPLC: $t_{Ret} = 2,60$ min; CL-EM: m/z 413,1 [M+H]⁺.

Producto intermedio 102.1: (S)-2-{4-[(Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-2-metoxi-fenil}-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



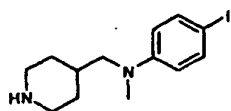
- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (40,9 mg, 0,058 mmol, 100%) as una resina naranja a partir del ejemplo 101 (40 mg, 0,58 mmol) de manera análoga al ejemplo 51. HPLC: $t_{Ret} = 1,90$ min; CL-EM: m/z 592,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 103.1: Éster metílico del ácido ((2-terc-butoxicarbonil-amino-etil)-{4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metoxi-fenil}-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-amino)-acético.



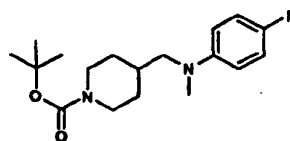
Se obtuvo el producto intermedio del título (37 mg, 0,038 mmol, cuantitativo) como un sólido amarillo a partir del ejemplo 102 (25 mg, 0,038 mmol) y N-Boc-2-aminoacetaldehído (9 mg, 0,056 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.2. HPLC: $t_{Ret} = 2,31$ min; CL-EM: m/z 807,4[M+H]⁺.

- 5 Producto intermedio 104.1: (4-Yodo-fenil)-metil-piperidin-4-ilmetil-amina.



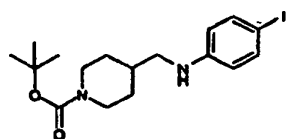
Se obtuvo el producto intermedio del título (94 mg, 0,28 mmol, 61,2%) como una resina amarilla a partir del producto intermedio 104.2 (200 mg, 0,46 mmol) de manera análoga al ejemplo 51. HPLC: $t_{Ret} = 1,50$ min; CL-EM: m/z 331,1 [M+H]⁺.

- 10 Producto intermedio 104.2: Éster terc-butílico del ácido 4-[(4-yodo-fenil)-metil-amino]-metil-piperidin-1-carboxílico.



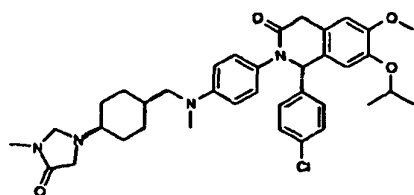
Se obtuvo el producto intermedio del título (3,27 g, 7,60 mmol, 83%) como un aceite marrón a partir del producto intermedio 104.3 (4,27 g, 9,13 mmol) y disolución en agua al 37% de formaldehído (1,36 ml, 18,2 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.1. HPLC: $t_{Ret} = 3,19$ min; CL-EM: m/z 431 [M+H]⁺.

- 15 Producto intermedio 104.3: Éster terc-butílico del ácido 4-[(4-yodo-fenil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico.



Se obtuvo el producto intermedio del título (4,27 g, 9,13 mmol, 100%) como un sólido violeta a partir de éster terc-butílico del ácido 4-formil-piperidin-1-carboxílico (2,73 g, 12,8 mmol) y 4-yodoanilina (2,0 g, 9,13 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.7. HPLC: $t_{Ret} = 2,97$ min; CL-EM: m/z 361,1 [M+HCOOH]⁺.

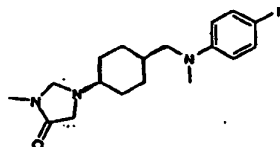
- 20 **Ejemplo 105:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



Se obtuvo el compuesto del título (104 mg, 0,16 mmol, 19,4%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 75.6 (287 mg, 0,83 mmol) y el producto intermedio 105.1 (372 mg, 0,87 mmol) de manera análoga al

ejemplo 75. HPLC: $t_{Ret}^F = 1,164$ min; CL-EM: m/z 645,5 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,85 - 1,09 (m, 4 H) 1,19 (dd, $J=19,55$, 5,86 Hz, 6 H) 1,49 - 1,87 (m, 5 H) 2,08 - 2,25 (m, 1 H) 2,70 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,09 (s, 4 H) 3,55 (d, $J=19,94$ Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,87 (d, $J=19,55$ Hz, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,33 - 4,49 (m, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 6,54 (d, $J=8,99$ Hz, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 6,87 (d, $J=8,99$ Hz, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,33 (s, 4 H).

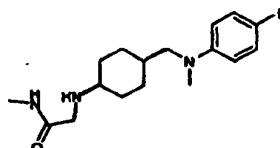
5 Producto intermedio 105.1: 1-(4-[[[(4-Yodo-fenil)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil]-3-metil-imidazolidin-4-ona.



Se selló una mezcla de producto intermedio 105.2 (535 mg, 1,29 mmol) y disolución acuosa al 37% de formaldehído (0,96 ml, 12,9 mmol) en EtOH (20 ml) y se calentó a 80°C durante 20 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, entonces se purificó directamente el aceite amarillo resultante mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (553 mg, 1,29 mmol, 100%) como un sólido beis. HPLC: $t_{Ret}^F = 1,088$ min; CL-EM: m/z 428,1 $[M+H]^+$.

10

Producto intermedio 105.2: 2-(4-[[[(4-Yodo-fenil)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexilamino)-N-metil-acetamida.

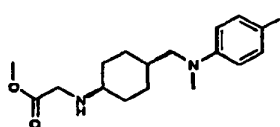


Se selló una mezcla de producto intermedio 105.3 (700 mg, 1,68 mmol) y disolución en EtOH al 33% de MeNH₂ (2,1 ml, 168 mmol) y se calentó a 80°C durante 24 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, entonces se purificó directamente el aceite amarillo resultante mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (535 mg, 1,29 mmol, 77%) como un sólido beis. HPLC: $t_{Ret}^F = 0,982$ min; CL-EM: m/z 416,2 $[M+H]^+$.

15

Producto intermedio 105.3: Éster metílico del ácido (4-[[[(4-yodo-fenil)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexilamino)-acético.

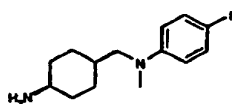
20



A una disolución del producto intermedio 105.4 (16,9 g, 49,2 mmol) en DMF (300 ml) se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (14,3 g, 103 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (4,77 ml, 51,7 mmol) a -10°C. Se agitó la suspensión durante 4,5 h a de -10°C a 10°C. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con del 100% de DCM al 100% de EtOAc, dio el compuesto del título como un aceite marrón (9,45 g, 21,6 mmol, 43,8%). HPLC: $t_{Ret}^E = 4,22$ min; CL-EM: m/z 417,0 $[M+H]^+$.

25

Producto intermedio 105.4: (Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-(4-yodo-fenil)-metilamina.

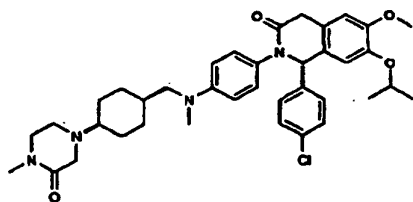


A una disolución del producto intermedio 77.1 (21,9 g, 49,5 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió gota a gota TFA (114 ml, 1484 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a TA, entonces se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc, y se ajustó a pH 9 a 0°C mediante la adición de NaOH 2 M. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La concentración a vacío dio el compuesto del título como un sólido gris (16,9 g, 47,8 mmol, 97%). HPLC: $t_{Ret}^E = 3,92$ min; CL-EM: m/z 345,1 $[M+H]^+$.

30

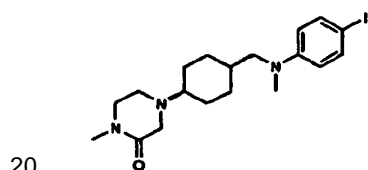
35

Ejemplo 106: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



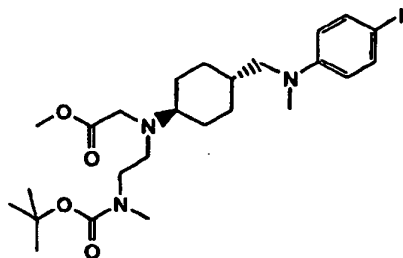
5 Se cargó un matraz de reacción sellable con fosfato de potasio (4,44 g, 20,29 mmol), se evacuó y se calentó durante 15 min a 170°C. Se rellenó el matraz de reacción con argón a TA y se añadieron posteriormente el producto intermedio 75.6 (3,64 g, 10,15 mmol), el producto intermedio 106.1 (5,48 g, 12,18 mmol), dioxano (75 ml) y (+/-)-trans-1,2-diaminociclohexano (0,37 ml, 3,04 mmol). Se evacuó cuidadosamente el matraz de reacción a vacío (2x) y se rellenó con argón (2x) y se añadió yoduro de cobre (I) (0,586 g, 3,04 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 22,5 h a 95°C. Se extrajo la mezcla entre EtOAc (3x) y agua (3x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con del 100% de EtOAc al 20% de MeOH/EtOAc seguido por prep-HPLC de fase inversa dio la sal de TFA que se extrajo entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ 1 M acuoso (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad dando el compuesto del título como un sólido blanco (1,59 g, 2,41 mmol, 23,8%): HPLC: Et_{Ret} = 4,57 min; CL-EM: m/z 659,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,88 - 1,01 (m, 2 H) 1,05 - 1,14 (m, 2 H) 1,16 (d, J=5,86 Hz, 3 H) 1,21 (d, J=6,25 Hz, 3 H) 1,48 - 1,62 (m, 1 H) 1,73 (dd, 4 H) 2,14 - 2,27 (m, 1 H) 2,65 (t, J=5,47 Hz, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,02 (s, 2 H) 3,06 - 3,20 (m, 4 H) 3,54 (d, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,87 (d, J=19,53 Hz, 1 H) 4,39 - 4,47 (m, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 6,54 (d, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 6,87 (d, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,33 (s, 4 H).

Producto intermedio 106.1: 4-(4-[[4-(4-Yodo-fenil)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-1-metil-piperazin-2-ona.



25 A una disolución del producto intermedio 106.2 (13,3 g, 20,9 mmol) en dioxano (52,3 ml) se le añadió disolución en dioxano 4 M de HCl (105 ml, 418 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 0,5 h. Se concentró la disolución y se disolvió el residuo en MeOH (157 ml), se añadió trietilamina (27,3 ml, 196 mmol) gota a gota a 0°C y se agitó la mezcla durante 1 h a TA. Se concentró la mezcla de reacción y se extrajo el residuo entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ 1 M acuoso (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se suspendió el material en bruto en Et₂O (50 ml), y tras agitación y sonicación durante 30 min, se filtró sobre papel, se lavó con Et₂O (50 ml) y se secó a alto vacío para dar un polvo blanco (8,11 g, 18,0 mmol, 86%). HPLC: Et_{Ret} = 4,035 min; CL-EM: m/z 442,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,84 - 1,02 (m, 2 H) 1,02 - 1,12 (m, 2 H) 1,52 - 1,60 (m, 1 H) 1,60 - 1,84 (m, 4 H) 2,16 - 2,27 (m, 1 H) 2,65 (t, J=5,47 Hz, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,02 (s, 2 H) 3,10 (d, J=7,03 Hz, 2 H) 3,14 - 3,20 (m, 2 H) 6,47 (d, 2 H) 7,37 (d, 2 H).

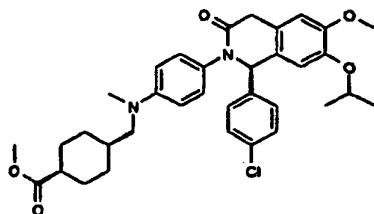
Producto intermedio 106.2: Éster metílico del ácido [[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-4-[[4-(4-yodo-fenil)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil]-amino]-acético.



35 A una suspensión de producto intermedio 105.3 (9,45 g, 21,6 mmol), éster terc-butílico del ácido metil-(2-oxo-etil)-carbámico (4,11 g, 23,7 mmol) y AcOH (3,7 ml, 64,7 mmol) en DCM (108 ml) se le añadió en porciones NaBH(OAc)₃ (13,7 g, 64,7 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 1 h a TA, a la mezcla de reacción se le añadió cuidadosamente NaHCO₃ acuoso saturado a pH 8 seguido por extracción con DCM (2x). Se secaron las fases orgánicas sobre

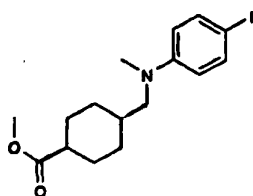
Mg₂SO₄, se filtraron y se evaporaron, lo que dio el producto intermedio del título en bruto (13,3 g, 20,9 mmol, 97% con pureza del 90%). Se usó este material para la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. HPLC: $t_{Ret} = 5,32$ min; CL-EM: m/z 574,3 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 107:** Éster metílico del ácido 4-[[4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.



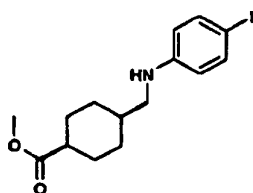
Se obtuvo el compuesto del título (244 mg, 0,40 mmol, 25,8%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 75.6 (540 mg, 1,56 mmol) y el producto intermedio 107.1 (665 mg, 1,71 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $t_{Ret} = 7,244$ min; CL-EM: m/z 605,4 [M+H]⁺.

10 Producto intermedio 107.1: Éster metílico del ácido 4-[[4-(4-yodo-fenil)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.



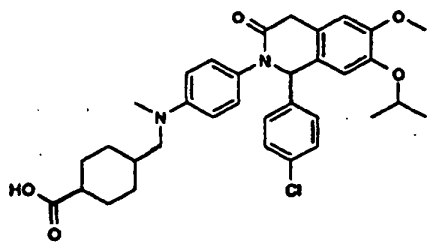
15 Se obtuvo el producto intermedio del título (700 mg, 1,81 mmol, 97%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 107.2 (695 mg, 1,86 mmol) y disolución en agua al 37% de formaldehído (306 mg, 3,72 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.1. HPLC: $t_{Ret} = 8,063$ min; CL-EM: m/z 388,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 107.2: Éster metílico del ácido 4-[(4-yodo-fenil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.



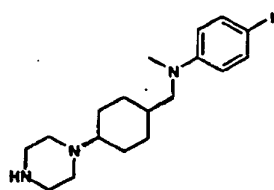
20 Se obtuvo el producto intermedio del título (700 mg, 1,87 mmol, 40%) como un sólido blanco a partir del éster metílico del ácido 4-formil-ciclohexanocarboxílico (800 mg, 4,7 mmol) y 4-yodoanilina (601 mg, 2,74 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.7. HPLC: $t_{Ret} = 7,874$ min; CL-EM: m/z 374,2 [M+H]⁺. Se preparó éster metílico del ácido 4-formil-ciclohexanocarboxílico mediante el siguiente método. A una disolución de éster metílico del ácido trans-4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico (que se notifica en Synthesis Comm. (1982) páginas 42-43) (861 mg, 5,0 mmol) y Et₃N (2,1 ml, 15,0 mmol) en DCM (16 ml) se le añadió lentamente una disolución de piridina-trióxido de azufre (2,39 g, 15 mmol) en DMSO (10 ml) a 0°C (baño de hielo). Tras 70 min de agitación, entonces se diluyó en DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se usó este material en bruto (0,8 g, 4,7 mmol) para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 **Ejemplo 108:** Ácido 4-[[4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico.



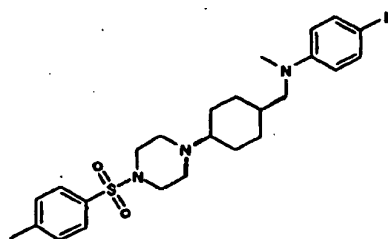
Se obtuvo el compuesto del título (81 mg, 0,124 mmol, 100%) como un sólido blanco a partir del ejemplo 107 (75 mg, 0,124 mmol) de manera análoga al producto intermedio 26.1. HPLC: $t_{Ret} = 6,497$ min; CL-EM: m/z 591,2 [M+H]⁺.

- 5 Producto intermedio 112.1: (4-Yodo-fenil)-metil-(4-piperazin-1-il-trans-ciclohexilmetil)-amina.



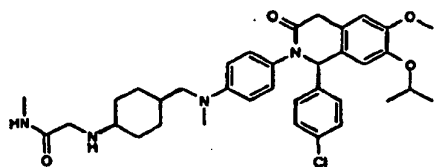
Se obtuvo el producto intermedio del título (351 mg, 0,85 mmol, 74,1%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 112.2 (650 mg, 1,14 mmol) y de manera análoga al producto intermedio 88.2. HPLC: $t_{Ret} = 1,32$ min; CL-EM: m/z 414,1 [M+H]⁺.

- 10 Producto intermedio 112.2: (4-Yodo-fenil)-metil-(4-[4-(tolueno-4-sulfonil)-piperazin-1-il]-trans-ciclohexilmetil)-amina.



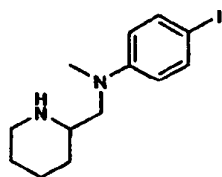
Se obtuvo el producto intermedio del título (654 mg, 1,15 mmol, 54,2%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 105.4 (0,73 g, 2,12 mmol) y N,N-bis(2-cloroetil)-4-metilbenzeno-sulfonamida (0,73 g, 2,23 mmol) de manera análoga al producto intermedio 88.1. HPLC: $t_{Ret} = 2,07$ min; CL-EM: m/z 568,0 [M+H]⁺.

- 15 **Ejemplo 116:** 2-[4-[[4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino)-N-metil-acetamida.



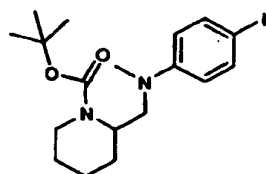
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (94,9 mg, 0,15 mmol, 95%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 79.1 (100 mg, 0,158 mmol) de manera análoga al producto intermedio 105.2. HPLC: $t_{Ret} = 1,86$ min; CL-EM: m/z 633,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 117.1: (4-Yodo-fenil)-metil-piperidin-2-ilmetil-amina.



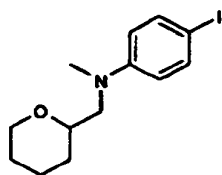
Se obtuvo el producto intermedio del título (200 mg, 0,61 mmol, 89%) como una resina marrón a partir del producto intermedio 117.2 (308 mg, 0,68 mmol) de manera análoga al ejemplo 51. HPLC: $t_{Ret} = 1,49$ min; CL-EM: m/z 331,2 $[M+H]^+$.

- 5 Producto intermedio 117.2: Éster terc-butílico del ácido 2-[(4-yodo-fenil)-metil-amino]-metil)-piperidin-1-carboxílico.



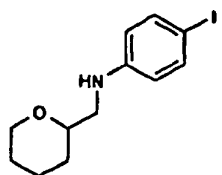
Se obtuvo el producto intermedio del título (310 mg, 0,68 mmol, 100%) como un sólido violeta a partir del éster terc-butílico del ácido 2-formil-piperidin-1-carboxílico (213 mg, 0,72 mmol) y 4-yodoanilina (150 mg, 0,68 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.7, y se realizó metilación sucesivamente de manera análoga al producto intermedio 77.1. HPLC: $t_{Ret} = 3,23$ min; CL-EM: m/z 431,2 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 118.1: (4-Yodo-fenil)-metil-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-amina.



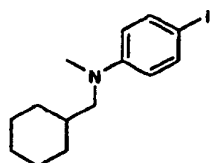
Se obtuvo el producto intermedio del título (143 mg, 0,43 mmol, 78%) como un aceite marrón claro a partir del producto intermedio 118.2 (175 mg, 0,55 mmol) y disolución en agua al 37% de formaldehído (0,12 ml, 1,65 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.1. HPLC: $t_{Ret} = 2,48$ min; CL-EM: m/z 332,2 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 118.2: (4-Yodo-fenil)-(tetrahidro-piran-2 ilmetil)-amina.



Se obtuvo el producto intermedio del título (177 mg, 0,56 mmol, 13%) como un sólido marrón a partir de 2H-piran-2-carboxaldehído (490 mg, 4,29 mmol) y 4-yodoanilina (940 mg, 4,29 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.7. HPLC: $t_{Ret} = 2,44$ min; CL-EM: m/z 318,2 $[M+H]^+$.

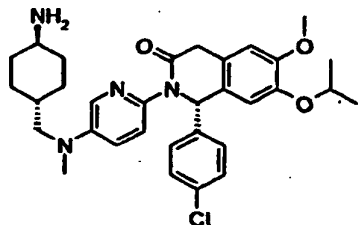
Producto intermedio 119.1: Ciclohexilmetil-(4-yodo-fenil)-metil-amina.



Se obtuvo el producto intermedio del título (195 mg, 0,59 mmol, 86%) como un aceite incoloro a partir de ciclohexanocarbaldehído (81 mg, 0,72 mmol) y 4-yodoanilina (150 mg, 0,68 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.7, y se realizó metilación sucesivamente de manera análoga al producto intermedio 77.1. HPLC: $t_{Ret} =$

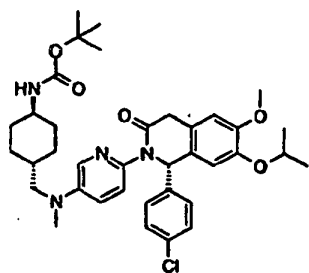
3,26 min; CL-EM: m/z 330,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 120: (S)-2-{5-[(Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-piridin-2-il}-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



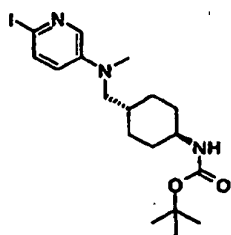
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (334 mg, 0,593 mmol, 78%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 120.1 (504 mg, 0,760 mmol) de manera análoga al ejemplo 51: HPLC: $F_{tRet} = 0,98$; CL-EM: m/z 563,4 [M+H]⁺.

Producto intermedio 120.1: Éster terc-butílico del ácido {4-[[6-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-carbámico.



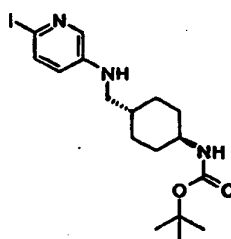
- 10 Se obtuvo el producto intermedio del título (151 mg, 0,228 mmol, 79%) como un sólido marrón a partir del producto intermedio 120.2 (176 mg, 0,347 mmol) y el producto intermedio 75.6 (100 mg, 0,289 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $F_{tRet} = 1,563$; CL-EM: m/z 663,5 [M+H]⁺.

- 15 Producto intermedio 120.2: Éster terc-butílico del ácido (4-[[6-(6-yodo-piridin-3-il)-metil-amino]metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



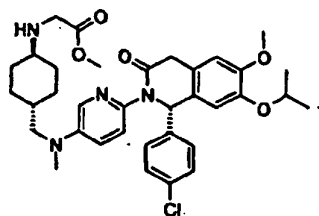
Se obtuvo el producto intermedio del título (1,0 g, 2,24 mmol, 64%) como un sólido a partir del producto intermedio 120.3 (1,5 g, 3,48 mmol) y formaldehído (al 37% en agua, 0,326 ml, 4,35 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.1. HPLC: $F_{tRet} = 1,446$; CL-EM: m/z 446,2 [M+H]⁺.

- 20 Producto intermedio 120.3: Éster terc-butílico del ácido {4-[[6-(6-yodo-piridin-3-ilamino)-metil]-trans-ciclohexil}-carbámico.



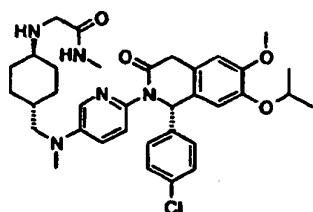
Se obtuvo el producto intermedio del título (1,95 g, 4,52 mmol, 99%) como un sólido rosa claro a partir de éster terciario del ácido *trans*-(4-formilciclohexil)carbámico (1,136 g, 5 mmol) y 6-yodo-piridin-3-ilamina (1 g, 4,55 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.7. HPLC: $F_{tRet} = 1,289$; CL-EM: m/z 432,1 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 121:** Éster metílico del ácido {4-[[{6-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-*trans*-ciclohexilamino}-acético.



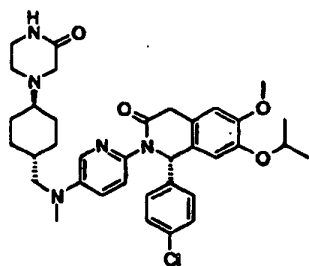
Se obtuvo el compuesto del título (140 mg, 0,221 mmol, 45%) como una espuma amarilla a partir del ejemplo 120 (275 mg, 0,487 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.1. HPLC: $F_{tRet} = 1,204$; CL-EM: m/z 635,5 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 122:** 2-{4-[[{6-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-*trans*-ciclohexilamino}-N-metil-acetamida.



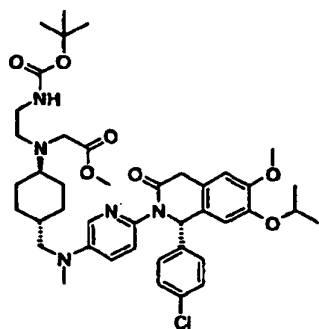
15 Se calentó la mezcla del ejemplo 121 (65 mg, 0,102 mmol) y una disolución de metilamina (al 33% en EtOH, 1,2 ml, 10,23 mmol) durante 15 h a 90°C. Se concentró la mezcla a vacío y se recogió el precipitado mediante filtración. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / EtOH 9:1] 1:0 → 3:7) produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo (40 mg, 0,064 mmol, 63%). HPLC: $F_{tRet} = 1,080$; CL-EM: m/z 634,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-*trans*-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



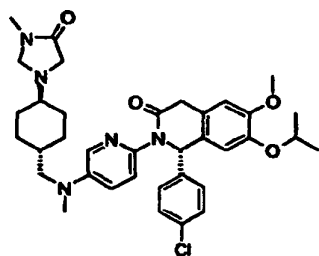
20 A una disolución del producto intermedio 123.1 (44 mg, 0,045 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 0,564 ml, 2,256 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo resultante en MeOH (1 ml), entonces se añadió Et₃N (0,094 ml, 0,677 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1,5 h. Tras la evaporación hasta sequedad, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / EtOH / NH₃ ac. 90:9: 1] 1:0 → 1:9) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (17 mg, 0,027 mmol, 60%). HPLC: $F_{tRet} = 1,082$; CL-EM: m/z 646,2 $[M+H]^+$.

30 Producto intermedio 123.1: Éster metílico del ácido ((2-terc-butoxicarbonil-amino-etil)-{4-[[{6-[(S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-*trans*-ciclohexil)-amino)-acético.



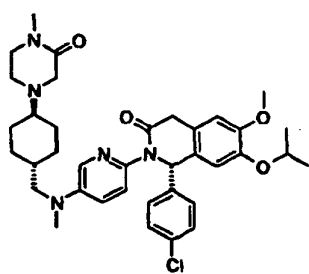
Se obtuvo el producto intermedio del título (44 mg, 0,045 mmol, cuantitativo) como un sólido amarillo a partir del ejemplo 121 (30 mg, 0,048 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.2. HPLC: $F_{Ret} = 1,444$; CL-EM: m/z 778,6 $[M+H]^+$.

- 5 **Ejemplo 124:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



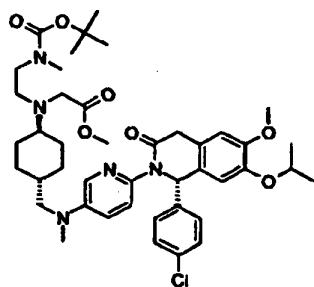
- 10 Se calentó la mezcla del ejemplo 122 (38 mg, 0,061 mmol) y formaldehído (0,046 ml, disolución al 37%, 10 eq, 0,612 mmol) durante 15 h en EtOH (1 ml) a 80°C. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / MeOH 9: 1] 1:0 → 0:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido incoloro (31 mg, 0,048 mmol, 79%). HPLC: $F_{Ret} = 1,236$; CL-EM: m/z 646,4 $[M+H]^+$.

- Ejemplo 125:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



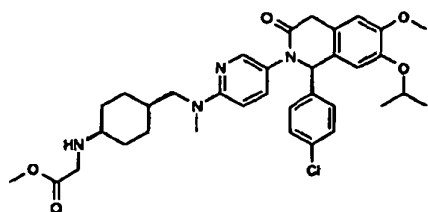
- 15 Se obtuvo el compuesto del título (140 mg, 0,221 mmol, 45%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 125.1 (275 mg, 0,487 mmol) de manera análoga al ejemplo 123. HPLC: $F_{Ret} = 1,019$; CL-EM: m/z 660,4 $[M+H]^+$.

- 20 Producto intermedio 125.1: Éster metílico del ácido ([2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-4-[[6-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil-amino)-acético.



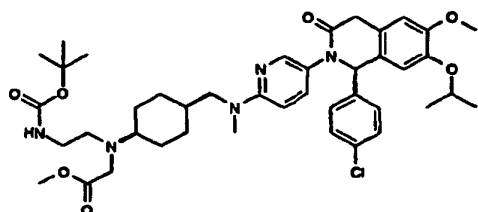
Se obtuvo el producto intermedio del título (84 mg, 0,107 mmol, 90%) como un sólido amarillo a partir del ejemplo 121 (75 mg, 0,118 mmol) y N-Boc-(metilamino)acetaldehído (24,54 mg, 0,142 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.2. HPLC: $t_{Ret} = 1,256$; CL-EM: m/z 792,2 [M+H]⁺.

- 5 **Ejemplo 126:** Éster metílico del ácido {4-[(5-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético.



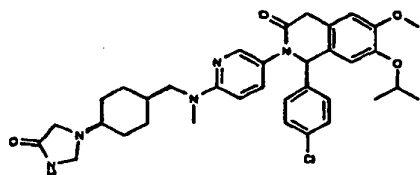
- 10 Se obtuvo el compuesto del título (250 mg, 0,39 mmol, 29%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 75.6 (470 mg, 1,36 mmol) y el producto intermedio 130.3 (680 mg, 1,63 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $t_{Ret} = 5,334$ min; CL-EM: m/z 635,4 [M+H]⁺.

Producto intermedio 127.1: Éster metílico del ácido ((2-terc-butoxicarbonil-amino-etil)-(4-[(5-[(S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-amino)-acético.



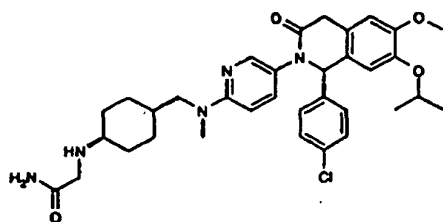
- 15 Se obtuvo el producto intermedio del título (24,6 mg, 0,032 mmol, 41,8%) como un sólido blanco a partir del ejemplo 126 (48 mg, 0,076 mmol) y N-Boc-2-aminoacetaldehído (25,3 mg, 0,151 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.2. HPLC: $t_{Ret} = 5,832$ min; CL-EM: m/z 778,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 128: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



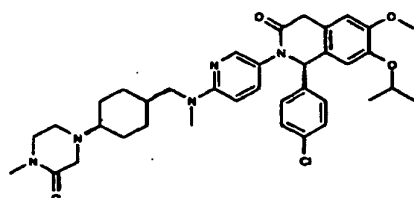
- 20 Se selló una mezcla de producto intermedio 128.1 (153 mg, 0,23 mmol) y disolución acuosa al 37% de formaldehído (0,17 ml, 2,32 mmol) en EtOH (5 ml) en un vial y se calentó durante 3,5 h a 80°C. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el aceite pardusco resultante mediante cromatografía en columna y respectivamente cromatografía en capa fina preparativa para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 7,12 mmol, 3%) como una resina incolora. HPLC: $t_{Ret} = 0,99$; CL-EM: m/z 632,2 [M+H]⁺. Adicionalmente, se identificó el producto intermedio 129 (44,5 mg, 0,067 mmol, 29%) como un producto secundario y se aisló de la mezcla de reacción en bruto. HPLC: $t_{Ret} = 1,01$; CL-EM: m/z 662,5 [M+H]⁺.

Producto intermedio 128.1: 2-{4-[[{(5-[(S)-6-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acetamida.



5 Se obtuvo el producto intermedio del título (154 mg, 0,23 mmol, 100%) como un sólido blanco a partir del ejemplo 126 (149 mg, 0,23 mmol) de manera análoga al producto intermedio 85.1. HPLC: $t_{Ret} = 5,177$ min; CL-EM: m/z 620,2 [M+H]⁺.

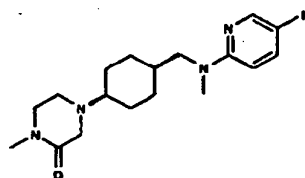
Ejemplo 130: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



10 Se cargó un matraz de reacción sellable con fosfato de potasio (2,94 g, 13,45 mmol), se evacuó y se calentó durante 1 h a 100°C. Se rellenó el matraz de reacción con argón a TA y se añadieron posteriormente el producto intermedio 75.6 (2,35 g, 6,73 mmol), el producto intermedio 130.1 (3,01 g, 6,73 mmol), dioxano (45 ml) y (+/-)-trans-1,2-diaminociclohexano (0,167 ml, 1,345 mmol). Se evacuó cuidadosamente el matraz de reacción a vacío (2x) y se rellenoó con argón (2x) y se añadió yoduro de cobre (I) (0,256 g, 1,345 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 17 h a 95°C. Se extrajo la mezcla entre EtOAc (3x) y agua (3x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH - NH₄OH al 30% ac. (200:10:1) seguido por prep-HPLC de fase inversa dio la sal de TFA que se extrajo entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ 1 M acuoso (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se cristalizó el residuo (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como cristales blancos (1,84 g, 41%). HPLC: $t_{Ret} = 0,98$ min; CL-EM: m/z 660,7 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) 0,95 (q, J=11,77 Hz, 2 H), 1,11 (t, J=11,81 Hz, 2 H), 1,17 (d, J=5,85 Hz, 3H), 1,23 (d, J=5,85 Hz, 3 H), 1,55 - 1,64 (m, 1 H), 1,64 - 1,82 (m, 4 H), 2,23 (t, J=11,30 Hz, 1 H), 2,67 (t, J=4,74 Hz, 2H), 2,78 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,04 (s, 2 H), 3,18(t, J=4,84 Hz, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,61 (d, J=19,98 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,96 (d, J=19,98 Hz, 1H), 4,34 - 4,50 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 6,52 (d, J=9,08 Hz, 1H), 6,84 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,21 (d, J=8,88 Hz, 1 H), 7,36 (s, 4 H), 7,77 (s, 1 H).

25

Producto intermedio 130.1: 4-(4-[[{(5-Yodo-piridin-2-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-1-metil-piperazin-2-ona.



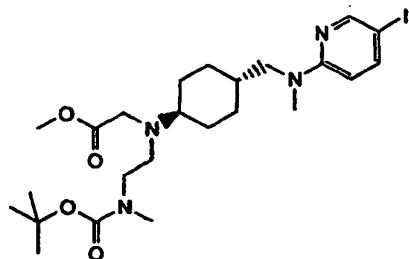
A una disolución del producto intermedio 130.2 (7,90 g, 13,06 mmol) en DCM (130 ml) se le añadió TFA (30,2 ml, 392 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2,5 h. Se concentró la disolución y se extrajo el residuo entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ 1 M acuoso (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se disolvió el residuo en MeOH (130 ml) a 0°C, se añadió trietilamina (27,3 ml, 196 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min a TA. Se concentró la mezcla de reacción y se extrajo el residuo entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ 1 M acuoso (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH (20:1), y la cristalización (diisopropil éter), dieron el compuesto del título como cristales beis (4,90 g, 10,97 mmol, 84%). HPLC: $t_{Ret} = 0,75$ min; CL-EM: m/z 443,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): ♀ 0,89 - 1,00 (m, 2H), 1,04 - 1,13 (m, 2H), 1,55 - 1,68 (m, 3H), 1,71 - 1,80 (m, 2H), 2,16 - 2,26 (m, 1H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 3,13 - 3,19 (m, 2H),

30

35

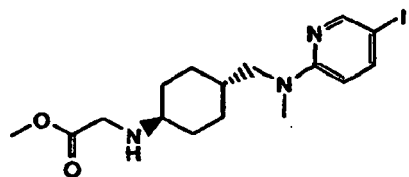
3,27 - 3,31 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Producto intermedio 130.2: Éster metílico del ácido [[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-4-[(5-yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-amino]-acético.



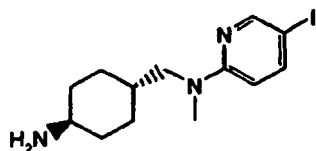
- 5 A una disolución del producto intermedio 130.3 (5,80 g, 0,227 mmol), AcOH (1,57 ml, 27,5 mmol) en DCM (250 ml) se le añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido metil-(2-oxo-etil)-carbámico (2,86 g, 16,5 mmol) en DCM (25 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 20 min a 0°C. Tras la adición de NaBH(OAc)₃ (5,83 g, 27,5 mmol), se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la suspensión durante 1 h a TA. A la mezcla de reacción se le añadió cuidadosamente NaHCO₃ 1 M acuoso (250 ml) seguido por extracción con DCM (2x). Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH (98:2), dio el compuesto del título como un aceite beis (7,95 g, 13,15 mmol, 96%). HPLC: $D_{tRet} = 1,14$ min; CL-EM: m/z 575,0 [M+H]⁺.
- 10

Producto intermedio 130.3: Éster metílico del ácido (4-[(5-yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexilamino)-acético.



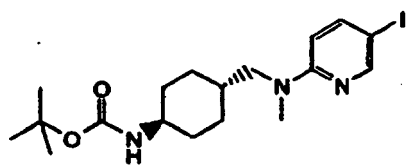
- 15 A una disolución del producto intermedio 130.4 (6,28 g, 18 mmol) en DMF (180 ml) se le añadieron sucesivamente carbonato de potasio (7,46 g, 54 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (1,75 ml, 18,9 mmol) a -10°C. Se agitó la suspensión durante 17 h a de -10°C a TA. Se concentró la mezcla de reacción y se extrajo el residuo entre EtOAc (2x) y agua (2x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH - NH₄OH ac. al 30% (200:10:1), dio el compuesto del título como aceite beis (5,84 g, 13,86 mmol, 77%). HPLC: $D_{tRet} = 0,78$ min; CL-EM: m/z 417,9 [M+H]⁺.
- 20

Producto intermedio 130.4: (Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-(5-yodo-piridin-2-il)-metilamina.



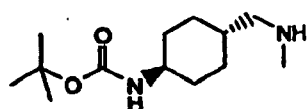
- 25 A una disolución del producto intermedio 130.5 (26,5 g, 58,9 mmol) en DCM (295 ml) se le añadió TFA (136 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0°C y 1 h adicional a TA. Se concentró la disolución, se extrajo entre NaOH acuoso 4 M (300 ml) y DCM (4x). Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH - NH₄OH ac. al 30% (60:10:1), dio el compuesto del título como cristales beis (20,0 g, 57,4 mmol, 97%). HPLC: $D_{tRet} = 0,68$ min; CL-EM: m/z 346,3 [M+H]⁺.
- 30

Producto intermedio 130.5: Éster terc-butílico del ácido (4-[(5-yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil)-carbámico.



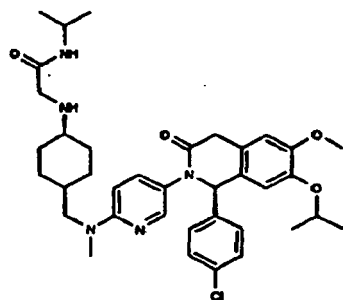
5 Se agitó la mezcla de producto intermedio 130.6 (22,4 g, 92 mmol), 2-fluoro-5-yodopiridina (21,4 g, 96 mmol), carbonato de potasio (25,3 g, 183 mmol) y DMSO (305 ml) durante 21 h a 80°C. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se extrajo el residuo entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se cristalizó el residuo (TBME) para dar el compuesto del título como cristales beis (26,7 g, 59,4 mmol, 65%). HPLC: $D_{tRet} = 1,40$ min; CL-EM: m/z 446,4 [M+H]⁺.

Producto intermedio 130.6: Éster terc-butílico del ácido (trans-4-metilaminometil-ciclohexil)-carbámico.



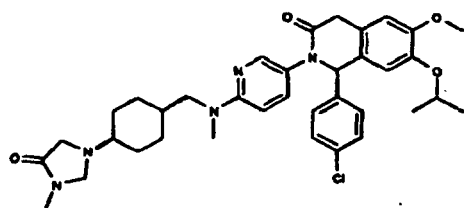
10 A una disolución con agitación de terc-butilo del ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-carbámico (50 g, 218 mmol) y MeOH (2,2 l) se le añadió sal de HCl de CH₃NH₂ (15,75 g) a TA. Se agitó la mezcla durante 30 min a TA y entonces se enfrió hasta 5°C. Se añadió NaBH(OAc)₃ (72,9 g, 327 mmol) en porciones durante 45 min a 5°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 5°C y entonces se extinguió cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso 1 M (300 ml) y NaOH 2 M. Se filtró la suspensión resultante sobre Hyflo, se lavó con MeOH y se concentró el filtrado. Se extrajo el residuo entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH - NH₄OH ac. al 30% (40:10:1), dio el compuesto del título como cristales blancos (22,5 g, 92 mmol, 42%). CCF: R_F = 0,33; CL-EM: m/z 243,1 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 131:** 2-{4-[(5-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-isopropil-acetamida.



25 Se calentó la mezcla de ejemplo 126 (253 mg, 0,398 mmol) e isopropilamina (3,41 ml, 3,41 mmol) durante 1,5 h en metanol (3 ml) en el microondas a 120°C. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de fase normal (eluyendo con n-heptano - acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título como un sólido beis (80 mg, 0,121 mmol, 99%). HPLC: $H_{tRet} = 1,21$ min; CL-EM: m/z 662,3 [M+H]⁺.

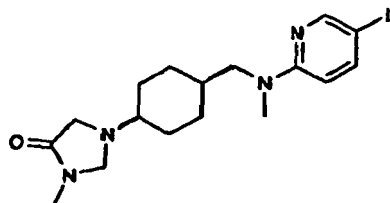
Ejemplo 132: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



30 Se obtuvo el compuesto del título (6,36 g, 9,74 mmol, 57%) como cristales ligeramente amarillos a partir del producto intermedio 75.6 (100 mg, 0,289 mmol) y el producto intermedio 132.1 (124 mg, 0,289), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $D_{tRet} = 1,07$ min; CL-EM: m/z 646,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,87 - 1,09 (m, 4 H),

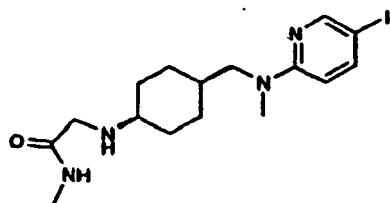
1,15 (d, $J=5,87$ Hz, 3 H), 1,20 (d, $J=5,87$ Hz, 3 H), 1,51 - 1,85 (m, 5 H), 2,06 - 2,24 (m, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 3,08 (s, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 3,56 (d, 1 H), 3,71 (d, $J=1,17$ Hz, 3 H), 3,93 (d, $J=19,94$ Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,27 - 4,47 (m, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 6,50 (d, $J=9,38$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 1 H), 7,33 (d, $J=1,17$ Hz, 4 H), 7,74 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H).

5 Producto intermedio 132.1: 1-(4-[[5-Yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-3-metil-imidazolidin-4-ona.



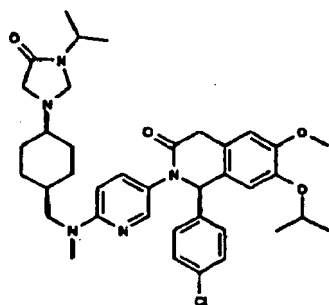
10 A la disolución de producto intermedio 132.2 (13,0 g, 29,7 mmol) y EtOH (99 ml) se le añadió disolución acuosa al 37% de formaldehído (22,09 ml, 297 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a 80°C. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH - NH₄OH ac. al 30% (200:20:1), dando el compuesto del título tras cristalización (diisopropil éter-hexano) como cristales blancos (12,1 g, 28,0 mmol, 94%). HPLC: $D_{Ret} = 0,94$ min; CL-EM: m/z 429,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,82 - 1,06 (m, 4H), 1,60 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 3,27 - 3,31 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (s, 1 H).

Producto intermedio 132.2: 2-(4-[[5-Yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil-amino)-N-metilacetamida.



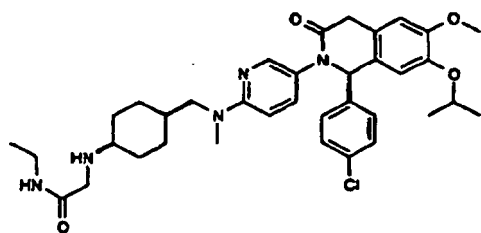
15 Se agitó la mezcla de producto intermedio 130.3 (12,9 g, 30,6 mmol) y metilamina (al 33% en EtOH) (191 ml, 1,53 mol) 16 horas a 80°C. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH - NH₄OH ac. al 30% (200:20:1), dando el compuesto del título como un aceite beis (13,0 g, 29,7 mmol, 97%). HPLC: $D_{Ret} = 0,68$ min; CL-EM: m/z 417,3 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 133:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-(6-[[4-(3-isopropil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino]-piridin-3-il)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



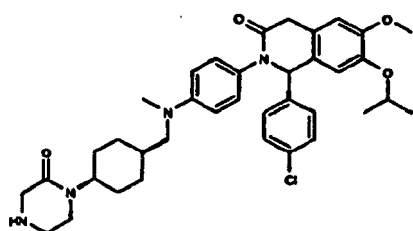
25 Se calentó la mezcla de ejemplo 131 (80 mg, 0,121 mmol) y formaldehído (0,090 ml, disolución al 37%, 10 eq., 1,208 mmol) durante 5 h en 2-propanol (4 ml) a 85°C. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de fase inversa. Se combinaron las he fracciones que contenían el producto y se sometieron a tratamiento final (adición de NaHCO₃), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (46 mg, 0,068 mmol, >98%). HPLC: $H_{Ret} = 1,40$ min; CL-EM: m/z 674,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 134.1: 2-(4-[[[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il]-metil-amino)metil]-trans-ciclohexil-amino)-N-etil-acetamida.



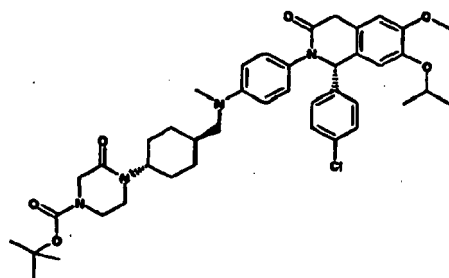
Se obtuvo el producto intermedio del título (120 mg, 0,178 mmol, 52%) como un sólido blanco a partir del ejemplo 126 (217 mg, 0,34 mmol) y etilamina de manera análoga al producto intermedio 85.1. HPLC: $t_{Ret} = 5,521$ min; CL-EM: m/z 648,3 [M+H]⁺.

- 5 **Ejemplo 135:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{[metil-[4-(2-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino]-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

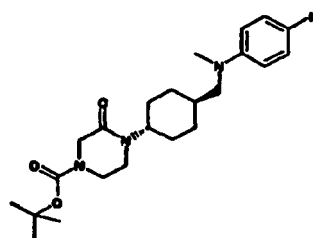


- 10 Se agitó la mezcla de producto intermedio 135.1 (110 mg, 0,148 mmol) y HCl 4 N en dioxano (0,738 ml, 2,95 mmol, 20 eq.) a temperatura ambiente en dioxano (3 ml) durante 3 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de fase inversa (prep-HPLC). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se sometieron a tratamiento final (adición de NaHCO₃, eliminación de acetonitrilo y extracción con DCM), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (24,2 mg, 0,038 mmol, >99%). HPLC: $t_{Ret} = 1,54$ min; CL-EM: m/z 646,3 [M+H]⁺.

- 15 Producto intermedio 135.1: Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[[4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil}-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.



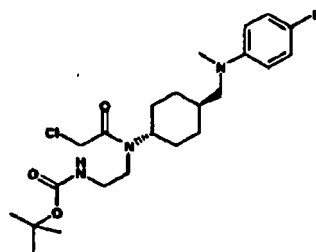
- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (110 mg, 0,148 mmol, 24,3%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 75.6 (210 mg, 0,607 mmol) y el producto intermedio 135.2 (352 mg, 0,668 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $t_{Ret} = 1,18$ min; CL-EM: m/z 745,4 [M+H]⁺.
- Producto intermedio 135.2: Éster terc-butílico del ácido 4-(4-[[4-(4-yodo-fenil)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.



A una disolución del producto intermedio 135.3 (0,51 g, 0,904 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió terc-butóxido de

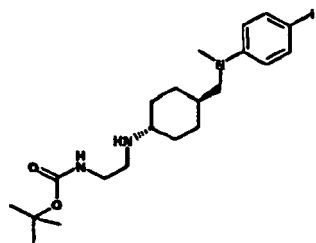
- potasio (0,230 g, 1,990 mmol) y se calentó la reacción a 80°C durante 5 h. Se diluyó la reacción con tolueno y se lavó la fase orgánica con disolución ac. de NaHCO₃ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para obtener productos secundarios. Se combinó la fase acuosa y se extrajo con DCM para obtener el producto del título en bruto. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna de fase normal automatizada (eluyendo con n-heptano - acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título como un aceite pardusco (350 mg, 0,66 mmol, 99%). HPLC: $M_{Ret} = 1,40$ min; CL-EM: m/z 528,1 [M+H]⁺.

Producto intermedio 135.3: Éster terc-butílico del ácido {2-[(2-cloro-acetil)-(4-[[4-yodo-fenil]-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil]-amino]-etil}-carbámico.



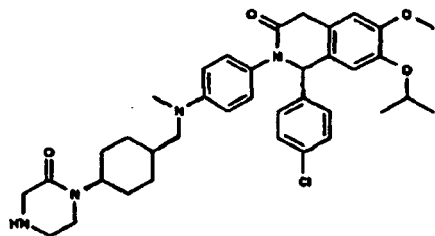
- Se sumergió una disolución de producto intermedio 135.4 (0,50 g, 1,026 mmol) en DCM (20 ml) en un baño de hielo. Tras 5 min, se añadió DIPEA (0,537 ml, 3,08 mmol), entonces fue seguido por cloruro de cloroacetilo (0,099 ml, 1,231 mmol) que se añadió lentamente. Se dejó calentar la reacción hasta TA, y tras 1 h el material de partida había desaparecido. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ y salmuera. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de fase normal automatizada (eluyendo con n-heptano - acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título como un sólido pardusco (0,51 g, 0,904 mmol). HPLC: $M_{Ret} = 1,42$ min; CL-EM: m/z 564,1 [M+H]⁺.

Producto intermedio 135.4: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-[[4-yodo-fenil]-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil-amino]-etil-carbámico.



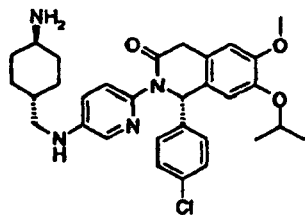
- Se obtuvo el producto intermedio del título 135.4 (0,50 g, 1,026 mmol) como un aceite incoloro a partir del producto intermedio 105.4 (1,54 g, 3,58 mmol) y N-Boc-2-aminoacetaldehído (1,139 g, 7,16 mmol) de manera análoga al ejemplo 52. HPLC: $M_{Ret} = 0,98$ min; CL-EM: m/z 488,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 136: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(2-oxo-piperazin-1-il)-cis-ciclohexilmetil]-amino}-fenil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



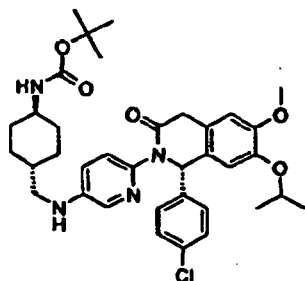
- Se agitó la mezcla de producto intermedio 135.1 (110 mg, 0,148 mmol) y HCl 4 N en dioxano (0,738 ml, 2,95 mmol, 20 eq.) a temperatura ambiente en dioxano (3 ml) durante 3 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de fase inversa (prep-HPLC). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se sometieron a tratamiento final (adición de NaHCO₃, eliminación de acetonitrilo y extracción con DCM), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (12,3 mg, 0,019 mmol, >99%). HPLC: $H_{Ret} = 1,52$ min; CL-EM: m/z 646,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 137: (S)-2-{5-[(Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-amino]-piridin-2-il}-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



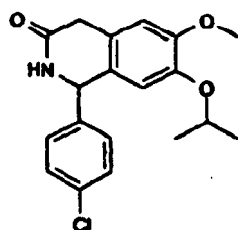
5 Se obtuvo el compuesto del título (111 mg, 0,203 mmol, cuantitativo) como un sólido marrón a partir del producto intermedio 137.1 (132 mg, 0,203 mmol) de manera análoga al ejemplo 77,3. HPLC: $F_{tRet} = 1,937$; CL-EM: m/z 549,4 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 137.1: Éster terc-butílico del ácido [4-({6-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-ilamino)-metil-trans-ciclohexil]-carbámico.



10 Se obtuvo el producto intermedio del título (132 mg, 0,203 mmol, 28%) como un sólido marrón a partir del producto intermedio 120.1 (367 mg, 0,850 mmol) y el producto intermedio 75.6 (250 mg, 0,708 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $F_{tRet} = 1,455$; CL-EM: m/z 649,3 $[M+H]^+$.

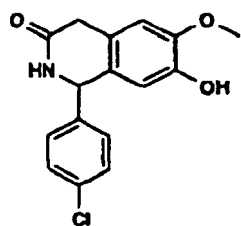
Producto intermedio 138.1: 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



15 A una disolución del producto intermedio 138.2 (150 g, 329 mmol) en DMF (650 ml) se le añadió sucesivamente carbonato de cesio (125 g, 658 mmol) y 2-yodopropano (100 ml, 988 mmol), entonces se calentó la mezcla de reacción a 55°C durante 3 h. Se vertió lentamente la mezcla de reacción en los 2 l con agitación de agua helada. Se extrajo la mezcla resultante con 3 l de EtOAc dos veces, entonces se lavó con 1 l de agua 2 veces y 0,5 l de salmuera. La concentración a vacío dio sólido bruto, que se agitó en 100 ml de EtOAc a TA, entonces la filtración y el secado dieron el producto intermedio del título (97,2 g, 281 mmol, 85%). HPLC: $E_{tRet} = 4,99$ min; CL-EM: m/z 346,2 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 1,16 (dd, $J=18,94$, 6,05 Hz, 6 H), 3,28 - 3,54 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,32 - 4,47 (m, 1 H), 5,53 (d, $J=3,90$ Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 7,36 (d, 2 H), 8,49 (d, $J=3,90$ Hz, 1 H).

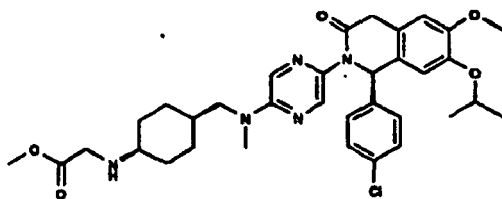
20

Producto intermedio 138.2: 1-(4-Cloro-fenil)-7-hidroxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



A una suspensión de 4-hidroxi-3-metoxifenilacetoneitrilo (150 g, 0,919 mol) en ácido fosfórico al 85% (877 ml, 15,000 mol) se le añadió 4-clorobenzaldehído (168 g, 1,195 mol), entonces se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 2 h. Tras enfriar hasta 90°C, se vertió lentamente la mezcla de reacción en los 4 l con agitación de agua helada. Se agitó la suspensión resultante a TA durante 2 h, entonces se filtró y se lavó con 500 ml de agua 4 veces. Se agitó el material en bruto y húmedo en acetonitrilo (1 l) a TA durante 1 h, entonces se filtración y el secado dieron el producto intermedio del título (163,6 g, 0,539 mol, 58,6%). HPLC: $t_{Ret} = 4,20$ min; CL-EM: m/z 304,0 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 3,25 - 3,53 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 5,47 (d, J=3,12 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 7,37 (d, 2 H), 8,42 (d, J=3,51 Hz, 1 H), 8,86 (s. a., 1 H).

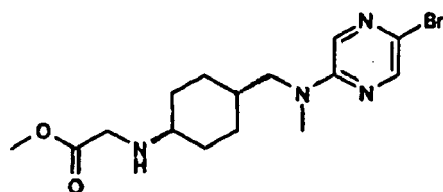
- 5
- 10 **Ejemplo 139:** Éster metílico del ácido {4-[[{(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino)-acético.



Se obtuvo el compuesto del título (300 mg, 0,467 mmol, 41%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 139.1 (400 mg, 1,145 mmol) y el producto intermedio 75.6 (472 mg, 1,26 mmol) de manera análoga al ejemplo 75: HPLC: $t_{Ret} = 1,40$ min; CL-EM: m/z 446,4 [M+H]⁺.

15

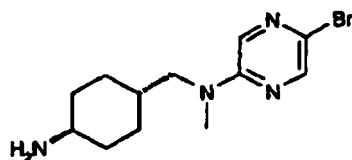
Producto intermedio 139.1: Éster metílico del ácido (4-[[{(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino)-acético.



Se obtuvo el producto intermedio del título (570 mg, 1,52 mmol, 54%) como cristales beis a partir del producto intermedio 139.2 (850 mg, 2,81 mmol) de manera análoga al producto intermedio 130.3. HPLC: $t_{Ret} = 0,68$ min; CL-EM: m/z 371/373 [M]⁺.

20

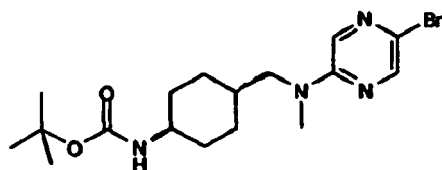
Producto intermedio 139.2: (Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-(5-bromo-pirazin-2-il)-metil-amina.



Se obtuvo el producto intermedio del título (17,0 g, 55,7 mmol, 99%) como cristales ligeramente amarillos a partir del producto intermedio 139.3 (22,5 g, 55,8 mmol) de manera análoga al producto intermedio 130.4. HPLC: $t_{Ret} = 0,64$ min; CL-EM: m/z 299/301 [M]⁺.

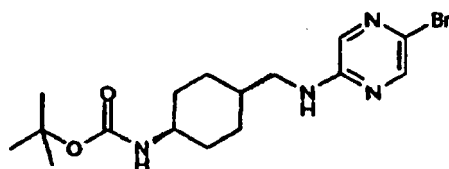
25

Producto intermedio 139.3: Éster terc-butílico del ácido (4-[[{(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



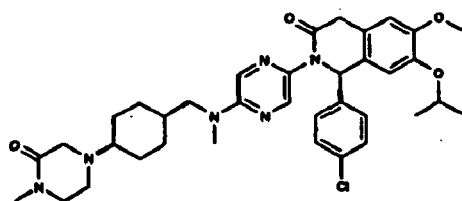
5 A la mezcla con agitación de producto intermedio 139.4 (16,6 g, 42,7 mmol), acetonitrilo (2 l) y formaldehído acuoso al 37% (318 ml) se le añadió NaCNBH₄ (5,36 g, 85 mmol) a 10°C. La adición lenta de HCl 4 M ajustó el pH de 8,4 a 2,3. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a 10 - 16°C, mientras se mantenía el pH a 2,3 (adición de HCl 4 M).
 10 Se añadió una segunda porción de NaCNBH₄ (5,36 g, 85 mmol) y se ajustó el pH de 6,9 a 2,3 (adición de HCl 4 M). Se agitó la mezcla de reacción 1 h adicional a 16°C, mientras se mantenía el pH a 2,3 (adición de HCl 4 M) y entonces se concentró. Se extrajo el residuo entre agua y DCM (2x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con EtOAc - heptano (1:2), dio el compuesto del título, tras cristalización (TBME) como cristales blancos (13,53 g, 33,9 mmol, 79%). HPLC: ^Dt_{Ret} = 1,30 min; CL-EM: m/z 399/401 [M]⁺.

Producto intermedio 139.4: Éster terc-butílico del ácido {4-[(5-bromo-pirazin-2-ilamino)-metil]-trans-ciclohexil}-carbámico.



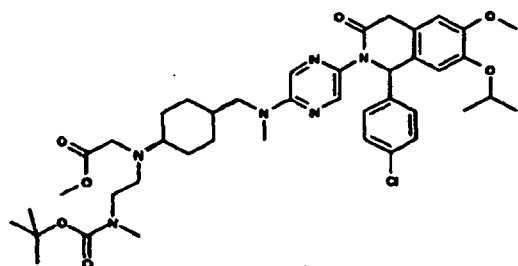
15 A una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-carbámico (30 g, 132 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (20,67 g, 119 mmol) y DCM (650 ml) se le añadieron NaBH(OAc)₃ (42,0 g, 198 mmol) y AcOH (22,67 ml, 396 mmol) a 20°C (ligeramente exotérmico). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a TA. Se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción mediante adición lenta de NaHCO₃ acuoso 1 M (1 l). Tras 1 h de agitación a TA, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM adicional (600 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad.
 20 La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con EtOAc - heptano (1:1), dio el compuesto del título; tras cristalización (TBME) como cristales ligeramente amarillos (24,3 g, 62,4 mmol, 47%). HPLC: ^Dt_{Ret} = 1,30 min; CL-EM: m/z 385/387 [M]⁺.

25 **Ejemplo 140:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-metoxi-2-(5-{metil-[4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino)-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



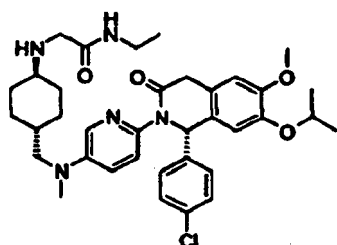
30 A una disolución del producto intermedio 140.1 (175 mg, 0,213 mmol) en dioxano (2,13 ml) se le añadió HCl 4 M (dioxano) (2,66 ml, 10,64 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1,5 h. Se concentró la disolución y se disolvió el residuo en MeOH (2,13 ml) a 0°C, se añadió trietilamina (0,445 ml, 3,19 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a TA. Se extrajo la mezcla de reacción entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH (20:1), dio el compuesto del título como espuma ligeramente amarilla (118 mg, 0,177 mmol, 83%). HPLC: ^Dt_{Ret} = 0,97 min; CL-EM: m/z 661,5 [M+H]⁺.

35 Producto intermedio 140.1: Éster metílico del ácido [(2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil)-4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil-amino)-acético.



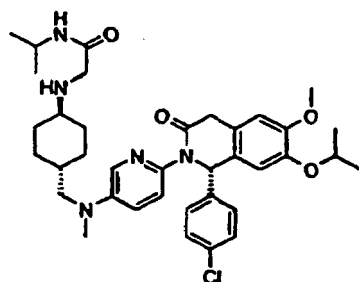
Se obtuvo el producto intermedio del título (180 mg, 0,219 mmol, 91%) como espuma ligeramente amarilla a partir del ejemplo 139 (154 mg, 0,240 mmol) y éster terc-butílico del ácido metil-(2-oxo-etil)-carbámico (49,8 mg, 0,288 mmol), de manera análoga al producto intermedio 130.2. HPLC: $t_{Ret} = 1,36$ min; CL-EM: m/z 793,6 $[M+H]^+$.

- 5 **Ejemplo 141:** 2-{4-[[{6-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]piridin-3-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-etil-acetamida.



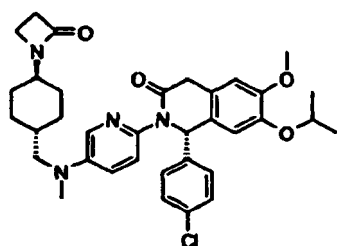
- 10 Se obtuvo el compuesto del título (73 mg, 0,113 mmol, 63%) como una espuma amarilla a partir del ejemplo 120 (100 mg, 0,178 mmol) y 2-bromo-N-etilacetamida (43 mg, 0,249 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.1. HPLC: $t_{Ret} = 1,016$; CL-EM: m/z 648,5 $[M+H]^+$.

- Ejemplo 142:** 2-{4-[[{6-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-isopropil-acetamida.



- 15 Se obtuvo el compuesto del título (75 mg, 0,113 mmol, 64%) como una espuma amarilla a partir del ejemplo 120 (100 mg, 0,178 mmol) y 2-bromo-N-isopropilacetamida (42 mg, 0,231 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.1. HPLC: $t_{Ret} = 1,035$; CL-EM: m/z 662,5 $[M+H]^+$.

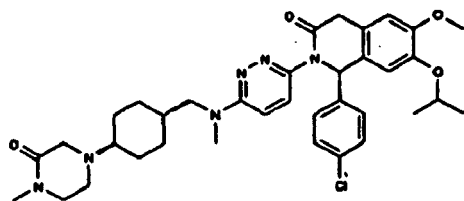
- Ejemplo 143: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-metoxi-2-(5-{metil-[4-(2-oxo-azetidín-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



- 20 A una disolución del ejemplo 120 (125 mg, 0,222 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron sucesivamente DMAP (1,356 mg, 0,0011 mmol), Et_3N (0,093 ml, 0,666 mmol) y cloruro de 3-cloro-propionilo (31 mg, 0,244 mmol) a 0°C.

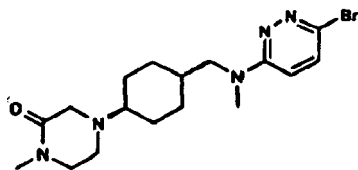
Entonces se retiró el baño de hielo y se agitó la disolución amarilla durante 1 h. Entonces se vertió la mezcla sobre DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado. Tras la separación, se lavó la fase orgánica con H₂O y volvió a extraerse la fase acuosa con DCM. Se lavaron los extractos combinados una vez con salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Entonces se disolvió el residuo en DCM (5 ml) y se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 13,62 mg, 0,341 mmol). Entonces se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 h. Entonces se extinguió la mezcla de reacción con agua, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / EtOH 9:1] 1:0 → 0:1) proporcionando el compuesto del título como una espuma amarilla (102 mg, 0,165 mmol, 97%). HPLC: $t_{Ret} = 1,294$; CL-EM: m/z 617,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 144: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridazin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



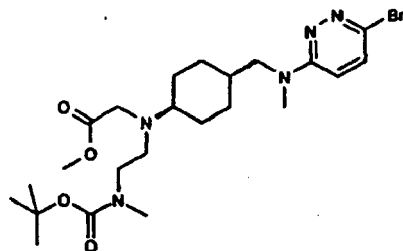
Se obtuvo el compuesto del título (13 mg, 0,019 mmol, 11%) como espuma ligeramente amarilla a partir del producto intermedio 75.6 (61 mg, 0,175 mmol) y el producto intermedio 144.1 (77 mg, 0,192 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $t_{Ret} = 0,93$ min; CL-EM: m/z 661,5 [M+H]⁺.

Producto intermedio 144.1: 4-(4-[[6-Bromo-piridazin-3-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-1-metil-piperazin-2-ona.



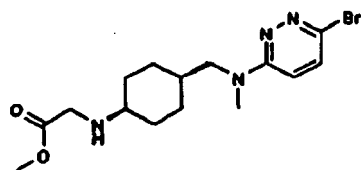
A una disolución del producto intermedio 144.2 (335 mg, 0,628 mmol) en dioxano (6,28 ml) se le añadió HCl 4 M (dioxano) (7,84 ml, 31,4 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 0,5 h. Se concentró la disolución y se disolvió el residuo en MeOH (6,28 ml) a 0°C, se añadió trietilamina (1,31 ml, 9,41 mmol) y se agitó la mezcla durante 50 min a TA. Se extrajo la mezcla de reacción entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH (10:1), dio el compuesto del título como cristales beis (230 mg, 0,575 mmol, 92%). HPLC: $t_{Ret} = 0,54$ min; CL-EM: m/z 396/398 [M]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ♀ 0,90 - 1,02 (m, 2H), 1,07 - 1,17 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,03 (m, 5H), 3,17 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,49 (d, 1H).

Producto intermedio 144.2: Éster metílico del ácido {4-[[6-bromo-piridazin-3-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-amino}-acético.



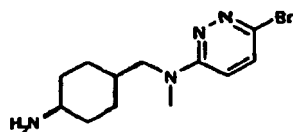
Se obtuvo el producto intermedio del título (342 mg, 0,641 mmol, 96%) como un aceite beis a partir del producto intermedio 144.3 (250 mg, 0,667 mmol) de manera análoga al producto intermedio 130.2. HPLC: $t_{Ret} = 0,96$ min; CL-EM: m/z 528/530 [M]⁺.

Producto intermedio 144.3: Éster metílico del ácido (4-[[6-bromo-piridazin-3-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil-amino)-acético.



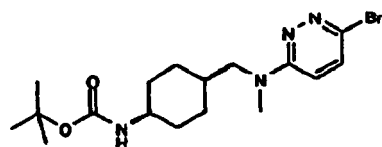
Se obtuvo el producto intermedio del título (500 mg, 1,33 mmol, 50%) como cristales beis a partir del producto intermedio 144.4 (800 mg, 2,65 mmol) de manera análoga al producto intermedio 130.3. HPLC: $D_t_{Ret} = 0,57$ min; CL-EM: m/z 371/373 $[M]^+$.

- 5 Producto intermedio 144.4: (Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-(6-bromo-piridazin-3-il)-metil-amina.



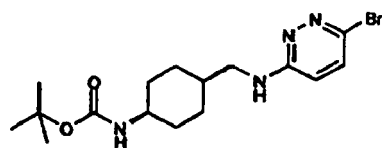
Se obtuvo el producto intermedio del título (800 mg, 2,65 mmol, 96%) como una espuma beis a partir del producto intermedio 144.5 (1,15 g, 2,76 mmol) de manera análoga al producto intermedio 130.4. HPLC: $D_t_{Ret} = 0,52$ min; CL-EM: m/z 299/301 $[M]^+$.

- 10 Producto intermedio 144.5: Éster terc-butílico del ácido (4-[(6-bromo-piridazin-3-il)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil)-carbámico.



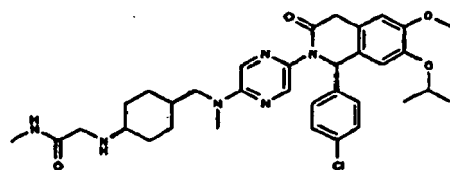
- 15 Se obtuvo el producto intermedio del título (1,208 g, 2,90 mmol, 40%) como cristales ligeramente amarillos a partir del producto intermedio 144.6 (2,80 g, 7,27 mmol) de manera análoga al producto intermedio 139.3. HPLC: $D_t_{Ret} = 1,10$ min; CL-EM: m/z 399/401 $[M]^+$.

Producto intermedio 144.6: Éster terc-butílico del ácido {4-[(6-bromo-piridazin-3-il-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



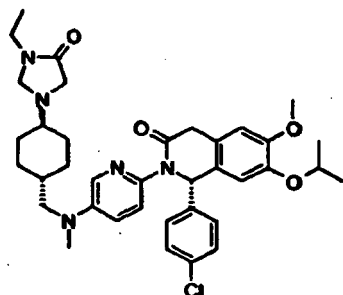
- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (2,0 g, 5,19 mmol, 32%) como cristales blancos a partir de éster terc-butílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-carbámico (3,63 g, 15,97 mmol) y 6-bromo-piridazin-3-ilamina (2,58 g, 14,37 mmol), de manera análoga al producto intermedio 139.4. HPLC: $D_t_{Ret} = 1,00$ min; CL-EM: m/z 385/387 $[M]^+$.

Ejemplo 145: 2-{4-[(5-(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-pirazin-2-il]-metil-amino)-metil-trans-ciclohexil-amino}-N-metil-acetamida.



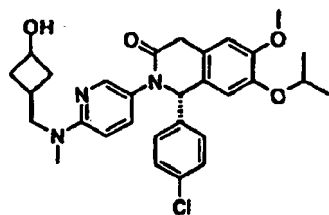
- 25 Se obtuvo el compuesto del título (115 mg, 0,154 mmol, 85%) como espuma ligeramente naranja a partir del ejemplo 139 (116 mg, 0,181 mmol), de manera análoga al producto intermedio 132.2. HPLC: $D_t_{Ret} = 0,93$ min; CL-EM: m/z 635,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(5-[[4-(3-etil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino]-piridin-2-il)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



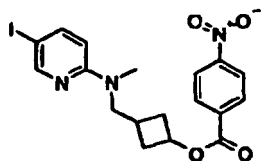
5 Se calentó la mezcla de ejemplo 141 (63 mg, 0,097 mmol) y formaldehído (0,074 ml, disolución al 37%, 10 eq., 0,612 mmol) en EtOH (3 ml) durante 48 h a 60°C. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / MeOH 9:1] 1:0 → 1:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (64 mg, 0,097 mmol, 100%), HPLC: $F_{tRet} = 1,132$; CL-EM: m/z 660,3 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 147:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{6-[(3-hidroxi-ciclobutilmetil)-metil-amino]-piridin-3-il}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



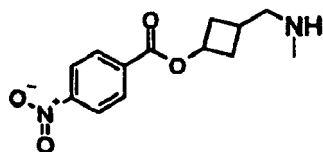
Se obtuvo el compuesto del título (4 mg, 0,007 mmol, 7%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 147.2 (65 mg, 0,104 mmol) y el producto intermedio 75.6 (36 mg, 0,104 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $F_{tRet} = 0,989$; CL-EM: m/z 536,4 [M+H]⁺.

15 Producto intermedio 147.2: Éster 3-[[5-yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-ciclobutílico del ácido 4-nitro-benzoico.



20 A una disolución del producto intermedio 147.3 (311 mg, 0,590 mmol) en 3-etil-pentan-3-ol (3 ml) se le añadieron 2-bromo-5-yodopiridina (184 mg, 0,649 mmol) y Et₃N (0,247 ml, 1,769 mmol). Se irradió la suspensión amarilla en un microondas hasta 150°C durante 8 h. Tras enfriar, se vertió la mezcla sobre EtOAc y agua. Tras la separación de fases, volvió a extraerse la fase acuosa dos veces con EtOH. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / EtOH 9:1] 1:0 → 0:1) para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 0,104 mmol, 17%), HPLC: $F_{tRet} = 1,454$; CL-EM: m/z 468,2 [M+H]⁺.

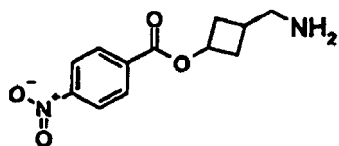
25 Producto intermedio 147.3: Éster 3-metilaminometil-ciclobutílico del ácido 4-nitro-benzoico.



A una disolución del producto intermedio 147.4 (1,811 g, 6,32 mmol) en una mezcla de DCM (50 ml) y MeOH (5 ml)

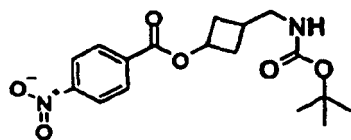
- 5 se le añadió Et₃N (1,321 ml, 9,48 mmol) a TA. A la suspensión resultante se le añadieron sucesivamente a TA AcOH (1,266 ml, 22,11 mmol), formaldehído (al 37% en agua, 0,941 ml, 12,64 mmol) y NaBH(OAc)₃ (2,82 g, 12,64 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (2x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / EtOH /NH₃ ac. 90:9:1] 1:0 → 0:1)) para proporcionar el compuesto del título (311 mg, 0,590 mmol, 9%) como un aceite amarillo claro, HPLC: F_{tRet} = 0,683; CL-EM: m/z 265,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 147.4: Sal de HCl del éster 3-aminometil-ciclobutílico del ácido 4-nitro-benzoico.



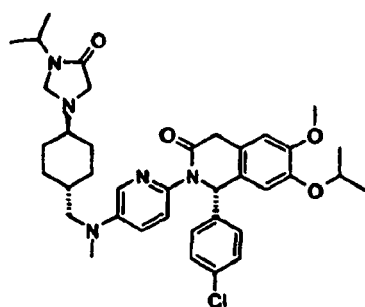
- 10 A una disolución del producto intermedio 147.5 (5,15 g, 11,76 mmol) en Et₂O (150 ml) se le añadió una disolución de HCl (1 M en Et₂O, 47 ml, 47 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 24 h. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó la torta con Et₂O, se secó a vacío, proporcionando el producto intermedio del título como un sólido incoloro (2,906 g, 10,14 mmol, 86%), HPLC: F_{tRet} = 0,885; CL-EM: m/z 251,2 [M]⁺.

Producto intermedio 147.5: Éster 3-(terc-butoxicarbonil-amino-metil)-ciclobutílico del ácido 4-nitro-benzoico.



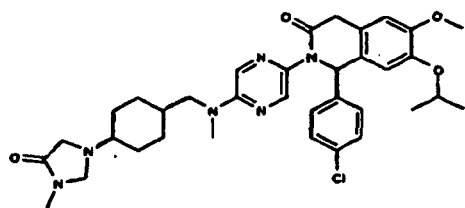
- 15
- 20 A una disolución helada de éster terc-butílico del ácido (3-hidroxi-ciclobutilmetil)-carbámico (6,98 g, 34,7 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (11,59 g, 69,4 mmol) y trifenilfosfina (18,19 g, 69,4 mmol) en THF (1 l) se le añadió una disolución de DIAD (14,76 g, 69,4 mmol) en THF (10 ml). Tras la retirada del baño de hielo, se agitó la mezcla a TA durante 15 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo aceitoso mediante cromatografía en columna de fase normal (elución con DCM) proporcionando el producto intermedio del título como un sólido amarillo (9,89 g, 22,58 mmol, 65%), HPLC: F_{tRet} = 1,354; CL-EM: m/z 368,3 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo 148: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-(5-{{[4-(3-isopropil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-piridin-2-il)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



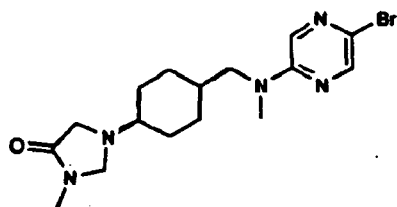
- 25 Se obtuvo el compuesto del título (68 mg, 0,101 mmol, 89%) como una espuma amarilla a partir del ejemplo 142 (75 mg, 0,113 mmol) de manera análoga al ejemplo 146. HPLC: F_{tRet} = 1,165; CL-EM: m/z 674,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 149: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



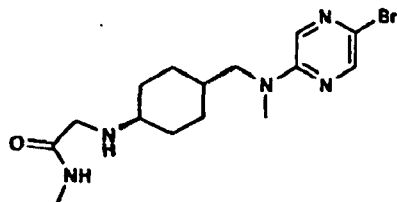
5 Se obtuvo el compuesto del título (1,23 g, 1,88 mmol, 33%) como cristales ligeramente blancos a partir del producto intermedio 75.6 (2,00 g, 5,73 mmol) y el producto intermedio 149.1 (2,21 g, 5,73 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1,15$ min; CL-EM: m/z 647,6 $[M+H]^+$; 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6) 0,93 - 1,12 (m, 4 H), 1,23 (dd, $J=16,35, 6,05$ Hz, 6 H), 1,64 (d, $J=10,90$ Hz, 3 H), 1,81 (d, $J=10,90$ Hz, 2 H), 2,18 (t, $J=10,29$ Hz, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,11 (s, 2 H), 3,35 - 3,42 (m, 2 H), 3,60 (d, $J=19,38$ Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,81 (d, $J=19,38$ Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,52 (quin, $J=6,05$ Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,34 (s, 4 H), 7,91 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H).

10 Producto intermedio 149.1: 1-(4-[[5-Bromo-pirazin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-3-metil-imidazolidin-4-ona.



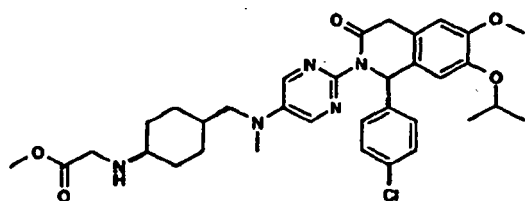
Se obtuvo el producto intermedio del título (10,4 g, 26,9 mmol, 96%) como cristales beis a partir del producto intermedio 149.2 (10,5 g, 28,1 mmol), de manera análoga al producto intermedio 132.1. HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0,85$ min; CL-EM: m/z 382/384 $[M]^+$.

15 Producto intermedio 149.2: 2-(4-[[5-Bromo-pirazin-2-il)metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil-amino)-N-metilacetamida.



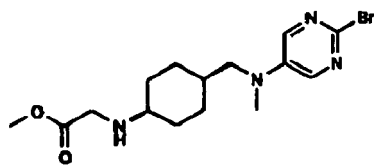
Se obtuvo el producto intermedio del título (10,7 g, 28,6 mmol, 93%) como cristales blancos a partir del producto intermedio 139.1 (12,0 g, 30,7 mmol), de manera análoga al producto intermedio 132.2. HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0,71$ min; CL-EM: m/z 370/372 $[M]^+$.

20 **Ejemplo 150:** Éster metílico del ácido {4-[[2-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirimidin-5-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino)-acético.



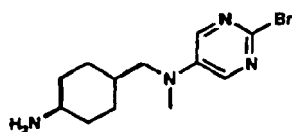
25 Se obtuvo el compuesto del título (68 mg, 0,104 mmol, 30%) como una espuma ligeramente amarilla a partir del producto intermedio 75.6 (120 mg, 0,344 mmol) y el producto intermedio 150.1 (142 mg, 0,378 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0,93$ min; CL-EM: m/z 636,4 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 150.1: Éster metílico del ácido (4-[[2-bromo-pirimidin-5-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil-amino)-acético.



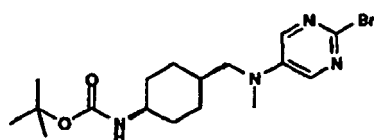
Se obtuvo el producto intermedio del título (540 mg, 1,44 mmol, 54%) como cristales blancos a partir del producto intermedio 150.2 (830 mg, 2,64 mmol) de manera análoga al producto intermedio 130.3. HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0,55$ min; CL-EM: m/z 371/373 $[M]^+$.

- 5 Producto intermedio 150.2: (Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-(2-bromo-pirimidin-5-il)-metil-amina.



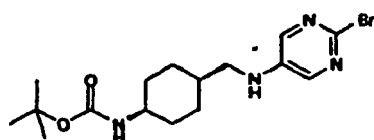
Se obtuvo el producto intermedio del título (830 mg, 2,64 mmol, 97%) como espuma blanca a partir del producto intermedio 150.3 (1,10 g, 2,73 mmol) de manera análoga al producto intermedio 130.4. HPLC: $D_{t_{Ret}} = 0,54$ min; CL-EM: m/z 299/301 $[M]^+$.

- 10 Producto intermedio 150.3: Éster terc-butílico del ácido (4-[(2-bromo-pirimidin-5-il)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil)-carbámico.



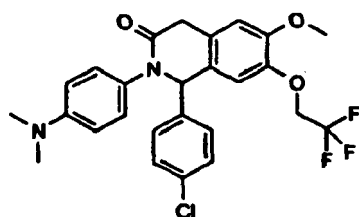
- 15 Se obtuvo el producto intermedio del título (820 mg, 2,03 mmol, 81%) como cristales ligeramente amarillos a partir del producto intermedio 150.4 (1,0 g, 2,52 mmol) de manera análoga al producto intermedio 139.3. HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1,14$ min; CL-EM: m/z 399/401 $[M]^+$.

Producto intermedio 150.4: Éster terc-butílico del ácido {4-[(2-bromo-pirimidin-5-il-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (2,71 g, 6,82 mmol, 49%) como cristales blancos a partir de éster terc-butílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-carbámico (3,19 g, 14,03 mmol) y 2-bromo-pirimidin-5-ilamina (2,20 g, 12,63 mmol), de manera análoga al producto intermedio 139.4. HPLC: $D_{t_{Ret}} = 1,08$ min; CL-EM: m/z 385/387 $[M]^+$.

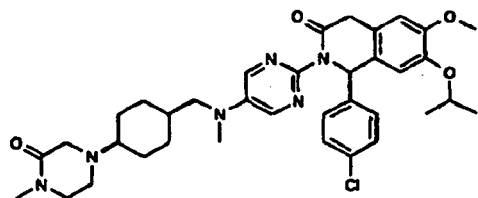
Ejemplo 151: 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



- 25 A la disolución de producto intermedio 26.3 (100 mg, 0,236 mmol) y DMF (2,0 ml) se le añadieron éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido tolueno-4-sulfónico (72,1 mg, 0,284 mmol) y carbonato de potasio (65,4 mg, 0,473 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 min a 140°C. Se extrajo la mezcla de reacción entre DCM (2x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1x). Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del

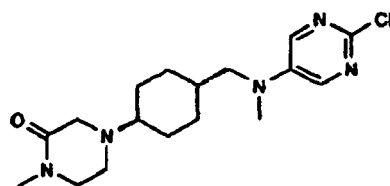
residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con EtOAc - heptano, dio el compuesto del título como una espuma beis (42 mg, 0,083 mmol, 35%). HPLC: $t_{Ret} = 6,02$ min; CL-EM: m/z 505,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 152: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-(metil-[4-(4-metil-3-oxo-ipiperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino)-pirimidin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



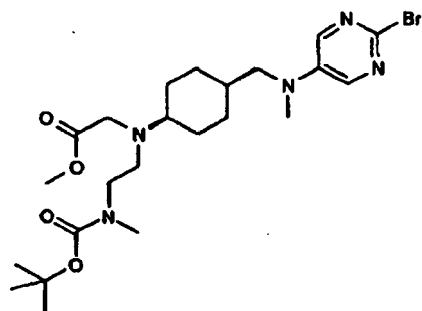
Se obtuvo el compuesto del título (7,0 mg, 0,010 mmol, 4,5%) como una espuma ligeramente naranja a partir del producto intermedio 75.6 (80 mg, 0,229 mmol) y el producto intermedio 152.1 (90 mg, 0,252 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $t_{Ret} = 0,91$ min; CL-EM: m/z 661,5 [M+H]⁺.

Producto intermedio 152.1: 4-(4-(((2-Cloro-pirimidin-5-il)-metil-amino)-metil)-trans-ciclohexil)-1-metil-piperazin-2-ona.



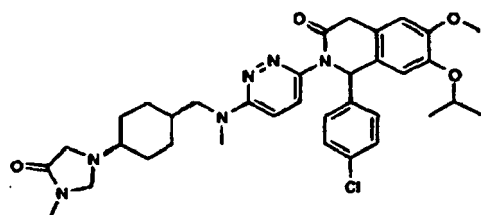
Se obtuvo el producto intermedio del título (99 mg, 0,278 mmol, 85%) como cristales ligeramente amarillos a partir del producto intermedio 152.2 (175 mg, 0,328 mmol) de manera análoga al producto intermedio 144.1. HPLC: $t_{Ret} = 0,54$ min; CL-EM: m/z 352,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 152.2: Éster metílico del ácido {(4-(((2-bromo-pirimidin-5-il)-metil-amino)-metil)-trans-ciclohexil)-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-amino}-acético.



Se obtuvo el producto intermedio del título (180 mg, 0,337 mmol, 84%) como un aceite beis a partir del producto intermedio 150.1 (150 mg, 0,40 mmol) de manera análoga al producto intermedio 130.2. HPLC: $t_{Ret} = 1,01$ min; CL-EM: m/z 528/530 [M]⁺.

Ejemplo 153: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-(metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino)-piridazin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

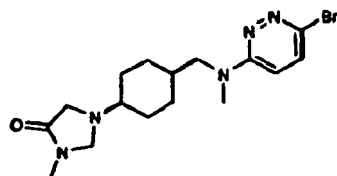


Se obtuvo el compuesto del título (2,0 mg, 0,010 mmol, 1,7%) como una espuma ligeramente amarilla a partir del

producto intermedio 75.6 (60 mg, 0,172 mmol) y el producto intermedio 153.1 (77 mg, 0,189 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $D_{tRet} = 1,06$ min; CL-EM: m/z 647,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 153.1: 1-(4-[[[6-Bromo-piridazin-3-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-3-metil-imidazolidin-4-ona.

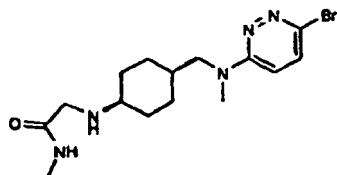
5



Se obtuvo el producto intermedio del título (192 mg, 0,497 mmol, 94%) como cristales blancos a partir del producto intermedio 153.2 (195 mg, 0,527 mmol) de manera análoga al producto intermedio 132.1. HPLC: $D_{tRet} = 0,65$ min; CL-EM: m/z 382/384 [M]⁺.

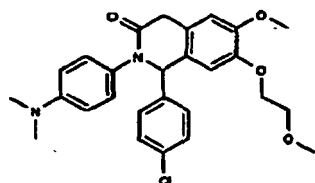
10

Producto intermedio 153.2: 2-(4-[[[6-Bromo-piridazin-3-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil-amino)-N-metil-acetamida.



Se obtuvo el producto intermedio del título (200 mg, 0,513 mmol, 96%) como una espuma beis a partir del producto intermedio 144.3 (200 mg, 0,533 mmol) de manera análoga al producto intermedio 132.2. HPLC: $D_{tRet} = 0,49$ min; CL-EM: m/z 370/372 [M]⁺.

15 **Ejemplo 154:** 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(2-metiloxietoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

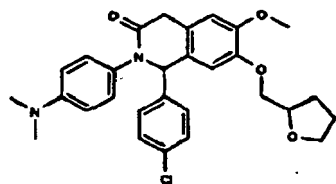


20

A la disolución de producto intermedio 26.3 (60 mg, 0,137 mmol) y DMF (0,27 ml) se le añadió 2-bromoetil metil éter (20,9 mg, 0,150 mmol) y carbonato de potasio (28,4 mg, 0,205 mmol). Se agitó la mezcla durante 90 min a 100°C. Se extrajo la mezcla de reacción entre EtOAc (2x) y agua - salmuera 9:1 (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con EtOAc - heptano (1:4), dio el compuesto del título como una espuma beis (20 mg, 0,041 mmol, 30%). HPLC: $D_{tRet} = 1,13$ min; CL-EM: m/z 481,4 [M+H]⁺.

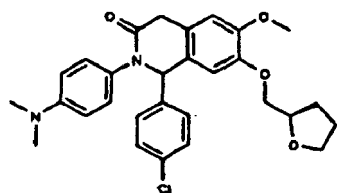
Ejemplo 155: 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

25



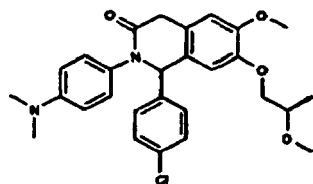
Se obtuvo el compuesto del título (23 mg, 0,045 mmol, 39%) como una espuma beis a partir del producto intermedio 26.3 (50 mg, 0,114 mmol) y alcohol (S)-tetrahidrofurfurílico (17,8 mg, 0,171 mmol), de manera análoga al ejemplo 156. HPLC: $D_{tRet} = 1,18$ min; CL-EM: m/z 507,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 156: 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



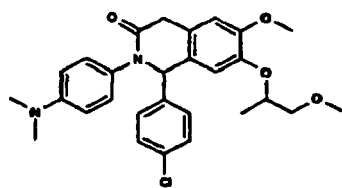
5 A la disolución de producto intermedio 26.3 (50 mg, 0,114 mmol) en THF (0,57 ml) se le añadieron posteriormente alcohol (R)-tetrahidrofurfurílico (17,8 mg, 0,171 mmol), trifenilfosfina (48,8 mg, 0,182 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (34,3 mg, 0,160 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 22 h a TA. Se extrajo la mezcla de reacción entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - EtOAc (2:1 → 1:1), dio el compuesto del título como una espuma beis (21 mg, 10
0,041 mmol, 36%). HPLC: ^Dt_{Ret} = 1,18 min; CL-EM: m/z 507,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 157: 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-((R)-2-metoxi-propoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



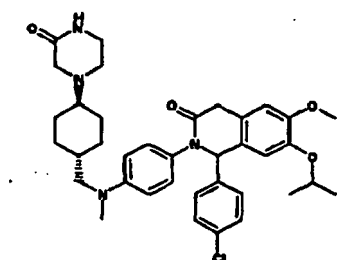
15 A la disolución de producto intermedio 26.3 (40 mg, 0,095 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadieron posteriormente (S)-(+)-2-metoxipropanol (12,8 mg, 0,142 mmol), azo-dicarboxilato de di-terc-butilo (32,7 mg, 0,142 mmol) y trifenilfosfina (34,7 mg, 0,132 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 18 h a TA. Entonces se sometió la mezcla de reacción directamente a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) lo que dio el compuesto del título como una espuma beis (10 mg, 0,020 mmol, 21%). HPLC: ^Jt_{Ret} = 5,340; CL-EM: m/z 495,3 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 158:** 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-((-2-metoxi-1-metil-etoxi))-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



Se obtuvo el compuesto del título (38 mg, 0,077 mmol, 65%) como una espuma beis a partir del producto intermedio 26.3 (50 mg, 0,118 mmol) y 1-metoxi-2-propanol, de manera análoga al ejemplo 157. HPLC: ^Jt_{Ret} = 5,11; CL-EM: m/z 495,2 [M+H]⁺.

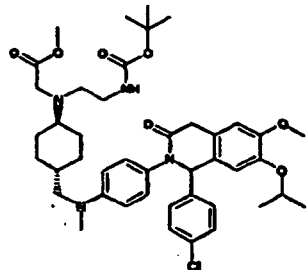
25 **Ejemplo 163:** 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



Se obtuvo el compuesto del título (25 mg, 0,039 mmol, 42%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio

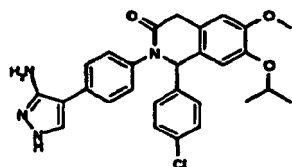
163.1 (74 mg, 0,093 mmol) de manera análoga al ejemplo 79. HPLC: $C_{tRet} = 8,718$ min; CL-EM: m/z 645,2 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 163.1: Éster metílico del ácido ((2-terc-butoxicarbonil-amino-etil)-{4-[[{4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-amino)-acético.



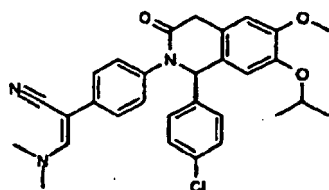
- 5 Se obtuvo el producto intermedio del título (110 mg, 0,148 mmol, 24,3%) como un sólido blanquecino a partir del producto intermedio 138.1 (200 mg, 0,578 mmol) y el producto intermedio 106.2 (388 mg, 0,694 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $M_{tRet} = 2,00$ min; CL-EM: m/z 777,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 164: (S)-2-[4-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



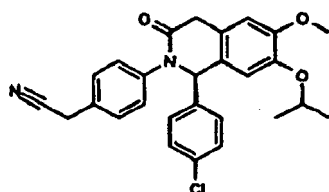
- 10
- 15 Se calentó una mezcla de producto intermedio 164.1 (193 mg, 0,318 mmol), hidrato de hidrazina (0,08 ml, 1,59 mmol) y ácido acético (0,09 ml, 1,59 mmol) en tolueno (1,0 ml) a reflujo durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en el agua helada con agitación. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 0,044 mmol, 14%) como un sólido blanco. HPLC: $C_{tRet} = 6,802$ min; CL-EM: m/z 503,4 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 164.1: (Z)-2-{4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-3-dimetilamino-acrilonitrilo.



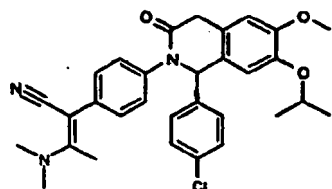
- 20 Se calentó una mezcla de producto intermedio 164.2 (150 mg, 0,32 mmol) y dimetilacetil de dimetilformamida (0,09 ml, 0,65 mmol) en tolueno (0,5 ml) a reflujo durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, lo que dio el producto intermedio del título (198 mg, 0,32 mmol, 100%). Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $C_{tRet} = 7,413$ min; CL-EM: m/z 516,4 $[M+H]^+$.

- 25 Producto intermedio 164.2: {4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-acetonitrilo.



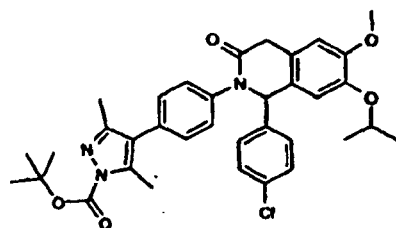
Se obtuvo el producto intermedio del título (147 mg, 0,32 mmol, 44,1%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 75.6 (250 mg, 0,72 mmol) y (4-yodo-fenil)-acetonitrilo (193 mg, 0,79 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $t_{Ret} = 9,082$ min; CL-EM: m/z 461,1 [M+H]⁺.

5 Producto intermedio 165.1: (Z)-2-{4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-3-dimetilamino-but-2-enonitrilo.



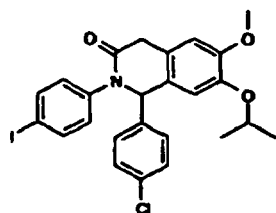
10 Se agitó una mezcla de producto intermedio 164.2 (150 mg, 0,32 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilacetamida (0,10 ml, 0,65 mmol) en tolueno (0,5 ml) durante 4 h a reflujo. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, lo que dio el producto intermedio del título (187 mg, 0,32 mmol, 98%). Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: $t_{Ret} = 7,614$ min; CL-EM: m/z 530,5 [M+H]⁺.

Producto intermedio 166.1: Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico.



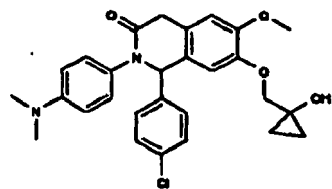
15 Se obtuvo el producto intermedio del título (297 mg, 0,48 mmol, 38%) como un sólido naranja a partir del producto intermedio 166.2 (700 mg, 1,27 mmol) y éster terc-butílico del ácido 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (453 mg, 1,40 mmol) de manera análoga al ejemplo 36. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,21 (dd, 6 H), 1,55 (s, 9 H), 2,11 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,62 (d, J=19,92 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,84 (d, J=19,92 Hz, 1 H), 4,40 - 4,49 (m, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,26 (dd, 4 H), 7,38 (s, 4 H).

20 Producto intermedio 166.2: 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-yodo-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



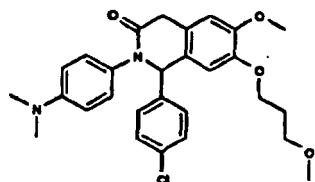
Se obtuvo el producto intermedio del título (1,97 g, 3,52 mmol, 56%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 34.1 (2,15 g, 6,29 mmol) y el producto intermedio 96.1 (1,53 g, 6,29 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. HPLC: $t_{Ret} = 5,925$ min; CL-EM: m/z 548,2 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 167:** 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-(1-hidroxi-ciclo-propilmetoxi)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



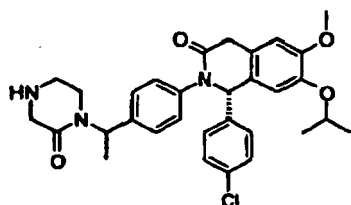
Se obtuvo el compuesto del título (31 mg, 0,063 mmol, 66%) como una espuma beis a partir del producto intermedio 26.3 (40 mg, 0,095 mmol) y [1-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopropil]-metanol (24,4 mg, 0,142 mmol), de manera análoga al ejemplo 157. HPLC: $t_{Ret} = 4,795$; CL-EM: m/z 493,4 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 168:** 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(3-metoxi-propoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



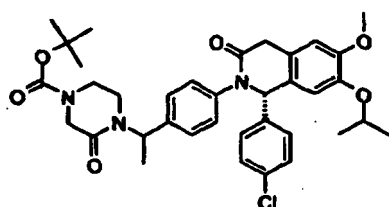
Se obtuvo el compuesto del título (15 mg, 0,031 mmol, 32%) como una espuma beis a partir del producto intermedio 26.3 (40 mg, 0,095 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (15,9 mg, 0,104 mmol), de manera análoga al ejemplo 154. HPLC: $t_{Ret} = 5,417$; CL-EM: m/z 495,4 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 169:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



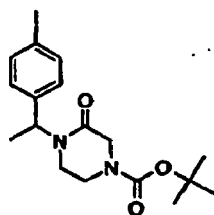
Se obtuvo el compuesto del título (10 mg, 0,018 mmol, 34%) como un sólido incoloro a partir del producto intermedio 169.1 (50 mg, 0,054 mmol) de manera análoga al ejemplo 77,3. HPLC: $t_{Ret} = 0,928$; CL-EM: m/z 550,0 [M+H]⁺.

15 **Producto intermedio 169.1:** Éster terc-butílico del ácido 4-(1-{4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.



20 Se obtuvo el producto intermedio del título (50 mg, 0,054 mmol, 31%) como un sólido marrón a partir del producto intermedio 169.2 (90 mg, 0,209 mmol) y el producto intermedio 75.6 (60 mg, 0,174 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $t_{Ret} = 1,352$.

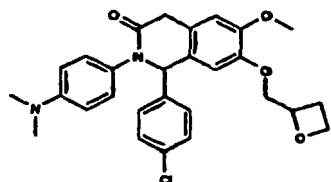
Producto intermedio 169.2: Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-yodo-fenil)-etil]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.



25 A una disolución de boc-3-oxopiperazina (67 mg, 0,328 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 13 mg, 0,328 mmol). Tras enfriar hasta 0°C, se añadió 1-(1-bromo-etil)-4-yodo-benceno (100 mg, 0,273 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a TA durante 2 h y entonces se repartió entre EtOAc y una disolución de NH₄Cl. Tras la separación, volvió a extraerse la fase acuosa dos veces con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron

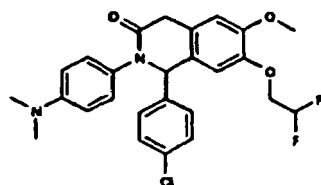
hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna CombiFlash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / EtOAc, 1:0 → 0:1) para proporcionar el producto intermedio del título (90 mg, 0,188 mmol, 68%) como un sólido incoloro. HPLC: ^Ft_{Ret} = 1,276.

5 **Ejemplo 170:** 1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(oxetan-2-ilmetoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



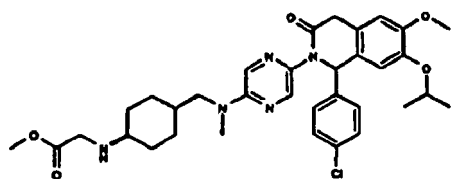
Se obtuvo el compuesto del título (10 mg, 0,02 mmol, 28%) como una espuma beis a partir del producto intermedio 26.3 (30 mg, 0,071 mmol) y oxetan-2-il-metanol (7,5 mg, 0,085 mmol), de manera análoga al ejemplo 157. HPLC: ^Jt_{Ret} = 4,968; CL-EM: m/z 493,4 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 171:** 1-(4-Cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-etoxi)-2-(4-dimetilaminofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



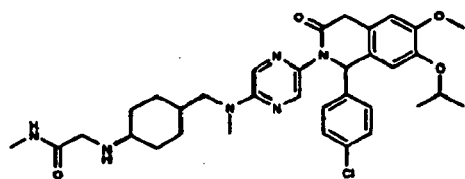
15 A la disolución de producto intermedio 26.3 (30 mg, 0,071 mmol) y DMF (1,0 ml) se le añadieron 1,1-difluoro-2-yodoetano (20,4 mg, 0,106 mmol) y carbonato de potasio (29,4 mg, 0,213 mmol). Se agitó la mezcla durante 18 h a 50°C. Se extrajo la mezcla de reacción entre EtOAc (2x) y agua - salmuera 9:1 (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se sometió el residuo a purificación mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) lo que dio el compuesto del título como una espuma beis (12 mg, 0,024 mmol, 34%). HPLC: ^Jt_{Ret} = 5,59; CL-EM: m/z 487,4 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 172:** Éster metílico del ácido {4-[(5-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino)-acético.



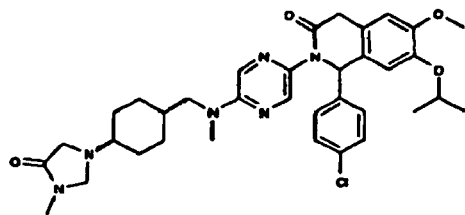
Se obtuvo el compuesto del título (73 mg, 0,101 mmol, 31%) como una espuma naranja a partir del producto intermedio 138.1 (115 mg, 0,329 mmol) y el producto intermedio 139.1 (142 mg, 0,362 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: ^Dt_{Ret} = 1,00 min; CL-EM: m/z 636,5 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 173:** 2-{4-[(5-[1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]pirazin-2-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-metil-acetamida.



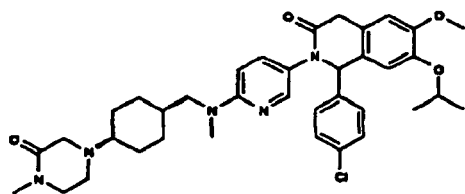
Se obtuvo el compuesto del título (37 mg, 0,058 mmol, 59%) como una espuma amarilla a partir del ejemplo 172 (70 mg, 0,097 mmol), de manera análoga al ejemplo 132,2. HPLC: ^Dt_{Ret} = 0,97 min; CL-EM: m/z 635,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 174: 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



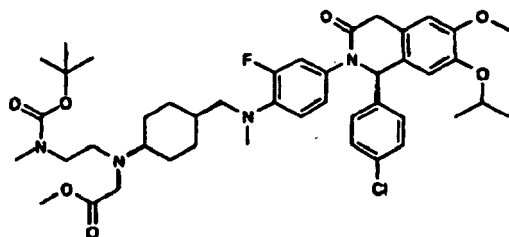
5 Se obtuvo el compuesto del título (29 mg, 0,044 mmol, 79%) como una espuma amarilla a partir del ejemplo 173 (36 mg, 0,056 mmol), de manera análoga al ejemplo 132,1. HPLC: $D_{tRet} = 0,97$ min; CL-EM: m/z 635,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 175: 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



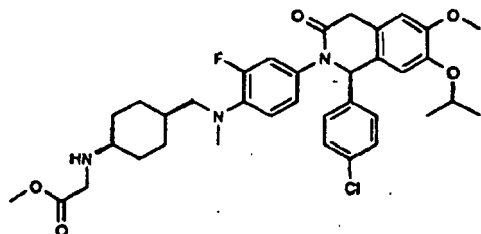
10 Se obtuvo el compuesto del título (29 mg, 0,044 mmol, 79%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 138.1 (35 mg, 0,100 mmol) y el producto intermedio 130.1 (50 mg, 0,100 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $D_{tRet} = 0,97$ min; CL-EM: m/z 660,7 [M+H]⁺.

Producto intermedio 176.1: Éster metílico del ácido ([2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-{4-[[{(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-fluoro-fenil}-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil-amino)-acético.



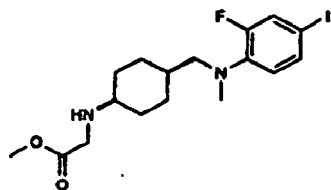
15 Se obtuvo el producto intermedio del título (48 mg, 0,059 mmol, 63%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 176.2 (68 mg, 0,094 mmol) y éster terc-butílico del ácido metil-(2-oxo-etil)-carbámico (21,1 mg, 0,12 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.2. HPLC: $G_{tRet} = 7,877$ min; CL-EM: m/z 809,8 [M+H]⁺.

20 Producto intermedio 176.2: Éster metílico del ácido {4-[[{(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-fluoro-fenil}-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil-amino)-acético.



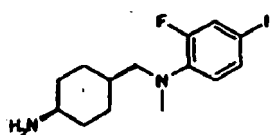
Se obtuvo el producto intermedio del título (361 mg, 0,52 mmol, 38,3%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 75.6 (470 mg, 1,36 mmol) y el producto intermedio 176.3 (721 mg, 1,49 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $G_{tRet} = 6,786$ min; CL-EM: m/z 652,5 [M+H]⁺.

Producto intermedio 176.3: Éster metílico del ácido (4-[(2-fluoro-4-yodo-fenil)-metil-amino]-amino)-metil-trans-ciclohexil-amino)-acético.



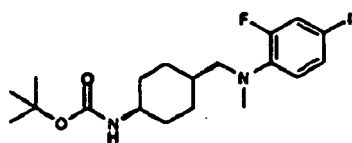
- 5 Se obtuvo el producto intermedio del título (3,06 g, 6,34 mmol, 70,9%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 176.4 (3,6 g, 8,94 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,95 ml, 10,3 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.1. HPLC: $t_{Ret} = 6,556$ min; CL-EM: m/z 435,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 176.4: (Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-metil-amina.



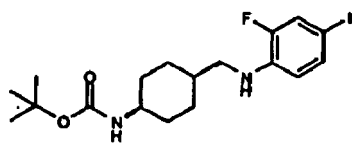
- 10 Se obtuvo el producto intermedio del título (3,62 g, 8,99 mmol, 94%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 176.5 (4,9 g, 9,54 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.3. HPLC: $t_{Ret} = 5,992$ min; CL-EM: m/z 362,8 [M+H]⁺.

Producto intermedio 176.5: Éster terc-butílico del ácido (4-[(2-fluoro-4-yodo-fenil)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil)-carbámico.



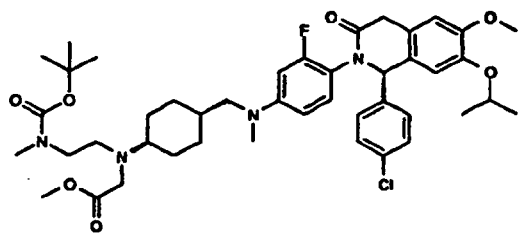
- 15 Se obtuvo el producto intermedio del título (4,9 g, 9,54 mmol, 91%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 176.6 (4,7 g, 10,4 mmol) y disolución en agua al 37% de formaldehído (1,56 ml, 20,9 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.1. HPLC: $t_{Ret} = 8,720$ min; CL-EM: m/z 463,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 176.6: Éster terc-butílico del ácido {4-[(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



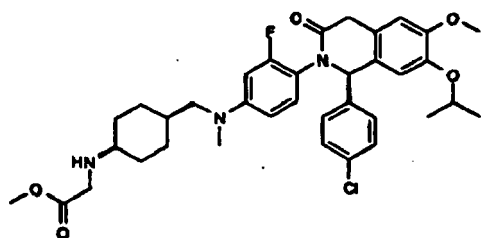
- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (4,8 g, 10,7 mmol, 97%) como un sólido blanco a partir de éster terc-butílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-carbámico (3,0 g, 13,2 mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (2,66 g, 11 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.7. HPLC: $t_{Ret} = 8,586$ min; CL-EM: m/z 393,2 [M-BOC+HCOOH]⁺.

- 25 Producto intermedio 177.1: Éster metílico del ácido ([2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-{4-[[4-[(S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-fluoro-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-amino)-acético.



Se obtuvo el producto intermedio del título (48 mg, 0,059 mmol, 63,2%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 177.2 (68 mg, 0,094 mmol) y éster terc-butílico del ácido metil-(2-oxo-etil)-carbámico (21,1 mg, 0,12 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.2. HPLC: $t_{Ret} = 7,854$ min; CL-EM: m/z 809,8 $[M+H]^+$.

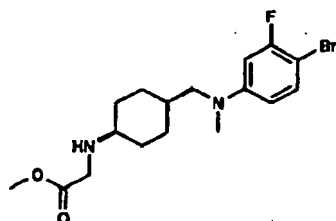
- 5 Producto intermedio 177.2: Éster metílico del ácido {4-[[4-(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-fluoro-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil-amino)-acético.



Se obtuvo el producto intermedio del título (70 mg, 0,097 mmol, 11,3%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 75.6 (295 mg, 0,85 mmol) y el producto intermedio 177.3 (364 mg, 0,94 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $t_{Ret} = 6,997$ min; CL-EM: m/z 652,7 $[M+H]^+$.

10

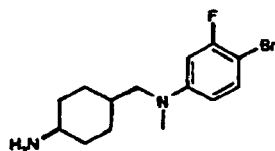
Producto intermedio 177.3: Éster metílico del ácido (4-[[4-(bromo-3-fluoro-fenil)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil-amino)-acético.



15

Se obtuvo el producto intermedio del título (360 mg, 0,93 mmol, 21,6%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 177.4 (1,36 g, 4,31 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,42 ml, 4,53 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.1. HPLC: $t_{Ret} = 6,333$ min; CL-EM: m/z 387,3 $[M+H]^+$.

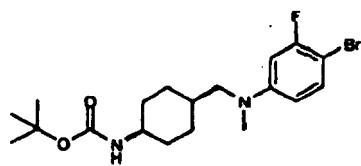
Producto intermedio 177.4: (Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-metil-amina.



20

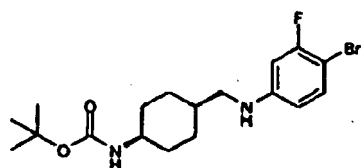
Se obtuvo el producto intermedio del título (1,36 g, 4,31 mmol, 74,7%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 177.5 (2,4 g, 5,78 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.3. HPLC: $t_{Ret} = 6,245$ min; CL-EM: m/z 317,2 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 177.5: Éster terc-butílico del ácido (4-[[4-(bromo-3-fluoro-fenil)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



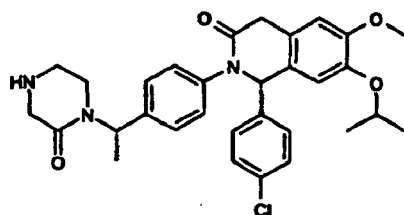
Se obtuvo el producto intermedio del título (2,42 g, 5,83 mmol, 75%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 177.6 (3,1 g, 7,72 mmol) y 37% agua disolución de formaldehído (1,15 ml, 15,4 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.1. HPLC: $t_{Ret} = 8,689$ min; CL-EM: m/z 417,3 [M+H]⁺.

- 5 Producto intermedio 177.6: Éster terc-butílico del ácido {4-[(4-bromo-3-fluoro-fenilamino)-metil]-trans-ciclohexil}-carbámico.



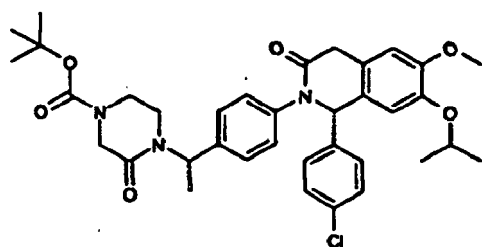
- 10 Se obtuvo el producto intermedio del título (3,1 g, 7,7 mmol, 77%) como un sólido blanco a partir de éster terc-butílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-carbámico (2,73 g, 12,0 mmol) y 4-bromo-3-fluoro-anilina (1,90 g, 10,0 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.7. HPLC: $t_{Ret} = 8,221$ min; CL-EM: m/z 401,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 178: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(S)-1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



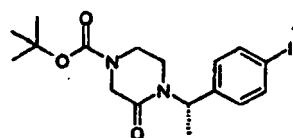
- 15 Se obtuvo el compuesto del título (665 mg, 1,19 mmol, 85%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 178.1 (910 mg, 1,40 mmol) de manera análoga al ejemplo 51. HPLC: $t_{Ret} = 4,449$ min; CL-EM: m/z 549,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 178.1: Éster terc-butílico del ácido 4-((S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.



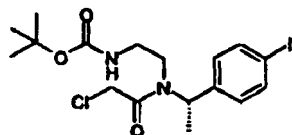
- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (910 mg, 1,4 mmol, 26%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 75.6 (1,87 g, 5,41 mmol) y el producto intermedio 178.2 (2,39 g, 5,57 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $t_{Ret} = 5,677$ min; CL-EM: m/z 648,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 178.2: Éster terc-butílico del ácido 4-[(S)-1-(4-yodo-fenil)-etil]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.



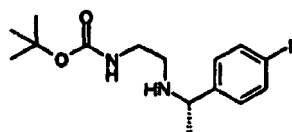
5 A una disolución del producto intermedio 178.3 (3,58 g, 7,67 mmol) en THF (27,1 ml) se le añadió NaH al 60% (0,32 g, 8,05 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a TA. Se extinguió la mezcla de reacción con agua a 0°C y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3,29 g, 7,49 mmol, 98%) como un sólido beis. HPLC: $E_{tRet} = 5,516$ min; CL-EM: m/z 431,1 [M+H]⁺.

Producto intermedio 178.3: Éster terc-butílico del ácido (2-((2-cloro-acetil)-[(S)-1-(4-yodo-fenil)-etil]-amino)-etil)-carbámico.



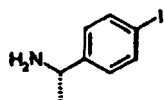
10 A una disolución del producto intermedio 178.4 (4,0 g, 10,25 mmol), Et₃N (4,26 ml, 30,7 mmol) y DMAP (25 mg, 0,20 mmol) en DCM (27,1 ml) se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,86 ml, 10,7 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a TA. Se extinguió la mezcla de reacción con agua a 0°C y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3,59 g, 7,69 mmol, 75%) como un sólido blanco. HPLC: $E_{tRet} = 5,461$ min; CL-EM: m/z 466,8 [M+H]⁺.

Producto intermedio 178.4: Éster terc-butílico del ácido {2-[(S)-1-(4-yodo-fenil)-etilamino]-etil}-carbámico.



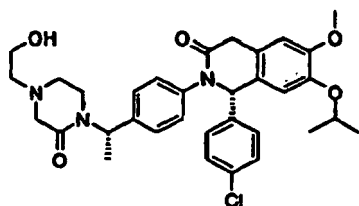
20 Se calentó una suspensión de producto intermedio 178.5 (5,45 g, 22,0 mmol), éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico (6,43 g, 28,7 mmol), K₂CO₃ (6,1 g, 44,1 mmol) y KI (0,18 g, 1,1 mmol) en terc-BuOH (25 ml) a 60°C bajo una atmósfera de argón durante dos noches. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se diluyó con iso-PrOH. Se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtro con iso-PrOH. Se evaporó el filtrado y se repartió entre EtOAc y disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (4,0 g, 10,25 mmol, 46,5%) como un sólido blanco. HPLC: $E_{tRet} = 4,489$ min; CL-EM: m/z 390,93 [M+H]⁺.

Producto intermedio 178.5: (S)-1-(4-Yodo-fenil)-etilamina.



30 Se sintetizó el producto intermedio 178.5 (13,7 g, 55,4 mmol, 76%) a partir de (S)-1-fenil-etilamina siguiendo los métodos notificados en Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44, págs. 21. HPLC: $E_{tRet} = 3,639$ min; CL-EM: m/z 247,8 [M+H]⁺.

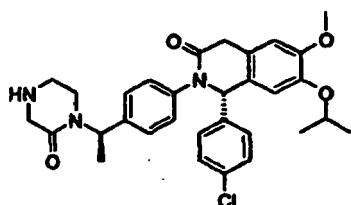
Ejemplo 179: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-(4-((S)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-piperazin-1-il]-etil)-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



35 A una disolución del ejemplo 178 (30 mg, 0,055 mmol) en EtOH (0,8 ml) se le añadieron sucesivamente Et₃N

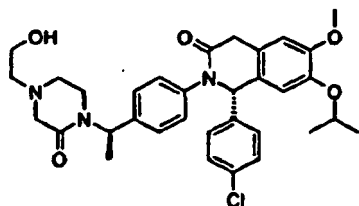
(18,97 μ l, 0,137 mmol) y 2-bromoetanol (5,41 μ l, 0,077 mmol). Se irradió la mezcla hasta 105°C durante 12 h. Tras enfriar, se evaporó la mezcla hasta sequedad. Se purificó el residuo directamente mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / EtOH/ NH₃ ac. 90: 9:1] 1:0 → 0:1) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 0,029 mmol, 53%) como una espuma amarillo pálido.
 5 HPLC: $t_{Ret} = 0,936$; CL-EM: m/z 592,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 180: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(R)-1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



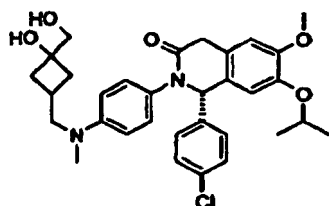
10 Se obtuvo el compuesto del título (75 mg, 0,138 mmol, 64%) como una espuma amarillo pálido de manera análoga al ejemplo 178, comenzando a partir de R-(+)-1-(4-bromofenil)etilamina. HPLC: $t_{Ret} = 0,922$; CL-EM: m/z 548,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 181: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[(R)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-piperazin-1-il]-etil]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



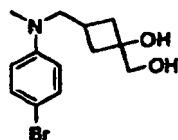
15 Se obtuvo el compuesto del título (25,5 mg, 0,043 mmol, 52,5%) a partir del ejemplo 180 como un sólido amarillo de manera análoga al ejemplo 179. HPLC: $t_{Ret} = 0,932$; CL-EM: m/z 592,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 183: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[(3-hidroxi-3-hidroximetil-ciclobutil-metil)-metil-amino]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



20 Se obtuvo el compuesto del título (39 mg, 0,07 mmol, 16%) como una espuma amarillo pálido a partir del producto intermedio 183.1 (200 mg, 0,434 mmol) y el producto intermedio 75.6 (150 mg, 0,434 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $t_{Ret} = 1,098$; CL-EM: m/z 565,5 [M+H]⁺.

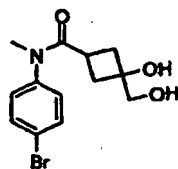
Producto intermedio 183.1: 3-[[4-(4-Bromo-fenil)-metil-amino]-metil]-1-hidroximetil-ciclobutanol.



25 A una disolución del producto intermedio 183.2 (561 mg, 1,785 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota a TA complejo de borano-sulfuro de metilo (0,802 ml, 8,03 mmol). Entonces se calentó la mezcla a 45°C durante 5 h. Tras enfriar hasta TA, se diluyó la suspensión con THF y se extinguió a 0°C con MeOH. Se eliminó el disolvente mediante evaporación y se diluyó el residuo con EtOH (5 ml) y NaOH 1 M (10 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. Tras enfriar hasta TA y filtrar, se concentró el filtrado y se repartió el residuo entre H₂O y EtOAc. Tras la separación,

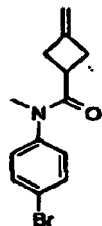
5 volvió a extraerse la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO_2 ; elución en gradiente, DCM / [DCM / EtOH/ NH_3 ac. 90:9:1] 1:0 → 0:1)) para proporcionar el producto intermedio del título (467 mg, 1,558 mmol, 87%) como una mezcla cis/ trans de sólido cristalino beis pálido, HPLC: $F_{\text{Ret}} = 0,854/ 0,871$; CL-EM: m/z 300,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 183.2: (4-Bromo-fenil)-metil-amida del ácido 3-hidroxi-3-hidroximetil-ciclobutanocarboxílico.



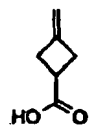
10 A una suspensión de AD-Mix-Alpha (2,748 g, 1,963 mmol) en una mezcla de tBuOH (10 ml) y H_2O (10 ml) se le añadió a 5°C producto intermedio 183.3 (500 mg, 1,785 mmol) como una disolución en tBuOH concentrada. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a TA durante 1 h, entonces se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y se extrajo la fase acuosa restante cuatro veces con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto intermedio del título como un aceite (586 mg, 1,865 mmol). HPLC: $F_{\text{Ret}} = 0,797$; CL-EM: m/z 314,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Producto intermedio 183.3: (4-Bromo-fenil)-metil-amida del ácido 3-metileno-ciclobutanocarboxílico.



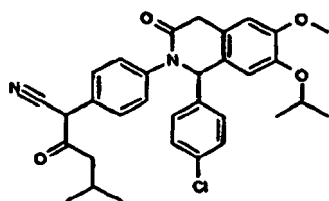
20 A una disolución del producto intermedio 183.4 (1,748 g, 15,59 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron sucesivamente a 0°C, tres gotas de DMF y cloruro de oxalilo (1,433 ml, 16,37 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 2 h a TA. Se evaporaron los compuestos volátiles, se secó el aceite amarillo pálido a vacío y entonces se disolvió en DCM. A esta disolución se le añadió, a 0°C, una disolución de 4-bromo-N-metilanilina (2,90 g, 15,59 mmol), Et_3N (6,48 ml, 46,8 mmol) y DMAP (1,904 g, 15,59 mmol) en DCM (30 ml). Tras la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Entonces se extinguió la mezcla de reacción con H_2O y NaHCO_3 , y se repartió entre DCM y H_2O . Tras la separación, volvió a extraerse la fase acuosa dos veces con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO_2 ; elución en gradiente, DCM / [DCM / EtOH 9:1] 1:0 → 1:1)) para proporcionar el producto intermedio del título (3,36 g, 12,02 mmol, 77%) como un aceite amarillo pálido. HPLC: $F_{\text{Ret}} = 1,232$; CL-EM: m/z 280,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 183.4: Ácido 3-metileno-ciclobutanocarboxílico.



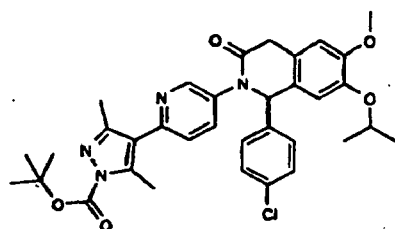
30 Se añadió 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (5 g, 53,7 mmol) a una disolución de NaOH (15,33 g, 383 mmol) en H_2O (51 ml). Se calentó la mezcla bifásica a reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta TA, se acidificó la mezcla mediante adición de HCl al 32% y se saturó con NaCl. Se extrajo la fase acuosa seis veces con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto intermedio del título (6,01 g, 53,6 mmol, 100%) como un aceite. HPLC: $F_{\text{Ret}} = 0,673$; CL-EM: m/z 111,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Producto intermedio 184.1: 2-{4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-5-metil-3-oxo-hexanonitrilo.



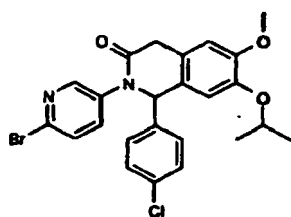
5 A una mezcla de producto intermedio 164.2 (102 mg, 0,22 mmol) y cloruro de isovalerilo (0,12 ml, 0,98 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió el 60% de NaH en aceite mineral (11 mg, 0,275 mmol) a 0°C (baño de hielo). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 1 h, se añadió cuidadosamente AcOH para extinguir la reacción y se extrajo la mezcla con AcOEt (2x). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto intermedio del título (120 mg, 0,22 mmol, 100%). HPLC: $t_{Ret} = 8,00$ min; CL-EM: m/z 545,43 [M+H]⁺.

Producto intermedio 185.1: Éster terc-butílico del ácido 4-{5-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il}-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico.



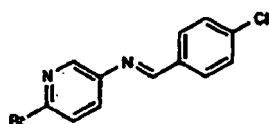
10 Se obtuvo el producto intermedio del título (233 mg, 0,38 mmol, 63%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 185.2 (300 mg, 0,60 mmol) y éster terc-butílico del ácido 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (212 mg, 0,66 mmol) de manera análoga al ejemplo 36. CL-EM: m/z 617,0 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,18 - 1,30 (m, 6 H), 1,58 (s, 9 H), 2,24 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 3,71 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,92 (s, 1 H), 4,40 - 4,50 (m, 1 H), 6,25 (s, 1H), 6,89 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,39 (s, 3 H), 7,48 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=11,32 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,51 (d, J=3,51 Hz, 1 H).

15 Producto intermedio 185.2: 2-(6-Bromo-piridin-3-il)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



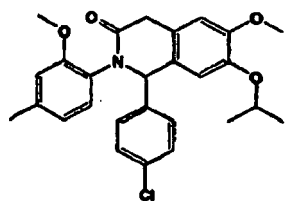
20 Se obtuvo el producto intermedio del título (607 mg, 1,21 mmol, 18,5%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 185.3 (1,93 g, 6,53 mmol) y el producto intermedio 96.1 (1,95 g, 8,00 mmol) de manera análoga al ejemplo 1. HPLC: $t_{Ret} = 5,526$ min; CL-EM: m/z 502,7 [M+H]⁺.

Producto intermedio 185.3: (6-Bromo-piridin-3-il)-[1-(4-cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amina.



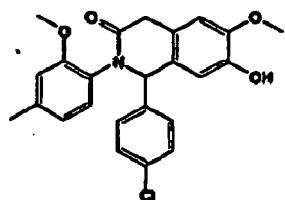
25 Se obtuvo el compuesto del título (1,93 g, 6,53 mmol, 83%) como un sólido naranja a partir de 6-bromo-piridin-3-ilamina (1,36 g, 7,89 mmol) y 4-cloro-benzaldehído (1,38 g, 9,86 mmol) de manera análoga al producto intermedio 1.4. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7,61 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 7,95 (d, 2 H), 8,30 - 8,35 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H).

Ejemplo 186: 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



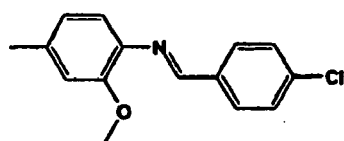
- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 186.1 (33 mg, 0,078 mmol), 2-yodopropano (0,023 ml, 0,234 mmol) y Cs_2CO_3 (50,7 mg, 0,156 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 1 h a 50°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta TA, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; DCM / MeOH 99:1) para proporcionar 33 mg del compuesto del título como un sólido blanco. CCF: $R_F = 0,88$ (DCM / MeOH 9:1); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 5,74$ min; CL-EM: m/z 466,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1,06 -1,25 (m, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,41 - 2,52 (m, 6 H) 3,54 (d, 1 H) 3,92 (d, 1 H) 4,31 - 4,50 (m, 1 H) 5,69 (a, 1 H) 6,46 -6,97 (m, 5 H) 7,29 (a, 4 H).

- 10 Producto intermedio 186.1: 1-(4-Cloro-fenil)-7-hidroxi-6-metoxi-2-(2-metoxi-4-metil-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



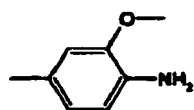
- 15 A una disolución de producto intermedio 187.3 (375 mg, 0,818 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió una disolución de producto intermedio 186.2 (276 mg, 1,06 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C y bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA y se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,291 ml, 3,27 mmol). Se agitó la mezcla resultante 1 h a 0°C, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; DCM / MeOH 100:0 \rightarrow 98:2) seguido por trituración en AcOEt para proporcionar 35 mg del compuesto del título como un sólido blanco. CCF: $R_F = 0,71$ (DCM / MeOH 9:1); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 4,77$ min; CL-EM: m/z 424,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 Producto intermedio 186.2: [1-(4-Cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-2-metoxi-4-metil-fenil)-amina.



- 25 Se agitó una mezcla de producto intermedio 186.3 (1,57 g, 11,4 mmol), y 4-clorobenzaldehído (1,63 g, 11,4 mmol) y ácido acético (0,66 ml, 11,4 mmol) durante 18 h a 85°C, se dejó enfriar hasta TA y se concentró para proporcionar 3,25 g del compuesto del título como un aceite marrón que se usó como material en bruto. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 2,32 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 6,77 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,97 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J=8,60$ Hz, 2 H), 7,91 (d, $J=8,60$ Hz, 2 H), 8,54 (s, 1 H).

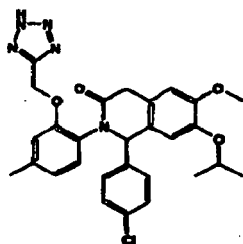
- Producto intermedio 186.3: 2-Metoxi-4-metil-fenilamina.



- 30 Se agitó una mezcla de 5-metil-2-nitroanisol (2 g, 12 mmol) y níquel de Raney (2,2 g) en MeOH/THF (120 ml, 3:1 v/v) durante 20 h a TA y bajo 0,1 bar de H_2 . Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado para proporcionar 1,57 g del compuesto del título como aceite incoloro. HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,44$ min; CL-EM: m/z 138,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

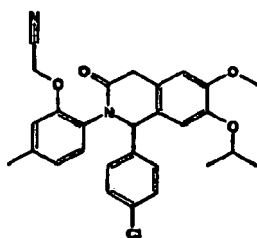
- Ejemplo 187:** 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-metil-2-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-

isoquinolin-3-ona.



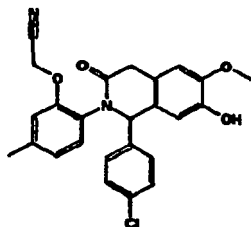
5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 187.1 (500 mg, 1,02 mmol), azida de sodio (199 mg, 3,06 mmol) y cloruro de amonio (163 mg, 3,06 mmol) en DMF (4 ml) durante 3 h a 100°C, se dejó enfriar hasta TA, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂; DCM / MeOH 99:1 → 94:6) para proporcionar 257 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. CCF: R_F = 0,32 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: ^t_{Ret} = 5,20 min; CL-EM: m/z 534,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,04 - 1,23 (m, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 3,53 (d, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 3,91 (d, 1 H) 4,29 - 4,43 (m, 1 H) 5,42 (a, 2 H) 5,83 (a, 1 H) 6,59 - 6,86 (m, 4 H) 7,07 (a, 1 H) 7,18 - 7,37 (m, 4 H).

Producto intermedio 187.1: {2-[1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-metil-fenoxi}-acetonitrilo.



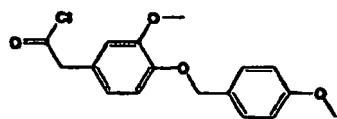
15 Se agitó una mezcla de producto intermedio 187.2 (1,1 g, 2,52 mmol), 2-yodopropano (0,75 ml, 7,55 mmol) y Cs₂CO₃ (1,6 g, 5,03 mmol) en DMF (20 ml) durante 2 h a 50°C bajo una atmósfera de argón. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta TA, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂; DCM / MeOH 100:0 → 98:2) para proporcionar 1,1 g del compuesto del título como un sólido blanco. CCF: R_F = 0,81 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: ^t_{Ret} = 5,45 min; CL-EM: m/z 491,4 [M+H]⁺.

Producto intermedio 187.2: {2-[1-(4-Cloro-fenil)-7-hidroxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-metil-fenoxi}-acetonitrilo.



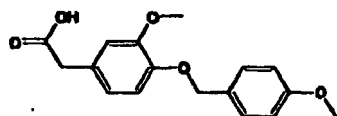
25 A una disolución de producto intermedio 187.3 (2,3 g, 7,27 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió una disolución de producto intermedio 187.7 (2,7 g, 9,45 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C y bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA y se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (2,6 ml, 29,1 mmol). Se agitó la mezcla resultante 1 h a 0°C, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂; DCM / MeOH 100:0 → 98:2) seguido por trituración en AcOEt para proporcionar 1,2 g del compuesto del título como un sólido blanco. CCF: R_F = 0,57 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: ^t_{Ret} = 4,57 min; CL-EM: m/z 449,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 187.3: Cloruro de [3-metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-acetilo.



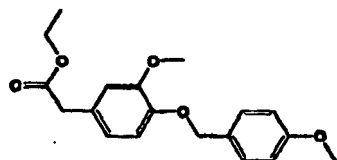
5 A una disolución fría (0°C) de producto intermedio 187.4 (2,2 g, 7,26 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenil-amina (1,2 ml, 8,71 mmol), bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0°C y se concentró para proporcionar 3 g del compuesto del título como un aceite incoloro que se usó inmediatamente. HPLC: $t_{Ret} = 5,04$ min (éster metílico tras extinguir mediante MeOH).

Producto intermedio 187.4: Ácido [3-metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-acético.



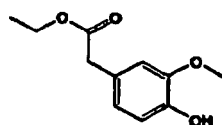
10 A una disolución con agitación de producto intermedio 187.5 (8,5 g, 25,6 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LiOH (2,2 g, 51,3 mmol) en H₂O (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA, se concentró, se diluyó con H₂O (50 ml) y se acidificó hasta pH 1. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración para proporcionar 7,1 g del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: $t_{Ret} = 4,26$ min; CL-EM: m/z 320,3 [M+18]⁺.

Producto intermedio 187.5: Éster etílico del ácido [3-metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-acético.



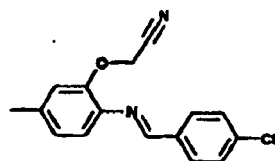
15 Se agitó una mezcla de producto intermedio 187.6 (5,6 g, 26,7 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (4,4 ml, 32,1 mmol) y K₂CO₃ (4,8 g, 34,8 mmol) en DMF (40 ml) durante 30 min a 100°C, se dejó enfriar hasta TA, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂; elución en gradiente, hexano / AcOEt 95:5 → 75:25) para proporcionar 8,5 g del compuesto del título como un sólido blanco. CCF: R_F = 0,76 (hexano / AcOEt 1:1). HPLC: $t_{Ret} = 5,32$ min; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,16 (t, J=7,04 Hz, 3 H), 3,54 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,05 (q, J=7,30 Hz, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 6,72 (dd, J=8,21, 1,96 Hz, 1 H), 6,86 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 6,89-6,98 (m, 3 H), 7,34 (d, J=8,60 Hz, 2 H).

20 Producto intermedio 187.6: Éster etílico del ácido (4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-acético.



25 Se agitó una mezcla de ácido homovanílico (5 g, 27,4 mmol) y H₂SO₄ (al 96%, 1,46 ml, 27,4 mmol) en EtOH (100 ml) durante 1 h a 85°C, se dejó enfriar hasta TA y se concentró. Se diluyó el residuo en H₂O y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 5,8 g del compuesto del título como un aceite amarillo. CL-EM: m/z 211,2 [M+H]⁺.

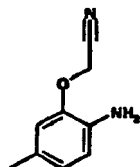
Producto intermedio 187.7: (2-[[1-(4-Cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino]-5-metil-fenoxi)-acetonitrilo.



30 Se agitó una mezcla de producto intermedio 187.8 (1,5 g, 9,25 mmol) y 4-clorobenzaldehído (1,3 g, 9,25 mmol) en EtOH (20 ml) durante 18 h a 85°C, se dejó enfriar hasta TA y se concentró para proporcionar 2,7 g del compuesto del título como un aceite rojo que se usó como material en bruto. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2,32 (s, 3 H), 5,18

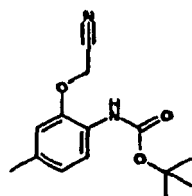
(s, 2 H), 6,93 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,08 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H), 7,57 (dd, 2 H), 7,92 (dd, 2 H), 8,55 (s, 1 H).

Producto intermedio 187.8: (2-Amino-5-metil-fenoxi)-acetonitrilo.



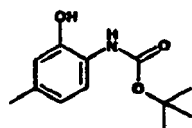
- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 187.9 (6,3 g, 22,5 mmol) y TFA (17,3 ml, 225 mmol) en DCM (50 ml) durante 1 h a TA, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; hexano / AcOEt 95:5 \rightarrow 80:20) para proporcionar 1,5 g del compuesto del título como un sólido naranja. CCF: $R_F = 0,6$ (hexano / AcOEt 1:1); HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,43$ min; CL-EM: m/z 163,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 Producto intermedio 187.9: Éster terc-butílico del ácido (2-cianometoxi-4-metil-fenil)-carbámico.



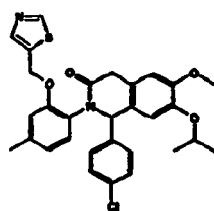
- 15 Se agitó una mezcla de producto intermedio 187.10 (5 g, 22,4 mmol), K_2CO_3 (9,3 g, 67,2 mmol) y bromoacetonitrilo (2,2 ml, 33,6 mmol) en DMF (50 ml) durante 1 h a TA, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 6,3 g del compuesto del título como un aceite negro que se usó como material en bruto. HPLC: $t_{\text{Ret}} = 5,21$ min; CL-EM: m/z 261,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Producto intermedio 187.10: Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-4-metil-fenil)-carbámico.



- 20 A una disolución con agitación de 6-amino-m-cresol (5 g, 40,6 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió carbonato de di-terc-butilo (9,4 ml, 40,6 mmol), bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 18 h a TA, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 9,1 g del compuesto del título como un aceite negro que se usó como material en bruto. HPLC: $t_{\text{Ret}} = 4,86$ min; CL-EM: m/z 224,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 **Ejemplo 188:** 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-metil-2-(tiazol-5-il-metoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

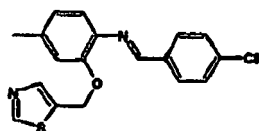


- 30 A una disolución de producto intermedio 187.3 (773 mg, 2,23 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió una disolución de producto intermedio 188.1 (841 mg, 2,452 mmol) en DCM (5 ml) y bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA y se enfrió hasta 0°C . Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,291 ml, 3,27 mmol).

Se agitó la mezcla resultante 10 min a 0°C, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂; elución en gradiente, DCM / MeOH 100:0 → 98:2) seguido por trituración en AcOEt para proporcionar 400 mg del compuesto del título como un sólido blanco. CCF: R_F = 0,42 (DCM / MeOH 9:1); CL-EM: m/z 549,4 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,00 - 1,32 (m, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,54 (d, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,84 - 4,00 (m, 1 H) 4,28 - 4,45 (m, 1 H) 5,12 - 5,49 (m, 2 H) 5,63 (a, 1 H) 6,47 - 6,87 (m, 4 H) 6,95 - 7,45 (m, 5 H) 7,83 (s, 1 H) 9,00 (a, 1 H).

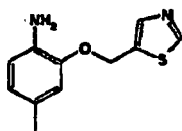
5

Producto intermedio 188.1: [1-(4-Cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-[4-metil-2-(tiazol-5-il-metoxi-fenil)-amina.



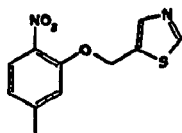
10 Se agitó una mezcla de producto intermedio 188.2 (815 mg, 3,70 mmol), y 4-clorobenzaldehído (472 mg, 3,70 mmol) y ácido acético (0,21 ml, 3,70 mmol) durante 18 h a 85°C, se dejó enfriar hasta TA y se concentró para proporcionar 1,39 g del compuesto del título como un aceite negro que se usó como material en bruto. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,00 - 1,32 (m, 6 H), 2,26 (s, 3 H), 3,54 (d, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,84 - 4,00 (m, 1 H), 4,28 - 4,45 (m, 1 H), 5,12 - 5,49 (m, 2 H), 5,63 (a, 1 H), 6,47 - 6,87 (m, 4 H), 6,95 - 7,45 (m, 5 H), 7,83 (s, 1 H), 9,00 (a, 1 H).

15 Producto intermedio 188.2: 4-Metil-2-(tiazol-5-ilmetoxi)-fenilamina.



20 Se agitó una mezcla de producto intermedio 188.3 (935 mg, 3,74 mmol) y níquel de Raney (400 mg) en MeOH/THF (40 ml, 3:1 v/v) durante 27,5 h a TA, bajo 0,1 bar de H₂. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂; DCM MeOH 100:0 → 98:2) para proporcionar 815 mg del compuesto del título como un aceite rojo. CCF: R_F = 0,6 (DCM / MeOH 9:1); HPLC: ^tt_{Ret} = 1,76 min; CL-EM: m/z 221,2 [M+H]⁺.

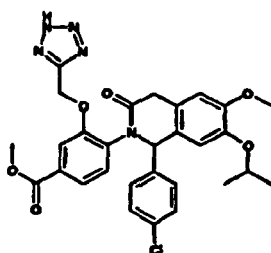
Producto intermedio 188.3: 5-(5-Metil-2-nitro-fenoximetil)-tiazol.



25 A una disolución de 5-(hidroximetil)-1,3-tiazol (1 g, 8,68 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió NaH (0,413 g, 9,47 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 min a 0°C. Se añadió 3-fluoro-4-nitrotolueno (1,2 g, 7,89 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h a TA, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂; hexano / AcOEt 60:40 → 40:60) para proporcionar 936 mg del compuesto del título como un sólido naranja. CCF: R_F = 0,35 (hexano) / AcOEt. 1:1; HPLC: ^tt_{Ret} = 4,26 min; CL-EM: m/z 251,2 [M+H]⁺.

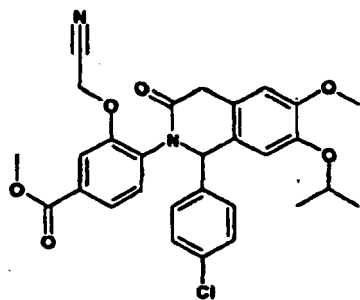
30

Ejemplo 189: Éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzoico.



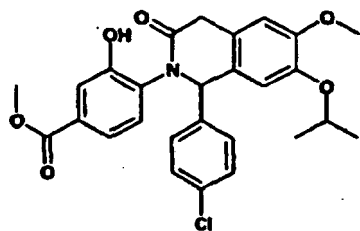
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (132,4 mg, 0,208 mmol) como un sólido blanquecino a partir del producto intermedio 189.1 (398 mg, 0,744 mmol) de manera análoga al ejemplo 187. HPLC: $M_{tRet} = 1,10$ min; CL-EM: m/z 578,2 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,14 (d, $J=5,85$ Hz, 3 H) 1,20 (d, $J=5,85$ Hz, 3 H) 3,57 - 3,63 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,96 (d, $J=19,98$ Hz, 1 H) 4,38 (dt, $J=11,96, 6,03$ Hz, 1 H) 5,35 - 5,72 (m, 2 H) 5,95 (s. a., 1 H) 6,73 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,89 - 7,20 (m, 1 H) 7,20 - 7,39 (m, 4 H) 7,54 (s. a., 1 H) 7,80 (s. a., 1 H) 16,76 (s. a., 1 H).

Producto intermedio 189.1: Éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-cianometoxi-benzoico.



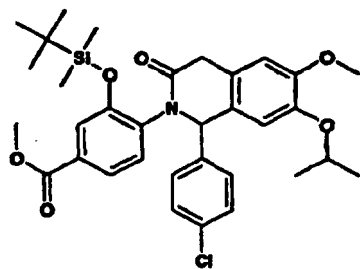
- 10 Se obtuvo el producto intermedio del título (298,9 mg, 0,559 mmol) como un sólido blanquecino a partir del producto intermedio 189.2 (398 mg, 0,744 mmol) de manera análoga al producto intermedio 187.9. HPLC: $M_{tRet} = 1,17$ min; CL-EM: m/z 535 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 189.2: Éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-hidroxi-benzoico.



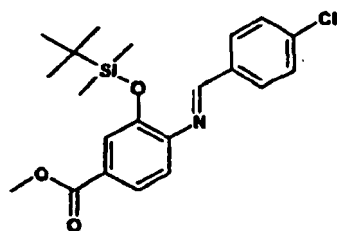
- 15 Se obtuvo el producto intermedio del título (296 mg, 0,597 mmol) como un sólido blanquecino a partir del producto intermedio 189.3 (331 mg, 0,542 mmol) usando una disolución 1 M de TBAF en THF y se agitó la reacción durante 45 minutos a temperatura ambiente. Tras el tratamiento final, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC: $M_{tRet} = 1,13$ min; CL-EM: m/z 496 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,09 - 1,26 (m, 6 H) 3,54 - 3,65 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,94 - 4,02 (m, 1 H) 4,37 - 4,50 (m, 1 H) 5,88 (s, 2 H) 6,81 - 6,96 (m, 2 H) 7,22 - 7,39 (m, 4 H) 7,46 - 7,56 (m, 3 H).

Producto intermedio 189.3: Éster metílico del ácido 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoico.



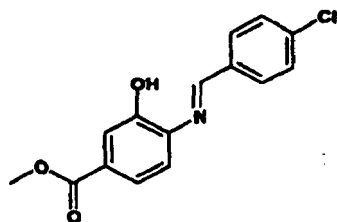
- 25 Se obtuvo el producto intermedio del título (331 mg, 0,542 mmol) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 96.2 (555 mg, 2,475 mmol) y el producto intermedio 189.4 (1,0 g, 2,475 mmol) de manera análoga al producto intermedio 187.2. HPLC: $M_{tRet} = 1,47$ min; CL-EM: m/z 610 $[M+H]^+$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): -0,17 - 0,25 (m, 6 H) 0,60 - 0,93 (m, 9 H) 1,06 - 1,27 (m, 6 H) 3,51 - 3,66 (m, 1 H) 3,69 - 3,77 (m, 3 H) 3,82 (d, $J=12,92$ Hz, 3 H) 3,92 - 4,13 (m, 1 H) 4,34 - 4,50 (m, 1 H) 5,66 - 5,95 (m, 1 H) 6,79 - 7,02 (m, 2 H) 7,20 - 7,61 (m, 7 H).

Producto intermedio 189.4: Éster metílico del ácido 3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-4-[[1-(4-cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino]-benzoico.



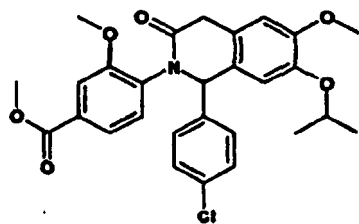
- 5 Se obtuvo el producto intermedio del título (4,75 g, 9,99 mmol) como un sólido marrón a partir del producto intermedio 189.5 (3,37 g, 11,63 mmol) usando cloruro de TBDMS (1,753 g, 11,63 mmol), trietilamina (3,24 ml, 23,26 mmol), DMAP (142 mg, 1,163 mmol) en 116 ml de DCM agitando a temperatura ambiente durante 15 h. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,14 (s, 6 H) 0,92 (s, 9 H) 3,84 (s, 3 H) 7,18 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,59 Hz, 3 H) 7,96 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 8,58 (s, 1 H).

Producto intermedio 189.5: Éster metílico del ácido 4-[[1-(4-cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino]-3-hidroxibenzoico.



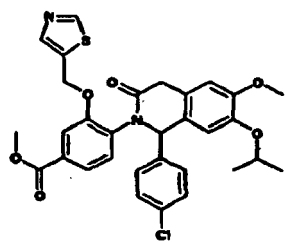
- 10 Se obtuvo el producto intermedio del título (3,37 g, 11,63 mmol) como un sólido blanquecino a partir de clorobenzaldehído (1,682 g, 11,96 mmol) y 4-amino-3-hidroxibenzoato de metilo (2,0 g, 11,96 mmol) de manera análoga al producto intermedio 187.7. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 3,83 (s, 3 H) 7,22 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,36 - 7,54 (m, 2 H) 7,61 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 8,04 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 8,70 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H).

- 15 **Ejemplo 190:** Éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metoxi-benzoico.



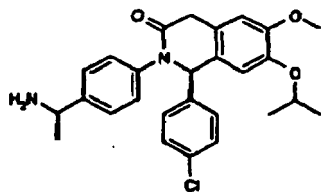
- 20 Se obtuvo el compuesto del título mediante la reacción del producto intermedio 189.2 (200 mg, 0,403 mmol) con yodometano (86 mg, 0,605 mmol) en presencia de carbonato de potasio (167 mg, 1,21 mmol) en 4 ml de DMF a 100°C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ y salmuera. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de fase normal automatizada (eluyendo con n-heptano-acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título como un sólido pardusco (0,51 g, 0,904 mmol). HPLC: $M_{Ret} = 1,19$ min; CL-EM: m/z 510,3 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,14 (d, J=5,85 Hz, 3 H) 1,22 (d, J=5,85 Hz, 3 H) 3,61 (d, J=19,98 Hz, 1 H) 3,66-3,93 (m, 9 H) 3,99 (d, J=19,98 Hz, 1 H) 4,36 - 4,48 (m, 1 H) 5,83 (s. a., 1 H) 6,86 (s, 2 H) 6,92 - 7,69 (m, 7 H).
- 25

Ejemplo 191: Éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(tiazol-5-ilmetoxi)-benzoico.



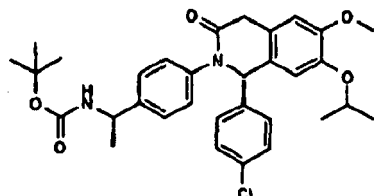
5 Se obtuvo el compuesto del título mediante la reacción del producto intermedio 189.2 (400 mg, 0,807 mmol) con 5-(hidroximetil)-1,3,tiazol (139 mg, 1,210 mmol) en presencia de azodicarboxilato de di-terc-butilo (279 mg, 1,21 mmol) y trifenilfosfina en 8 ml de DCM seco a temperatura ambiente durante 19 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de fase normal automatizada (eluyendo con n-heptano - acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (0,375 g, 0,518 mmol). HPLC: $M_{Ret} = 1,15$ min; CL-EM: m/z 593,3 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,15 (d, J=5,85 Hz, 3 H) 1,21 (d, J=6,06 Hz, 3 H) 3,58 - 3,64 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,89 - 4,06 (m, 1 H) 4,34 - 4,44 (m, 1 H) 5,47 (s. a., 2 H) 5,80 (s. a., 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,26 (s. a., 4 H) 7,42 - 7,83 (m, 3 H) 7,87 (s, 1 H) 9,04 (s. a., 1 H).

10 Producto intermedio 192.1: (S)-2-[4-((S)-1-Amino-etil)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



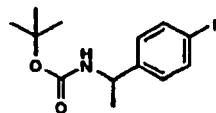
Se obtuvo el compuesto del título (1,28 g, 2,75 mmol, 100%) como un sólido a partir del producto intermedio 192.2 (1,55 g, 2,74 mmol) de manera análoga al ejemplo 51. HPLC: $K_{Ret} = 5,99$ min; CL-EM: m/z 465,4 [M+H]⁺.

15 Producto intermedio 192.2: Éster terc-butílico del ácido ((S)-1-{4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-carbámico.



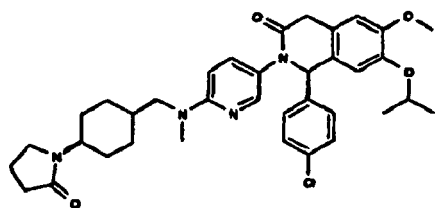
20 Se obtuvo el producto intermedio del título (1,61 g, 2,85 mmol, 49,3%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 75.6 (2,0 g, 5,78 mmol) y el producto intermedio 192.3 (2,0 g, 5,78 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $K_{Ret} = 7,55$ min; CL-EM: m/z 582,5 [M+NH₄]⁺.

Producto intermedio 192.3: Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-yodo-fenil)-etil]-carbámico.



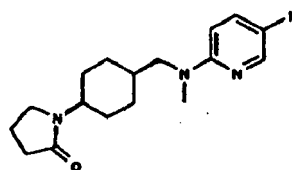
25 A una mezcla de producto intermedio 178.5 (5,0 g, 20,2 mmol) y Et₃N (5,64 ml, 40,5 mmol) en DCM (35 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (5,3 g, 24,3 mmol). Tras agitar durante 1 h a TA, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂; hexano / AcOEt 90:10) para proporcionar (6,27 g, 18,1 mmol, 89%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: $K_{Ret} = 7,35$ min; CL-EM: m/z 365,2 [M+NH₄]⁺.

30 **Ejemplo 195:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



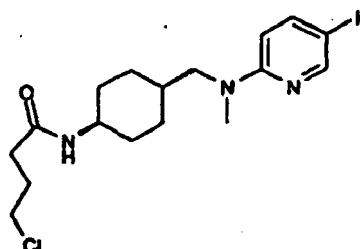
Se obtuvo el compuesto del título (28 mg, 0,044 mmol, 15%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 75.6 (100 mg, 0,289 mmol) y el producto intermedio 195.1 (120 mg, 0,289 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $D_{tRet} = 1,05$ min; CL-EM: m/z 631,5 $[M+H]^+$.

5 Producto intermedio 195.1: 1-(4-[[[5-yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona.



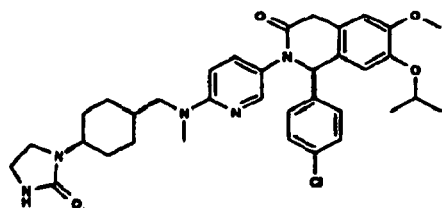
10 A la mezcla de producto intermedio 195.2 (1,31 g, 2,91 mmol), carbonato de potasio (9,26 g, 67,0 mmol) y acetona (150 ml) se le añadió yoduro de potasio (1,015 g, 6,12 mmol). Se agitó la mezcla durante 48 h a temperatura de reflujo. Se concentró la mezcla de reacción y se extrajo el residuo entre EtOAc (2x) y NaHCO_3 acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se cristalizó el residuo (iPrOH) para proporcionar el compuesto del título como cristales beis (769 mg, 1,71 mmol, 59%). HPLC: $J_{tRet} = 2,95$ min; CL-EM: m/z 414,3 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 195.2: 4-Cloro-N-(4-[[[5-yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-butiramida.



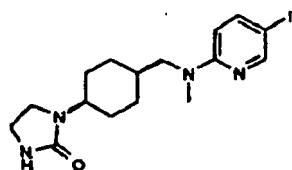
15 A la disolución con agitación de producto intermedio 130.4 (1,0 g, 2,90 mmol), trietilamina (0,803 ml, 5,79 mmol) y cloroformo (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 4-cloro-butilo. Se agitó la mezcla durante 1 h a TA. Se extrajo la mezcla de reacción entre DCM (2x) y NaHCO_3 acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se cristalizó el residuo (DCM-hexano) para proporcionar el compuesto del título como cristales beis (1,30 g, 2,90 mmol, 99%). HPLC: $J_{tRet} = 4,26$ min; CL-EM: m/z 450,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 196: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-transciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



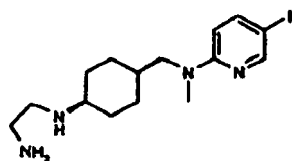
25 Se obtuvo el compuesto del título (61 mg, 0,096 mmol, 33%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 75.6 (100 mg, 0,289 mmol) y el producto intermedio 196.1 (120 mg, 0,289 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $D_{tRet} = 1,12$ min; CL-EM: m/z 632,6 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 196.1: 1-(4-[[[5-Yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-imidazolidin-2-ona.



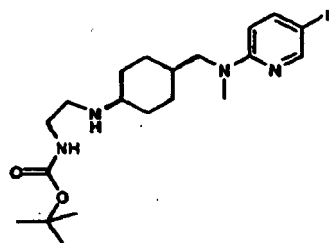
- 5 A la disolución de producto intermedio 196.2 (295 mg, 0,76 mmol) y THF (30 ml) se le añadió CDI (123 mg, 0,76 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura de reflujo. Se extrajo la mezcla de reacción entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se cristalizó el residuo (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como cristales beis (204 mg, 0,492 mmol, 64%). HPLC: t_{Ret} = 3,71 min; CL-EM: m/z 415,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 196.2: N*1*-(4-[[5-Yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil)-etano-1,2-diamina.



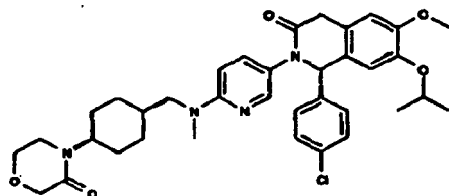
- 10 A la disolución de producto intermedio 196.3 (390 mg, 0,80 mmol) y DCM (20 ml) se le añadió TFA (1,23 ml, 15,8 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a TA. Se extrajo la mezcla de reacción entre DCM (2x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1 x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad, lo que dio el compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo (298 mg, 767 mmol, 96%). HPLC: t_{Ret} = 1,90 min; CL-EM: m/z 389,3 [M+H]⁺.

- 15 Producto intermedio 196.3: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-[[5-yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil-amino)-etil]-carbámico.



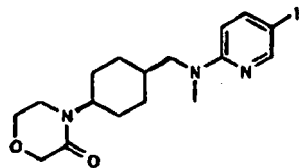
- 20 A una disolución del producto intermedio 130.4 (800 mg, 2,317 mmol), éster terc-butílico del ácido (2-oxo-etil)-carbámico (406 mg, 2,55 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NaBH₄CN (218 mg, 3,48 mmol) a TA. Se agitó la mezcla durante 18 h a TA. Se concentró la mezcla de reacción y al residuo se le añadió NaHCO₃ acuoso 1 M seguido por extracción con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH ac. al 30% (200:20:1), dio el compuesto del título como aceite ligeramente amarillo (398 mg, 0,815 mmol, 35%). HPLC: t_{Ret} = 3,64.

- 25 **Ejemplo 197:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



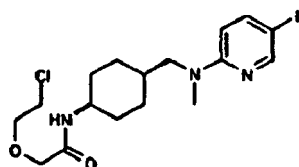
Se obtuvo el compuesto del título (74 mg, 0,113 mmol, 39%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 75.6 (100 mg, 0,289 mmol) y el producto intermedio 197.1 (124 mg, 0,289), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: t_{Ret} = 1,15 min; CL-EM: m/z 647,5 [M+H]⁺.

Producto intermedio 197.1: 4-(4-[[5-Yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil)-morfolin-3-ona.



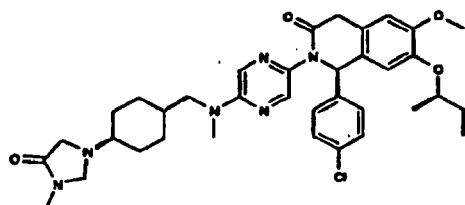
A la disolución con agitación de producto intermedio 197.2 (670 mg, 1,439 mmol) y THF (100 ml) se le añadió NaH (54,5 mg, 2,158 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 3 h a 0°C. Se extrajo la mezcla de reacción entre EtOAc (2x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con EtOAc - hexano (3:1), lo que proporcionó el compuesto del título tras cristalización (DCM - hexano) como cristales ligeramente amarillos (254 mg, 0,592 mmol, 41%). HPLC: $t_{Ret} = 3,66$ min; CL-EM: m/z 430,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 197.2: 2-(2-Cloro-etoxi)-N-(4-[[5-yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil)-acetamida.



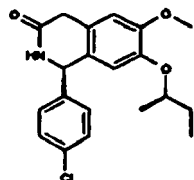
Se obtuvo el producto intermedio del título (670 mg, 1,424 mmol, 98%) como un aceite ligeramente amarillo a partir del producto intermedio 130.4 (500 mg, 1,448 mmol) y cloruro de (2-cloro-etoxi)-acetilo (227 mg, 1,448 mmol) de manera análoga al producto intermedio 195.2. HPLC: $t_{Ret} = 4,40$ min; CL-EM: m/z 466,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 198: (S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



Se obtuvo el compuesto del título (96 mg, 0,144 mmol, 36%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 198.1 (146 mg, 0,400 mmol) y el producto intermedio 149.1 (50 mg, 0,100 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $t_{Ret} = 1,21$ min; CL-EM: m/z 661,7 [M+H]⁺.

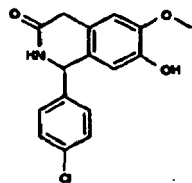
Producto intermedio 198.1: (S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



A la disolución de producto intermedio 198.2 (1,30 g, 4,19 mmol) en THF (42 ml) se le añadieron posteriormente (S)-butan-2-ol (0,466 g, 6,29 mmol), azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,93 g, 8,39 mmol) y trifetilfosfina (unida a polímero, 3 mmol/g de resina) (2,79 mg, 8,39 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 75 min a TA. Se filtró la reacción, se lavó con EtOAc y se concentró el filtrado. Se extrajo el residuo entre EtOAc (3x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM - MeOH (98:2 → 95:5), dio el compuesto del título tras cristalización (TBME) como cristales blancos (628 mg, 1,728 mmol, 41%). HPLC: $t_{Ret} = 1,06$ min; CL-EM: m/z 360,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,82 (t, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 3,30 - 3,35 (d, 1H), 3,46 - 3,51 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,16 (m, 1H), 5,52 (m,

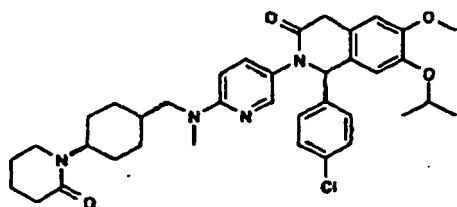
1H), 6,76 (s, 1 H), 6,80 (s, 1H), 7,32 (q, 4H), 8,48 (d, 1 H).

Producto intermedio 198.2: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-hidroxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



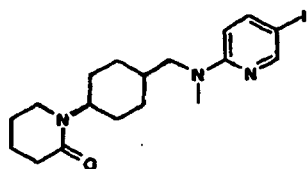
- 5 Se agitó la mezcla de producto intermedio 75.6 (5,0 g, 14,46 mmol) y ácido orto-fosfórico al 85% (48,7 ml, 723 mmol) durante 1,5 h a 100°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se vertió (cuidadosamente) sobre NaHCO₃ acuoso 1 M (500 ml), pH 7,0, y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con DCM, dio el compuesto del título como espuma amarilla (4,40 g, 14,20 mmol, 98%). HPLC: ^Dt_{Ret} = 0,78 min; CL-EM: m/z 304,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ♀ 3,27 - 3,34 (d, 1 H), 3,44 - 3,49 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,46 (sa, 1 H), 6,53 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,32 (q, 4H), 8,41 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 199: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



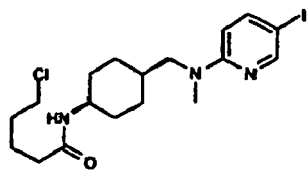
- 15 Se obtuvo el compuesto del título (29 mg, 0,045 mmol, 15%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 75.6 (100 mg, 0,289 mmol) y el producto intermedio 199.1 (124 mg, 0,289), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: ^Dt_{Ret} = 1,23 min; CL-EM: m/z 645,6 [M+H]⁺.

Producto intermedio 199.1: 1-(4-[[5-Yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-piperidin-2-ona.



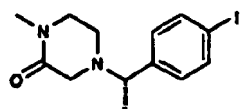
- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (412 mg, 0,964 mmol, 66%) como una espuma ligeramente amarilla a partir del producto intermedio 199.2 (680 mg, 1,466 mmol), de manera análoga al producto intermedio 197.1. HPLC: ^Jt_{Ret} = 4,34 min; CL-EM: m/z 428,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 199.2: (4-[[5-Yodo-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-amida del ácido 5-cloropentanoico.



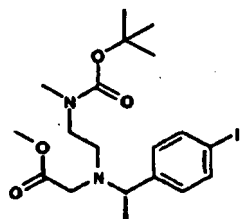
- 25 Se obtuvo el producto intermedio del título (680 mg, 1,437 mmol, 99%) como un sólido ligeramente amarillo a partir del producto intermedio 130.4 (500 mg, 1,448 mmol) y cloruro de 5-cloro-pentanoílo (225 mg, 1,448 mmol) de manera análoga al producto intermedio 195.2. HPLC: ^Jt_{Ret} = 4,45 min; CL-EM: m/z 464,4 [M+H]⁺.

Producto intermedio 200.1: 4-[(S)-1-(4-Yodo-fenil)-etil]-1-metil-piperazin-2-ona.



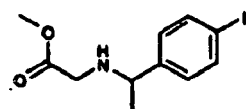
Se obtuvo el producto intermedio del título (1,16 g, 3,38 mmol, 75%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 200.2 (1,9 g, 3,99 mmol) de manera análoga al ejemplo 79. HPLC: $k_{\text{Ret}} = 4,71$ min; CL-EM: m/z 345,2 $[\text{M}+\text{NH}]^+$.

- 5 Producto intermedio 200.2: Éster metílico del ácido {[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-[(S)-1-(4-yodofenil)-etil]-amino}-acético.



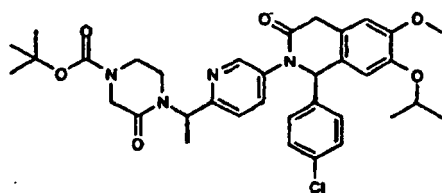
- 10 Se obtuvo el producto intermedio del título (1,9 g, 3,99 mmol, 85%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 200.3 (1,49 g, 4,67 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.2. HPLC: $k_{\text{Ret}} = 6,37$ min; CL-EM: m/z 477,4 $[\text{M}+\text{NH}]^+$.

Producto intermedio 200.3: Éster metílico del ácido [(S)-1-(4-yodo-fenil)-etilamino]-acético.



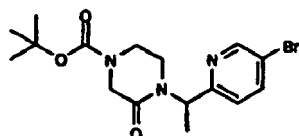
- 15 Se obtuvo el producto intermedio del título (1,5 g, 4,7 mmol, 74,4%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 178.5 (1,56 g, 6,31 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.1. HPLC: $k_{\text{Ret}} = 4,80$ min; CL-EM: m/z 320,2 $[\text{M}+\text{NH}]^+$.

Producto intermedio 201.1: Éster terc-butílico del ácido 4-((S)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il}-etil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.



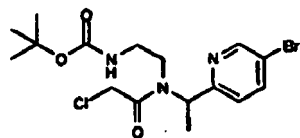
- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (106 mg, 0,16 mmol, 20,7%) como un sólido beis a partir del producto intermedio 75.6 (286 mg, 0,82 mmol) y el producto intermedio 201.2 (312 mg, 0,79 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $E_{\text{Ret}} = 5,465$ min; CL-EM: m/z 649,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 201.2: Éster terc-butílico del ácido 4-[(S)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etil]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.



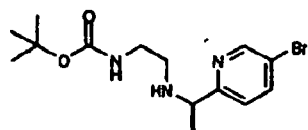
- 25 Se obtuvo el producto intermedio del título (1,0 g, 2,6 mmol, 88%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 201.3 (1,43 g, 2,96 mmol) de manera análoga al producto intermedio 178.2. HPLC: $E_{\text{Ret}} = 5,029$ min; CL-EM: m/z 386,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 201.3: Éster terc-butílico del ácido {2-[[*(S)*-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etil]-*(2*-cloro-acetil)-amino]-etil}-carbámico.



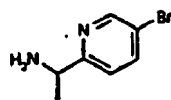
5 Se obtuvo el producto intermedio del título (1,43 g, 3,4 mmol, 72,2%) a partir del producto intermedio 201.4 (1,62 g, 4,71 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,4 ml, 4,99 mmol) de manera análoga al producto intermedio 178.3. HPLC: $E_{tRet} = 5,025\text{min}$; CL-EM: m/z 422,1 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 201.4: Éster terc-butílico del ácido {2-[[*(S)*-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etilamino]-etil]-carbámico.



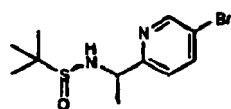
10 Se obtuvo el producto intermedio del título (1,69 g, 4,91 mmol, 68,1%) como un sólido amarillo a partir del producto intermedio 201.5 (1,45 g, 7,21 mmol) y éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico (2,1 g, 9,38 mmol) de manera análoga al producto intermedio 178.4. HPLC: $E_{tRet} = 4,171\text{ min}$; CL-EM: m/z 346,0 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 201.5: (*S*)-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-etilamina.



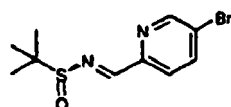
15 Se disolvió el producto intermedio 201.6 (345 mg, 1,13 mmol) en MeOH (5 ml). Entonces se añadió gota a gota una disolución de HCl 4 M en dioxano (1,9 ml, 7,81 mmol) a 0°C durante 5 min. Se calentó la mezcla de reacción a TA. Tras 1 h de agitación, se evaporó el disolvente para dar un sólido blanco que se lavó con Et₂O y se filtró bajo un flujo de nitrógeno para dar un polvo blanco (293 mg, 1,05 mmol, 93%). HPLC: $E_{tRet} = 3,025\text{ min}$; CL-EM: m/z 202,9 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 201.6: [(*S*)-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico.



20 A una disolución del producto intermedio 201.7 (3,67 g, 12,68 mmol) en DCM (72 ml) se le añadió gota a gota 3 M de disolución en Et₂O de bromuro de metilmagnesio (8,5 ml, 25,4 mmol) a -60°C. La mezcla de reacción se volvió de un color naranja intenso, y entonces se calentó hasta -50°C durante 30 min. Entonces se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta 0°C y se mantuvo la temperatura a 0°C con un baño de hielo durante 3 h. Se vertió lentamente la mezcla de reacción en disolución saturada fría con agitación vigorosa de NH₄Cl (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un polvo beis. Se absorbió previamente el material en bruto sobre SiO₂ y se sometió a cromatografía en columna de SiO₂ (elución con un gradiente de AcOEt/hexano de desde 40:60 hasta 100:0). Se recogió la primera elución y se evaporó para dar el producto intermedio del título (2,88 g, 9,25 mol, 72,9%). HPLC: $E_{tRet} = 4,654\text{ min}$; CL-EM: m/z 307,0 $[M+H]^+$.

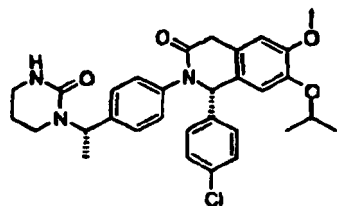
Producto intermedio 201.7: 1-(5-Bromo-piridin-2-il)-met-(*E*)-ilidenamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico.



A una disolución de 5-bromo-2-formil-piridina (3,0 g, 16,1 mmol) en THF seco (95 ml), se le añadió (*S*)-terc-butilsulfonamida (2,05 g, 16,9 mmol) a TA bajo argón. Entonces se añadió gota a gota tetra-isopropóxido de titanio

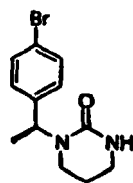
5 (7 ml, 33,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 73°C (temperatura externa) durante 2,5 h, y se dejó enfriar. Se vertió lentamente la mezcla de reacción en una mezcla con agitación vigorosa de aproximadamente 200 ml de salmuera y hielo. Se filtró la suspensión y se lavó con DCM. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron para dar un sólido marrón. Se trituro el producto en éter frío y se combinaron sólidos filtrados sucesivos para dar el producto intermedio del título (3,66 g, 12,4 mmol, 77%). HPLC: ^Et_{Ret} = 4,987 min; CL-EM: m/z 291,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 202: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(S)-1(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



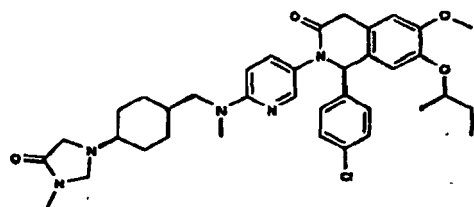
Se obtuvo el compuesto del título (22 mg, 0,04 mmol, 13%) como un sólido amarillo pálido a partir del producto intermedio 202.1 (86 mg, 0,304 mmol) y el producto intermedio 75.6 (100 mg, 0,289 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC ^Ft_{Ret} = 1,178; CL-EM: m/z 565,4 [M+NH₄]⁺.

Producto intermedio 202.1: 1-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-tetrahidro-pirimidin-2-ona.



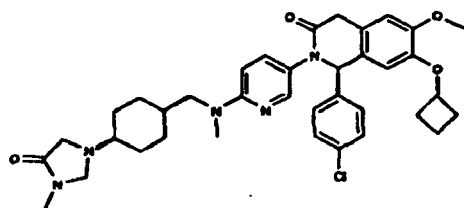
15 A una disolución de S-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina (1,06 g, 5,3 mmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota a TA isocianato de 3-cloropropilo (0,546 ml, 5,3 mmol). Tras 1 h, se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 0,223 g, 5,57 mmol) y se agitó la suspensión resultante a TA durante 15 h. Se extinguió la reacción con H₂O y NaHCO₃ y se eliminó el THF mediante evaporación. Se repartió el residuo entre DCM y H₂O. Tras la separación, volvió a extraerse la fase acuosa tres veces con DCM, se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente, DCM / [DCM / EtOH 9:1] 1:0 → 3:7)) para proporcionar el producto intermedio del título (1,39 g, 4,92 mmol, 93%) como cristales incoloros. HPLC: ^Ft_{Ret} = 0,992; CL-EM: m/z 283,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 203: (S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



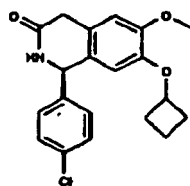
Se obtuvo el compuesto del título (100 mg, 0,150 mmol, 41%) como cristales ligeramente amarillos a partir del producto intermedio 198.1 (135 mg, 0,367 mmol) y el producto intermedio 132.1 (159 mg, 0,367 mmol) de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: ^Dt_{Ret} = 1,15 min; CL-EM: m/z 660,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 204: (S)-1-4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



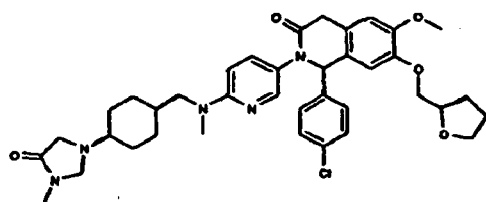
Se obtuvo el compuesto del título (184 mg, 0,277 mmol, 52%) como cristales beis a partir del producto intermedio 204.1 (190 mg, 0,526 mmol) y el producto intermedio 132.1 (227 mg, 0,526 mmol) de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $t_{Ret}^D = 1,11$ min; CL-EM: m/z 658,6 [M+H]⁺.

- 5 Producto intermedio 204.1: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



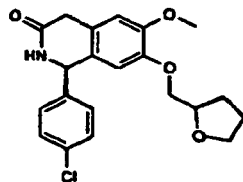
Se obtuvo el producto intermedio del título (555 mg, 1,536 mmol, 32%) como cristales blancos a partir del producto intermedio 198.2 (1,50 g, 4,84 mmol) y ciclobutanol (0,529 g, 0,726 mmol) de manera análoga al producto intermedio 198.1. HPLC: $t_{Ret}^D = 1,05$ min; CL-EM: m/z 358,3 [M+H]⁺.

- 10 **Ejemplo 205:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-7-[(S)-1-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



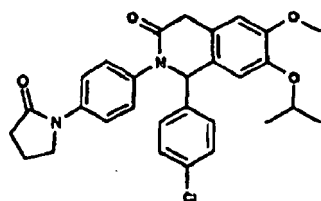
- 15 Se obtuvo el compuesto del título (110 mg, 0,158 mmol, 41%) como cristales amarillos a partir del producto intermedio 205.1 (150 mg, 0,383 mmol) y el producto intermedio 132.1 (166 mg, 0,383 mmol) de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $t_{Ret}^D = 1,01$ min; CL-EM: m/z 688,7 [M+H]⁺.

Producto intermedio 205.1: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-6-metoxi-7-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (132 mg, 0,340 mmol, 34%) como cristales blancos a partir del producto intermedio 198.2 (310 mg, 1,00 mmol) y (S)-(tetrahidrofuran-2-il)-metanol (155 mg, 1,50 mmol), de manera análoga al producto intermedio 198.1. HPLC: $t_{Ret}^D = 0,96$ min; CL-EM: m/z 388,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 206: 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

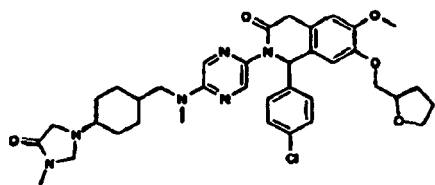


Se calentó una suspensión de producto intermedio 166.2 (150 mg, 0,274 mmol), 2-pirrolidinona (25,9 mg, 0,30 mmol), Cu(I)I (2,61 mg, 0,014 mmol), glicina (4,11 mg, 0,055 mmol) y fosfato de tripotasio (145 mg, 0,685 mmol) en THF (1,5 ml) a 70°C durante 17 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO₂; elución en gradiente AcOEt/DCM=7:3) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 0,051 mmol, 18,8%). HPLC: ^Kt_{Ret} = 6,81 min; CL-EM: m/z 505,4 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 207: (S)-1-(4-Cloro-fenil-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-7-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

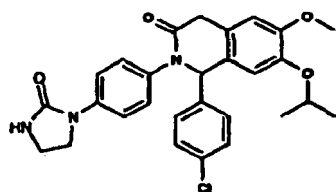
10



Se obtuvo el compuesto del título (48 mg, 0,07 mmol, 9,0%) como espuma ligeramente amarilla a partir del producto intermedio 205.1 (300 mg, 0,77 mmol) y el producto intermedio 149.1 (296 mg, 0,77 mmol) de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: ^Et_{Ret} = 4,686 min; CL-EM: m/z 689,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 208: 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

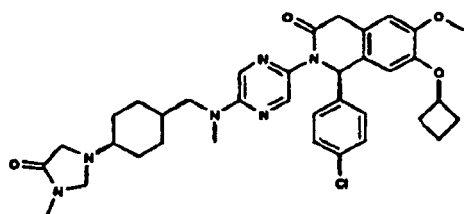
15



Se obtuvo el compuesto del título (7,8 mg, 0,015 mmol, 2,5%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 166.2 (340 mg, 0,621 mmol) e imidazolidin-2-ona (107 mg, 1,24 mmol) mediante el método notificado en Synthesis, 2008, 9, págs. 1359-1366. HPLC: ^Et_{Ret} = 5,090 min; CL-EM: m/z 506,0 [M+H]⁺.

20

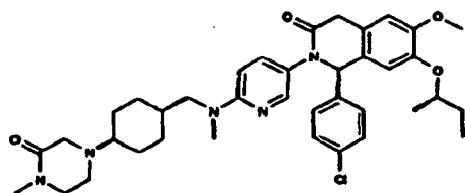
Ejemplo 209: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



Se obtuvo el compuesto del título (126 mg, 0,189 mmol, 38%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 204.1 (181 mg, 0,50 mmol) y el producto intermedio 149.1 (193 mg, 0,50 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: ^Dt_{Ret} = 1,16 min; CL-EM: m/z 659,6 [M+H]⁺.

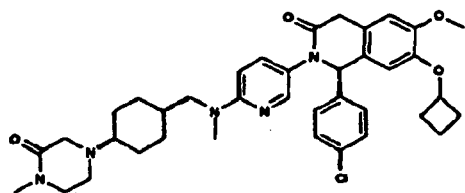
25

Ejemplo 210: (S)-7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



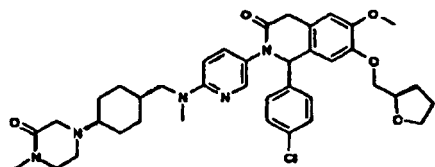
Se obtuvo el compuesto del título (176 mg, 0,258 mmol, 47%) como cristales ligeramente amarillos a partir del producto intermedio 198.1 (200 mg, 0,55 mmol) y el producto intermedio 130.1 (246 mg, 0,55 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $D_{tRet} = 1,05$ min; CL-EM: m/z 674,6 $[M+H]^+$.

- 5 **Ejemplo 211:** (S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



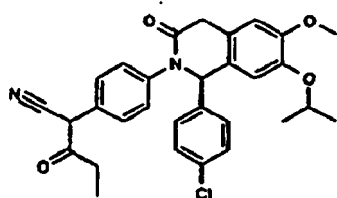
- 10 Se obtuvo el compuesto del título (137 mg, 0,202 mmol, 48%) como cristales ligeramente amarillos a partir del producto intermedio 204.1 (150 mg, 0,415 mmol) y el producto intermedio 130.1 (187 mg, 0,415 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $D_{tRet} = 0,99$ min; CL-EM: m/z 672,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 212: (S)-1-(4-Cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-7-[(R)-1-(tetrahydrofuran-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



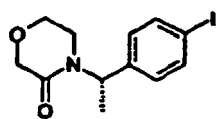
- 15 Se obtuvo el compuesto del título (17,1 mg, 0,024 mmol, 3,2%) como espuma ligeramente amarilla a partir del producto intermedio 205.1 (300 mg, 0,77 mmol) y el producto intermedio 130.1 (342 mg, 0,77 mmol) de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $E_{tRet} = 4,10$ min; CL-EM: m/z 702,0 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 213.1: 2-{4-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-3-oxo-pentanonitrilo.



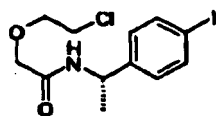
- 20 A una mezcla de producto intermedio 164.2 (138 mg, 0,30 mmol) y propionato de etilo (0,14 ml, 1,2 mmol) en THF (0,8 ml) se le añadió disolución en THF 1 M de LiHMDS a 0°C (baño de hielo). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min, se añadió una disolución acuosa de HCl 0,25 M para extinguir la reacción y se extrajo la mezcla con AcOEt (2x). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto resultante mediante cromatografía en columna Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.) (SiO_2 ; elución en gradiente AcOEt/DCM.) para proporcionar el producto intermedio del título (100 mg, 0,17 mmol, rendimiento del 58%). HPLC: $G_{tRet} = 7,619$ min; CL-EM: m/z 517,4 $[M+H]^+$.
- 25

Producto intermedio 214.1: 4-[(S)-1-(4-Yodo-fenil)-etil]-morfolin-3-ona.



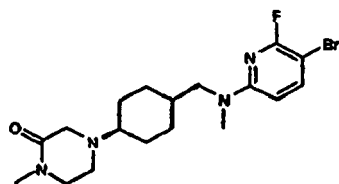
Se obtuvo el producto intermedio del título (239 mg, 0,70 mmol, 81%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 214.2 (320 mg, 0,87 mmol) de manera análoga al producto intermedio 178.2. HPLC: $t_{Ret} = 5,620$ min; CL-EM: m/z 331,82 [M+H]⁺.

- 5 Producto intermedio 214.2: 2-(2-Cloro-etoxi)-N-[(S)-1-(4-yodo-fenil)-etil]-acetamida.



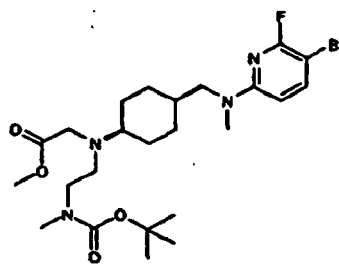
- 10 A una disolución de cloruro de (2-cloro-etoxi)-acetilo (206 mg, 1,31 mmol) (que se preparó mediante el método notificado en Heterocycles, vol 74, págs. 437-445) en THF (5 ml) se le añadió producto intermedio 178.5 (216 mg, 0,87 mmol) y Et₃N (0,48 ml, 3,5 mmol). Tras agitar durante la noche a TA, se extinguió mediante adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para proporcionar (320 mg, 0,87 mmol, 100%) del compuesto del título como un aceite beis. HPLC: $t_{Ret} = 5,088$ min; CL-EM: m/z 367,8 [M+H]⁺.

- 15 Producto intermedio 216.1: 4-(4-[[5-Bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-1-metilpiperazin-2-ona.



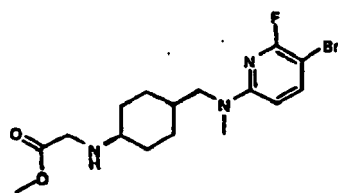
Se obtuvo el producto intermedio del título (701 mg, 1,70 mmol, 99%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 216.2 (950 mg, 1,71 mmol) de manera análoga al ejemplo 79. HPLC: $t_{Ret} = 5,876$ min; CL-EM: m/z 415,3 [M+H]⁺.

- 20 Producto intermedio 216.2: Éster metílico del ácido {(4-[[5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-amino}-acético.



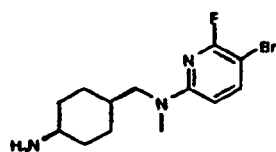
- 25 Se obtuvo el producto intermedio del título (956 mg, 1,75 mmol, 91%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 216.3 (750 mg, 1,93 mmol) y éster terc-butílico del ácido metil-(2-oxo-etil)-carbámico (502 mg, 2,90 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.2. HPLC: $t_{Ret} = 7,363$ min; CL-EM: m/z 547,2 [M+H]⁺.

Producto intermedio 216.3: Éster metílico del ácido (4-[[5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexilamino)-acético.



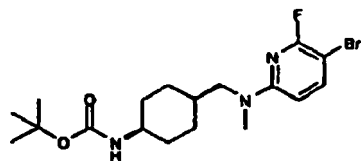
Se obtuvo el producto intermedio del título (2,99 g, 7,7 mmol, 84%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 216.4 (3,55 g, 9,12 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,88 ml, 9,58 mmol) de manera análoga al producto intermedio 79.1. HPLC: $t_{Ret} = 6,097$ min; CL-EM: m/z 390,3 [M+H]⁺.

- 5 Producto intermedio 216.4: (Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-(5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-metil-amina.



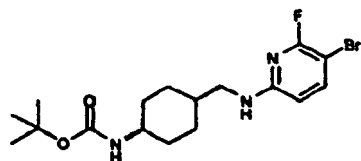
Se obtuvo el producto intermedio del título (3,59 g, 9,23 mmol, 83%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 216.5 (4,62 mg, 11,1 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.3. HPLC: $t_{Ret} = 5,835$ min; CL-EM: m/z 316,3 [M+H]⁺.

- 10 Producto intermedio 216.5: Éster terc-butílico del ácido (4-[(5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-metil-amino]-metil)-trans-ciclohexil)-carbámico.



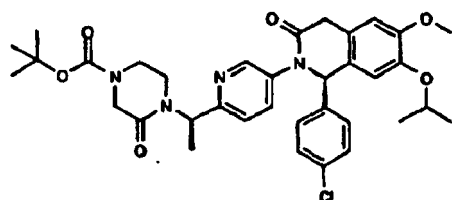
Se obtuvo el producto intermedio del título (3,82 g, 9,18 mmol, 56,8%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 216.6 (6,5 g, 16,1 mmol) y disolución en agua al 37% de formaldehído (122 ml, 1616 mmol) de manera análoga al producto intermedio 77.1. HPLC: $t_{Ret} = 8,299$ min; CL-EM: m/z 416,3 [M+H]⁺.

- 15 Producto intermedio 216.6: Éster terc-butílico del ácido {4-[(5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



- 20 Se obtuvo el producto intermedio del título (6,56 g, 16,3 mmol, 72,4%) como un sólido blanco a partir de éster terc-butílico del ácido (4-formil-ciclohexil)-carbámico (5,63 g, 24,7 mmol) y 5-bromo-6-fluoro-piridin-2-ilamina (4,3 g, 22,5 mmol) de manera análoga al producto intermedio 75.7. HPLC: $t_{Ret} = 7,827$ min; CL-EM: m/z 402,3 [M+H]⁺.

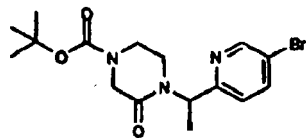
Producto intermedio 219.1: Éster terc-butílico del ácido 4-((R)-1-{5-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il}-etil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.



- 25 Se obtuvo el producto intermedio del título (100 mg, 0,154 mmol, 8,2%) como un sólido blanco a partir del producto

intermedio 75.6 (671 mg, 1,94 mmol) y el producto intermedio 219.2 (724 mg, 1,88 mmol) de manera análoga al ejemplo 75. HPLC: $E_{tRet} = 5,473$ min; CL-EM: m/z 649,2 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 219.2: Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etil]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.

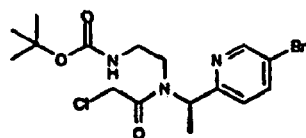


5

Se obtuvo el producto intermedio del título (764 mg, 1,97 mmol, 99%) como un sólido marrón a partir del producto intermedio 219.3 (837 mg, 1,99 mmol) de manera análoga al producto intermedio 178.2. HPLC: $E_{tRet} = 5,031$ min; CL-EM: m/z 385,9 $[M+H]^+$.

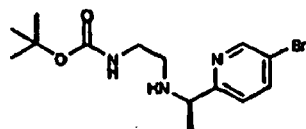
Producto intermedio 219.3: Éster terc-butílico del ácido {2-[(R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etil]-(2-cloro-acetil)-amino}-etil}-carbámico.

10



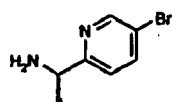
Se obtuvo el producto intermedio del título (837 mg, 1,99 mmol, 80%) a partir del producto intermedio 219.4 (858 mg, 2,49 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,21 ml, 2,62 mmol) de manera análoga al producto intermedio 178.3. HPLC: $E_{tRet} = 3,024$ min; CL-EM: m/z 421,9 $[M+H]^+$.

15 Producto intermedio 219.4: Éster terc-butílico del ácido {2-[(R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etilamino]-etil}-carbámico.



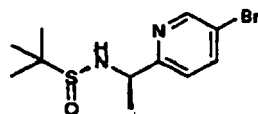
Se obtuvo el producto intermedio del título (868 mg, 2,52 mmol, 73,2%) como un sólido naranja a partir del producto intermedio 219.5 (693 mg, 3,45 mmol) y éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico (1,0 g, 4,48 mmol) de manera análoga al producto intermedio 178.4. HPLC: $E_{tRet} = 4,085$ min; CL-EM: m/z 346,1 $[M+H]^+$.

20 Producto intermedio 219.4: (R)-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-etilamina.



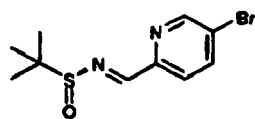
Se obtuvo el producto intermedio del título (1,03 g, 3,72 mmol, 92%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 219.5 (1,24 g, 4,06 mmol) de manera análoga al producto intermedio 201.5. HPLC: $E_{tRet} = 3,024$ min; CL-EM: m/z 202,9 $[M+H]^+$.

25 Producto intermedio 219.5: [(R)-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico.



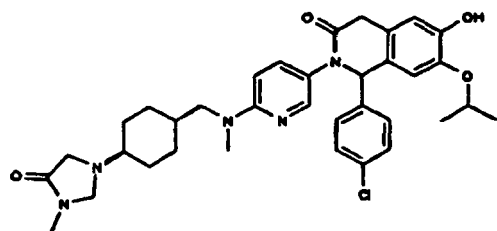
Se obtuvo el producto intermedio del título (1,24 g, 4,06 mmol, 54,6%) como un sólido blanco a partir del producto intermedio 219.6 (2,15 g, 7,43 mmol) de manera análoga al producto intermedio 201.6. HPLC: $E_{tRet} = 4,624$ min; CL-EM: m/z 306,83 $[M+H]^+$.

30 Producto intermedio 219.6: [(R)-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico.



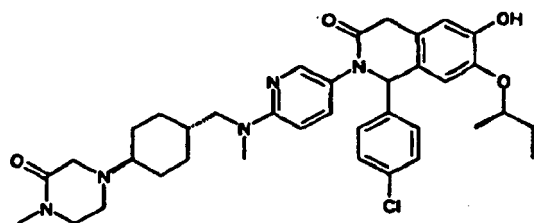
Se obtuvo el producto intermedio del título (2,15 g, 7,43 mmol, 46,1%) como un sólido blanco a partir de 5-bromo-2-formil-piridina (3,0 g, 16,1 mmol) y (R)-terc-butilsulfamida (2,05 g, 16,9 mmol) de manera análoga al producto intermedio 201.7. HPLC: $t_{Ret} = 5,029$ min; CL-EM: m/z 290,74 [M+H]⁺.

- 5 **Ejemplo 223:** 1-(4-Cloro-fenil)-6-hidroxi-7-isopropoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



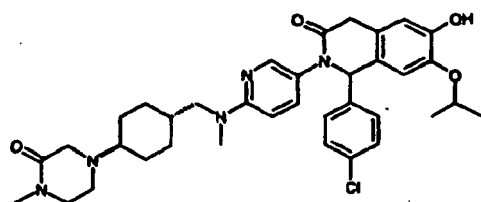
- 10 A la mezcla con agitación de ejemplo 132 (100 mg, 0,155 mmol) y DMF (2,0 ml) se le añadió posteriormente hidruro de sodio (15,6 mg, 0,650 mmol). Tras agitar 15 min a TA, se añadió butano-1-tiol (0,055 ml, 0,511 mmol) gota a gota a TA y se calentó inmediatamente la mezcla de reacción resultante (baño de aceite; 160°C) durante 15 min. Se purificó el material en bruto resultante mediante prep-HPLC de fase inversa (sistema Waters) para proporcionar el compuesto del título racémico como espuma ligeramente amarilla (42 mg, 0,066 mmol, 43%). HPLC: $t_{Ret} = 3,99$ min; CL-EM: m/z 632,6 [M+H]⁺.

- 15 **Ejemplo 224:** 7-((R)-sec-Butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



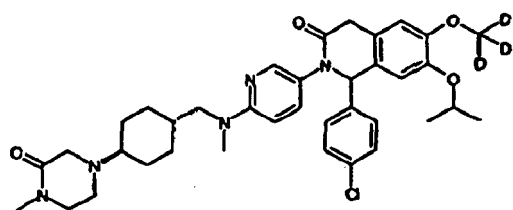
Se obtuvo el compuesto del título (45 mg, 0,067 mmol, 45%) como espuma ligeramente amarilla a partir del ejemplo 210 (100 mg, 0,148 mmol), de manera análoga al ejemplo 223. HPLC: $t_{Ret} = 4,11$ min; CL-EM: m/z 660,7 [M+H]⁺.

- 20 **Ejemplo 225:** 1-(4-Cloro-fenil)-6-hidroxi-7-isopropoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



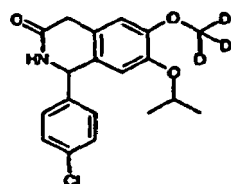
Se obtuvo el compuesto del título (33 mg, 0,051 mmol, 48%) como espuma beis a partir del ejemplo 130 (70 mg, 0,105 mmol), de manera análoga al ejemplo 223. HPLC: $t_{Ret} = 0,93$ min; CL-EM: m/z 646,6 [M+H]⁺.

- 25 **Ejemplo 226:** 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-d₃-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



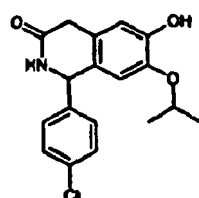
Se obtuvo el compuesto del título (57 mg, 0,085 mmol, 7,4%) como una espuma amarilla a partir del producto intermedio 226.1 (400 mg, 1,147 mmol) y el producto intermedio 130.1 (507 mg, 1,147 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $t_{Ret}^D = 0,99$ min; CL-EM: m/z 663,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) 0,89 - 1,13 (m, 4 H) 1,17 (d, J=6,05 Hz, 3 H) 1,22 (d, J=5,85 Hz, 3 H) 1,56 - 1,64 (m, 1 H) 1,63 - 1,82 (m, 4 H) 2,18 - 2,27 (m, 1 H) 2,66 (t, J=5,35 Hz, 2 H) 2,78 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 3,04 (s, 2 H) 3,18 (t, J=5,25 Hz, 2 H) 3,26-3,33 (m, 2 H) 3,55 - 4,01 (m, 2 H) 4,38 - 4,46 (m, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 6,51 (d, J=8,88 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,20 (dd, J=9,08, 2,62 Hz, 1 H) 7,35 (s, 4 H) 7,76 (d, J=2,42 Hz, 1 H).

Producto intermedio 226.1: 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-d₃-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



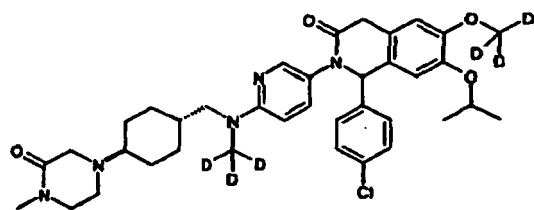
A la disolución de producto intermedio 226.2 (1,50 g, 4,52 mmol) y DMF (4,0 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,25 g, 9,04 mmol) y yodometano-d₃ (1,41 ml, 22,6 mmol). Se agitó la suspensión durante 2 h a 60°C. Se extrajo la mezcla de reacción entre EtOAc (3x) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con EtOAc - hexano, dio el compuesto del título tras cristalización (DCM - hexano) como cristales blancos (1,10 g, 3,09 mmol, 68%): HPLC: $t_{Ret}^J = 5,02$ min; CL-EM: m/z 349,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 226.2: 1-(4-Cloro-fenil)-6-hidroxi-7-isopropoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



Se obtuvo el producto intermedio del título (4,20 g, 12,15 mmol, 70%) como espuma amarilla a partir del producto intermedio 138.1 (6,0 g, 17,35 mmol), de manera análoga al ejemplo 223. HPLC: $t_{Ret}^J = 4,72$ min; CL-EM: m/z 332,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 227: 1-(4-Cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-d₃-metoxi-2-(6-{d₃-metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

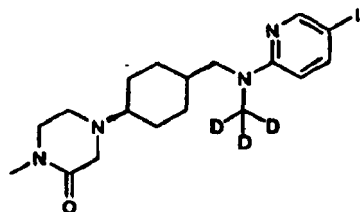


Se obtuvo el compuesto del título (180 mg, 0,267 mmol, 47%) como cristales ligeramente amarillos a partir del producto intermedio 226.1 (200 mg, 0,562 mmol) y el producto intermedio 227.1 (253 mg, 0,562 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $t_{Ret}^D = 0,99$ min; CL-EM: m/z 666,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) 0,95 (q, J=11,50 Hz, 2 H), 1,03 - 1,14 (m, 2 H), 1,17 (d, J=6,05 Hz, 3 H), 1,22 (d, J=6,05 Hz, 3 H), 1,54 - 1,62 (m, 1 H), 1,63 - 1,83 (m, 4 H), 2,23 (t, J=11,40 Hz, 1 H), 2,66 (t, J=5,15 Hz, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 3,04 (s, 2 H), 3,18 (t, J=5,25 Hz, 2 H),

3,20 - 3,29 (m, 2 H), 3,60 (d, 1 H), 3,96 (d, $J=19,98$ Hz, 1 H), 4,35 - 4,47 (m, $J=5,99, 5,99, 5,99, 5,99, 5,99, 5,75$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,51 (d, $J=9,08$ Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,20 (dd, $J=9,08, 2,62$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 4 H), 7,76 (d, $J=2,42$ Hz, 1 H).

Producto intermedio 227.1: 4-(4-((5-Yodo-piridin-2-il)-d₃-metil-amino)-metil)-trans-ciclohexil)-1-metil-piperazin-2-ona.

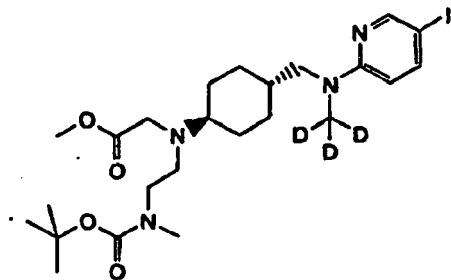
5



Se obtuvo el producto intermedio del título (4,51 g, 10,03 mmol, 85%) como cristales beis a partir del producto intermedio 227.2 (7,55 g, 11,77 mmol), de manera análoga al ejemplo 130,1. HPLC: $D_{tRet} = 0,77$ min; CL-EM: m/z 446,3 $[M+H]^+$.

10

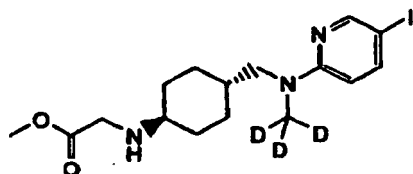
Producto intermedio 227.2: Éster metílico del ácido [[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-4-((5-yodo-piridin-2-il)-d₃-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-amino]-acético.



Se obtuvo el producto intermedio del título (7,65 g, 11,92 mmol, 96%) como un aceite incoloro a partir del producto intermedio 227.3 (5,80 g, 12,42 mmol), de manera análoga al ejemplo 130,2. HPLC: $D_{tRet} = 1,12$ min; CL-EM: m/z 578,1 $[M+H]^+$.

15

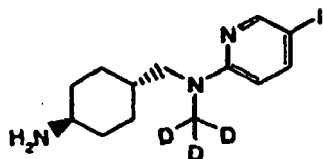
Producto intermedio 227.3: Éster metílico del ácido (4-((5-yodo-piridin-2-il)-d₃-metil-amino)-metil)-trans-ciclohexil-amino)-acético.



20

Se obtuvo el producto intermedio del título (5,90 g, 12,63 mmol, 90%) como un aceite beis a partir del producto intermedio 227.4 (6,10 g, 17,34 mmol), de manera análoga al ejemplo 130,3. HPLC: $D_{tRet} = 0,69$ min; CL-EM: m/z 420,9 $[M+H]^+$.

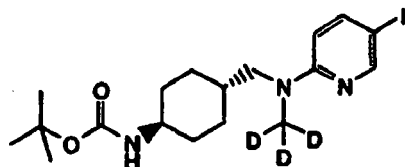
Producto intermedio 227.4: (Trans-4-amino-ciclohexilmetil)-(5-yodo-piridin-2-il)-d₃-metil-amina.



25

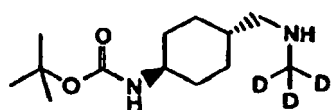
Se obtuvo el producto intermedio del título (6,22 g, 17,68 mmol, 94%) como cristales beis a partir del producto intermedio 227.5 (8,50 g, 18,77 mmol), de manera análoga al ejemplo 130,4. HPLC: $D_{tRet} = 0,66$ min; CL-EM: m/z 349,0 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 227.5: Éster terc-butilico del ácido (4-[[[5-yodo-piridin-2-il)-d₃-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexil)-carbámico.



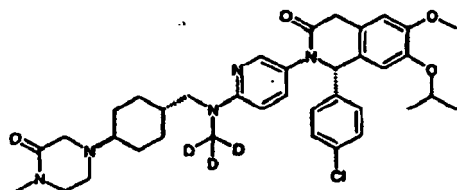
5 Se obtuvo el producto intermedio del título (8,60 g, 18,99 mmol, 56%) como cristales beis a partir del producto intermedio 227.6 (8,40 g, 33,9 mmol), de manera análoga al ejemplo 130,5. HPLC: $t_{Ret} = 1,41$ min; CL-EM: m/z 449,3 [M+H]⁺.

Producto intermedio 227.6: Éster terc-butilico del ácido (trans-4-d₃-metilaminometil-ciclohexil)-carbámico.



10 Se obtuvo el producto intermedio del título (8,50 g, 34,3 mmol, 51%) como cristales beis a partir de terc-butilo del ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-carbámico (15,5 g, 67,5 mmol) y sal de HCl de CD₃NH₂ (5,05 g, 70,9 mmol) de manera análoga al ejemplo 130,6. EM: m/z 245,38 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,85 - 1,16 (m, 4H), 1,33 - 1,54 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,75 (d, 4H), 2,58 (d, 2H), 3,12 (m, 1H), 6,69 (d, 1H).

Ejemplo 228: (S)-1-(4-Cloro-fenil-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{d₃-metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.



15 Se obtuvo el compuesto del título (244 mg, 0,364 mmol, 42%) como cristales blancos a partir del producto intermedio 75.6 (300 mg, 0,859 mmol) y el producto intermedio 227.1 (386 mg, 0,859 mmol), de manera análoga al ejemplo 130. HPLC: $t_{Ret} = 1,00$ min; CL-EM: m/z 663,6 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆): 0,95 (q, J=11,64 Hz, 2 H), 1,05-1,15 (m, 2 H), 1,17 (d, J=6,05 Hz, 3 H), 1,22 (d, J=6,05 Hz, 3 H), 1,54 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,81 (m, 4 H), 2,23 (t, J=11,20 Hz, 1 H), 2,66 (t, J=5,15 Hz, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 3,04 (s, 2 H), 3,18 (t, J=5,25 Hz, 2 H), 3,21 - 3,31 (m, 2 H), 3,60 (d, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,96 (d, 1 H), 4,35 - 4,47 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,51 (d, J=9,08 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1H), 6,95 (s, 1 H), 7,20 (dd, J=9,08, 2,42 Hz, 1 H), 7,35 (s, 4 H), 7,76 (d, J=2,42 Hz, 1 H).

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto tal como se muestra a modo de ejemplo en el presente documento.

25 Otros compuestos de referencia relacionados son:

1-((2-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona,

6,7-dietoxi-1-(2-fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

6,7-dietoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-o-tolil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

6,7-dietoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-(2-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

30 6,7-dietoxi-1-(3-fluoro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

6,7-dietoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-m-tolil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona, y

6,7-dietoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-(3-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

Tabla 2 – Actividad inhibidora de Hdm2 y Hdm4 de compuestos representativos de la presente invención.

Ejemplo	CI ₅₀ (μM) de ensayo de inhibición de p53-Hdm2 (TRFRET)	CI ₅₀ (μM) de ensayo de inhibición de p53-Hdm4 (TRFRET)
1	0,1159	90,18
3	44,9235	nd
4	71,1878	nd
5	50,6536	nd
6	5,505	57,73
7	70,2577	nd
8	0,7232	nd
9	5,6602	nd
10	16,7589	nd
12	0,8843	60,64
13	1,6775	nd
14	0,3889	65,67
16	1,3095	nd
17	0,9706	45,89
18	0,6247	nd
20	10,2885	nd
21	25,2904	nd
22	0,2458	51,15
23	1,3811	nd
24	0,4242	41,7
25	0,1346	nd
26	0,1153	62,61
28	0,0818	60,15
29	0,3316	38,39
30	0,1585	23,72
31	0,1538	11,38
32	0,1201	8,13

ES 2 527 001 T3

Ejemplo	CI ₅₀ (μM) de ensayo de inhibición de p53-Hdm2 (TRFRET)	CI ₅₀ (μM) de ensayo de inhibición de p53-Hdm4 (TRFRET)
34	0,5927	nd
35	0,8769	nd
36	1,383	82,03
38	0,1904	17,46
39	16,203	nd
41	0,4105	41,37
42	0,0084	19,32
43	0,6072	nd
44	1,4681	nd
45	0,0047	6,01
46	0,0091	10,4
47	0,0035	4,06
48	0,006	8,01
49	0,0107	nd
50	0,0123	24,51
51	0,0037	4,04
52	0,0058	4,54
53	0,0023	2,3
55	0,1898	63,71
56	0,0471	26,74
57	0,0724	32,78
59	0,0512	29,06
60	0,0472	30,11
61	0,0426	30,79
62	0,1142	77,38
63	0,2599	91,98
64	0,2026	64,38
65	0,0693	43,66

ES 2 527 001 T3

Ejemplo	CI ₅₀ (μM) de ensayo de inhibición de p53-Hdm2 (TRFRET)	CI ₅₀ (μM) de ensayo de inhibición de p53-Hdm4 (TRFRET)
66	0,106	67,48
67	0,0152	16,72
68	0,022	18,15
69	0,1119	41,62
70	0,0152	11,21
72	0,0269	17,86
73a	0,0019	2,88
73b	0,7875	52,51
75	0,0025	2,24
76	0,0027	2,89
77	0,0036	9,87
78	0,0049	22,75
79	0,0016	1,66
80	0,0029	2,8
81	0,0033	2,31
82	0,0063	7,05
83	0,0018	3,01
84	0,0014	1,84
87	0,0333	27,9
88	0,0349	24,89
89	0,0142	9
90	0,2167	nd
92	0,7191	nd
93	0,0215	12,5
94	0,0983	34,46
95	0,104	38,04
103	0,002	1,70
105	0,0018	2,03

Ejemplo	CI ₅₀ (μM) de ensayo de inhibición de p53-Hdm2 (TRFRET)	CI ₅₀ (μM) de ensayo de inhibición de p53-Hdm4 (TRFRET)
106	0,0008	2,10
113	0,0014	1,73
122	0,0077	8,34
123	0,0047	6,83
124	0,0057	nd
125	0,007	8,12
130	0,0017	1,63
134	0,0041	5,09
140	0,0043	3,75
148	0,0012	2,15
149	0,0043	4,13
178	0,0071	8,58
192	0,521	n.d
204	0,0021	1,36
205	0,0038	1,56
218	0,033	36,5

nd = no determinado.

5 En otra realización de la invención se proporciona una forma cristalina I de la sal de sulfato del compuesto del ejemplo 106, ((S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino)-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona), y un procedimiento para preparar dicha forma cristalina. La forma de sal de sulfato cristalina I dada a conocer proporciona una mejora significativa en las propiedades de procesamiento en comparación con la forma amorfa de base libre, y proporciona mejoras en cuanto a solubilidad y estabilidad.

Procedimiento para preparar la forma cristalina I de la sal de sulfato del compuesto del ejemplo 106:

A: Método de suspensión espesa

10 Disolvente: alcohol isopentílico

(1) En primer lugar se disolvieron aproximadamente 5 mg de principio activo en 100 μl de IPA.

(2) Se añadieron 364 μl de ácido sulfúrico 0,025 N a la disolución muy lentamente, permitiendo una precipitación lenta durante la agitación a 60°C.

(3) Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante la noche.

15 (4) Se retiró el sobrenadante mediante centrifugación.

(5) Se secó el producto sólido en un horno a vacío a 40°C durante la noche y se investigó mediante XRPD (difracción de polvo de rayos X). Se aumentó a escala el procedimiento, y se caracterizaron adicionalmente muestras de ampliación a escala usando XRPD. Se obtuvo la forma cristalina I.

5 Se recogieron los datos de difracción de rayos X a temperatura ambiente usando un difractómetro de polvo de rayos X Bruker AXS GMBH D8 Discover (radiación $K\alpha$ de Cu) equipado con un cambiador automático de muestras, un goniómetro theta-theta, hendiduras de divergencia de haz automáticas, un monocromador secundario y un contador de centelleo. Se prepararon muestras para su análisis prensando suavemente el compuesto en un filtro de vidrio. Se rotó la muestra mientras se irradiaba con rayos X $K\alpha_1$ de cobre (longitud de onda=1,54184 Angstroms) funcionando el tubo de rayos X a 40 kV/40 mA. Se realizaron los análisis ejecutando el goniómetro en modo continuo configurado para un recuento de 120 segundos por escalones de 0,02 grados a lo largo de un intervalo de dos theta de 5 grados a 45 grados. Se alinearon los picos obtenidos frente al patrón de referencia de silicio.

Nombre del instrumento: Difractómetro de rayos X

Modelo: D8 Discover

Fabricante: Bruker AXS GMBH

15 Longitud de onda: 1,54184 A (Cu)

Configuración del generador: 40,00 KV, 40,00 mA

Monocromador

Detector: HI-STAR

Tamaño de trama: 1024 píxeles, 107,79 mm

20 Método de experimento:

Inicio de 2-theta: 5,0 grados

Final de 2-theta: 45,0 grados

Solapamiento de píxeles: 20%

Tamaño de escalón de integración: 0,02 grados

25 Tiempo de barrido: 120 segundos

Temperatura: Temperatura ambiente

Tabla A: Datos de XRPD de la forma cristalina de sal de sulfato I del ejemplo 106 (A: método de suspensión espesa)

Ángulo, 2-theta°	Valor d, Angstroms	% de intensidad
17,1	5,20	126
18,7	4,74	103
20,4	4,35	89,2
21,4	4,14	93,5
22,9	3,89	183
23,5	3,78	111

ES 2 527 001 T3

Ángulo, 2-theta°	Valor d, Angstroms	% de intensidad
24,1	3,68	132
28,3	3,15	88,9

B: Método de anti-disolvente

Disolventes: alcohol isopropílico

- (1) En primer lugar se disolvieron aproximadamente 5 mg de principio activo en 91 µl de ácido sulfúrico 0,025 N-IPA.
- 5 (2) Se añadió anti-disolvente metil terc-butil éter para precipitar el compuesto durante la agitación a 55-60°C.
- (3) Se agitó la suspensión a 55-60°C durante la noche.
- (4) Mediante centrifugación, se retiró el sobrenadante.
- (5) Se secó el producto sólido en el horno a vacío a 40°C durante la noche y se investigó mediante XRPD. Se aumentó a escala el procedimiento. Se caracterizaron adicionalmente muestras de aumento a escala usando XRPD.
- 10 Se obtuvo la forma cristalina I.

Tabla B: Datos de XRPD de la forma cristalina de sal de sulfato I del ejemplo 106 (B: método de anti-disolvente)

Ángulo, 2-theta°	Valor d, Angstroms	% de intensidad
13,5	6,56	89,1
16,6	5,35	117
16,9	5,24	226
18,8	4,73	114
19,8	4,48	167
21,3	4,17	117
22,7	3,92	270
23,9	3,72	172
24,9	3,57	180

error +/- 0,2°.

- 15 El cristalógrafo experto apreciará que las intensidades relativas de los diversos picos notificados en las tablas y las figuras pueden variar debido a varios factores tales como los efectos de la orientación de los cristales en el haz de rayos X, y la pureza del material que está analizándose. Las posiciones de picos también pueden desplazarse por variaciones en el peso de la muestra, pero permanecerán sustancialmente iguales.

Se cree que la sal de sulfato formada es la sal de bisulfato.

En otra realización de la invención se proporciona una forma cristalina I de sal de sulfato de (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X usando radiación $K\alpha$ de Cu que incluye los siguientes picos:

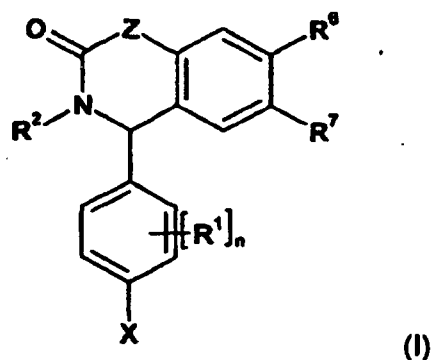
- 5 Ángulo 2-theta°: 18,8, 21,3 y 22,7, error +/- 0,2°.

La figura 1 da a conocer los datos de difracción de polvo de rayos X para la forma cristalina de sal de sulfato I del ejemplo 106, tal como se obtienen usando el método de suspensión espesa.

La figura 2 da a conocer los datos de difracción de polvo de rayos X para la forma cristalina de sal de sulfato I del ejemplo 106, tal como se obtienen usando el método de anti-disolvente.

10 Realizaciones adicionales:

1. Heterociclo bicíclico que contiene nitrógeno sustituido de la fórmula (I) y/o tautómeros y/o N-óxidos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



en la que

- 15 Z es CH₂ o N-R⁴;

X es halógeno;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en

H-

alquil C₁-C₇-;

- 20 R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H-

R'O-

(R')₂N-;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

- 25 R'O-

(R')₂N-;

R' se selecciona del grupo que consiste en

H-

- alquil C₁-C₇-
- alquenil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- halo-alquenil C₁-C₇-
- 5 cicloalquil C₃-C₁₂-
- heterociclil-
- aril-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- 10 amino-alquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
- heterociclil-alquil C₁-C₇-
- 15 aril-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- halo-alquil C₁-C₇-carbonil-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-
- 20 amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- heterociclil-alquil C₁-C₇-carbonil-
- 25 aril-alquil C₁-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-carbonil-
- heterociclil-carbonil-
- aril-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 30 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-

- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
 amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
 N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 5 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-
 aril-carbonil-alquil C₁-C₇-
 carbonil-alquil C₁-C₇-
 hidroxil-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 10 alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
 amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
 N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 15 heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-
 aril-carbonil-alquil C₁-C₇-
 alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
 alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
- 20 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en
- halógeno-
- 25 ciano-
 nitro-
 alquil C₁-C₇-
 alquenil C₁-C₇-
 halo-alquil C₁-C₇-
- 30 hidroxil-
 alcoxi C₁-C₇-

amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

hidroxi-alquil C₁-C₇-

5 amino-alquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-;

10 n es de 0 a 2;

R² se selecciona de

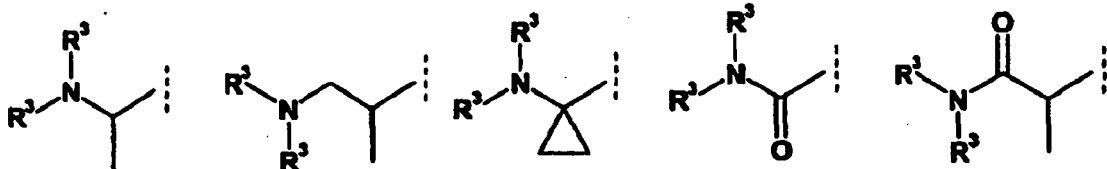
(A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con

(R³)₂N-Y-

15 en el que Y está ausente (es un enlace) o

(R³)₂N-Y- se selecciona de



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

20 ciano-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₇-

25 hidroxi-alquil C₁-C₇-;

o

(B) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con un sustituyente seleccionado de

ciano-

halógeno-

nitro-alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

5 hidroxi-alquil C₁-C₇-

hidroxi-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

alquil C₁-C₇-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-

10 heterociclil (unido en C)-

en el que heterociclilo (unido en C) no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano;

y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

15 ciano-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₇-

20 hidroxi-alquil C₁-C₇;

o

(C) fenilo,

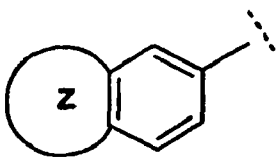
sustituido en la posición orto con

R³O-

25 y sustituido en la posición para o meta con un sustituyente seleccionado de metilo o cloro;

o

(D) heterociclo (unido en C) seleccionado de



en el que Z es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, anillado con fenilo en la posición para y meta, que contiene

- 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S,
 que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de
 halógeno-
 ciano-
- 5 alquil C₁-C₇-
 halo-alquil C₁-C₇-
 hidroxil-
 alcoxi C₁-C₇-
 hidroxil-alquil C₁-C₇;
- 10 en los que R³ se selecciona independientemente de
 H-
 alquil C₁-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₂-
 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-
- 15 (R⁵)₂N-alquil C₁-C₇-
 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-
 R⁵O-alquil C₁-C₇-
- 20 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
 (R⁵)₂N-carbonil-alquil C₁-C₇-
 R⁵O-carbonil-alquil C₁-C₇-
 aril-alquil C₁-C₇-
- 25 heterociclil-alquil C₁-C₇-
 alquil C₁-C₇-carbonil-
 heterociclil-carbonil-
 aril-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- 30 cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-

aril-

en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

5 alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-

cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

alquil C₁-C₇-sulfonil-

10 amino-sulfonil-

N-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-

amino-carbonil-

N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

15 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

oxo=

o

20 dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de:

halógeno-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

oxo=

25 hidroxil-

alcoxi C₁-C₇-

amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

30 hidroxil-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

amino-carbonil-

- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-amino-
- 5 alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-;
- y
- R⁵ se selecciona independientemente de:
- H-
- alquil C₁-C₇-
- 10 alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-sulfonil-
- 15 amino-sulfonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
- amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- 20 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- 25 o
- dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de
- alquil C₁-C₇-
- 30 oxo=;
- con la condición de que si Z es CH₂, n es 0 y R² se selecciona de
- para-alquil C₁-C₇-fenil-

para-(halo-alkil C₁-C₃)-fenil-

para-alkoxi C₁-C₃-fenil-

para-halo-fenil-

para-nitro-fenil-

5 para-(alkoxi C₁-C₃-carbonil)-fenil-

para-(hidroxi-carbonil)-fenil-

en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales, entonces R⁶ y R⁷ no son ambos etoxilo o metoxilo.

2. Compuesto según la realización 1, en el que

10 R² se selecciona de

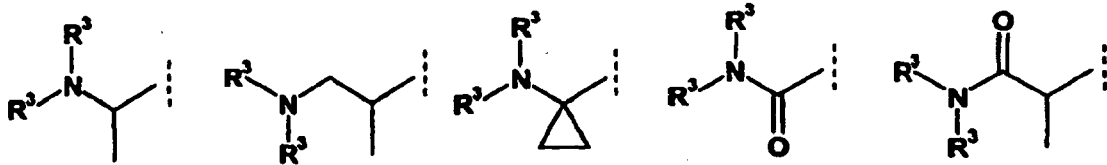
fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con

(R³)₂N-Y-

en el que Y está ausente (es un enlace) o

15 (R³)₂N-Y- se selecciona de



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

20 alkil C₁-C₇-

halo-alkil C₁-C₇-

hidroxi-

alkoxi C₁-C₇-

hidroxi-alkilo C₁-C₇.

25 3. Compuesto según la realización 2, en el que Z es CH₂.

4. Compuesto según una cualquiera de las realizaciones 2 a 3, en el que

R⁶ se selecciona de

R'O-

y

R⁷ se selecciona de

R'O-;

o

R⁶ se selecciona de

5 H-

y

R⁷ se selecciona de

(R')₂N-

5. Compuesto según una cualquiera de las realizaciones 2 a 4, en el que

10 R' se selecciona del grupo que consiste en

H-

alquil C₁-C₄-

alquenil C₁-C₄-

halo-alquil C₁-C₄-

15 cicloalquil C₃-C₁₂-

cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₂-

en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, nitro o ciano.

6. Compuesto según una cualquiera de las realizaciones 2 a 5, en el que n es 0.

20 7. Compuesto según una cualquiera de las realizaciones 2 a 6, en el que

R³ se selecciona independientemente de

H-

alquil C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₂-

25 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-

(R⁵)₂N-alquil C₁-C₇-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

R⁵O-alquil C₁-C₇-

30 (R⁵)₂N-carbonil-alquil C₁-C₇-

R⁵O-carbonil-alquil C₁-C₇-

- aril-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-alquil C₁-C₇-
 alquil C₁-C₇-carbonil-
 heterociclil-carbonil-
- 5 cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-
- en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de
- halo-
- 10 alquil C₁-C₇-
 halo-alquil C₁-C₇-
 alquil C₁-C₇-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
 alquil C₁-C₇-sulfonil-
- 15 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
 oxo=
 o
- dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de:
- 20 alquil C₁-C₇-
 oxo=
 hidroxil-
 amino-
- 25 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
 hidroxil-carbonil-
 alcoxi C₁-C₇-carbonil-
 amino-carbonil-
 N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- 30 alquil C₁-C₇-carbonil-
 alquil C₁-C₇-carbonil-amino-;
 y

R⁵ se selecciona independientemente de:

H-

alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-

5 amino-carbonil-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-sulfonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

10 o

dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

alquil C₁-C₇-

15 oxo=.

8. Compuesto según una cualquiera de las realizaciones 2 a 7, en el que

R³ se selecciona independientemente de

H-

alquil C₁-C₄-

20 cicloalquil C₃-C₁₂-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-

(R⁵)₂N-alquil C₁-C₇-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₂-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-carbonil-

25 aril-alquil C₁-C₂-

heterociclil-alquil C₁-C₂-

alquil C₁-C₄-carbonil-

heterociclil-carbonil-

cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₂-

30 heterociclil-

en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de

- halo-
- alquil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- 5 cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- alquil C₁-C₄-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- oxo=
- o
- 10 dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de:
- alquil C₁-C₄-
- oxo=
- 15 hidroxil-
- amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-
- hidroxil-carbonil-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-
- 20 amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- alquil C₁-C₄-carbonil-amino-;
- y
- 25 R⁵ se selecciona independientemente de:
- H-
- alquil C₁-C₄-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₂-
- amino-carbonil-alquil C₁-C₂-
- 30 alquil C₁-C₄-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₂-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-

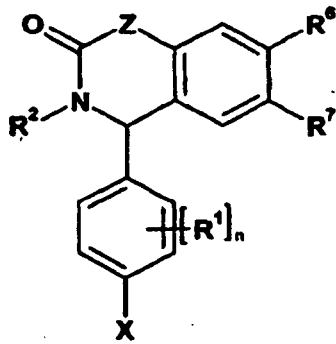
o

- 5 dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de:

alquil C₁-C₄-

oxo=.

9. Compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo,



(I)

- 10 en el que

Z es CH₂ o N-R⁴;

X es halógeno;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en

H-

- 15 alquil C₁-C₄-;

R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H-

R'O-

(R')₂N-;

- 20 R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

R'O-

(R')₂N-;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H-

- 25 alquil C₁-C₆-

alquenil C₁-C₆-

- halo-alquil C₁-C₄-
- halo-alquenil C₁-C₄-
- cicloalquil C₃-C₇-
- heterociclil-
- 5 aril-
- hidroxi-alquil C₁-C₄-
- alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-
- amino-alquil C₁-C₄-
- N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
- 10 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
- cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- heterociclil-alquil C₁-C₄-
- aril-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- 15 halo-alquil C₁-C₄-carbonil-
- hidroxi-alquil C₁-C₄-carbonil-
- alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-carbonil-
- amino-alquil C₁-C₄-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonil-
- 20 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- heterociclil-alquil C₁-C₄-carbonil-
- aril-alquil C₁-C₄-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-carbonil-
- 25 heterociclil-carbonil-
- aril-carbonil-
- alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- hidroxi-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- 30 alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- amino-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-

- N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
 cicloalquil C₃-C₇-carbonil-alquil C₁-C₄-
 heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₄-
- 5 aril-carbonil-alquil C₁-C₄-
 carbonil-alquil C₁-C₄-
 hidroxil-carbonil-alquil C₁-C₄-
 alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
 amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
- 10 N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
 cicloalquil C₃-C₇-carbonil-alquil C₁-C₄-
 heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₄-
 aril-carbonil-alquil C₁-C₄-
- 15 alquil C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄-
 alquil C₁-C₄-carbonil-N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
 halo-alquil C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄-
 halo-alquil C₁-C₄-carbonil-N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
- 20 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₇ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, nitro o ciano;
 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en
 halógeno-
 ciano-
 nitro-
- 25 alquil C₁-C₄-
 alquenil C₁-C₄-
 halo-alquil C₁-C₄-
 hidroxil-
- 30 alcoxi C₁-C₄-
 amino-
 N-alquil C₁-C₄-amino-

N,N-d-alkil C₁-C₄-amino-

amino-carbonil-amino-

N-alkil C₁-C₄-amino-carbonil-amino-

N,N-di-alkil C₁-C₄-amino-carbonil-amino-

5 alkil C₁-C₄-carbonil-amino-

amino-carbonil-

N-alkil C₁-C₄-amino-carbonil-

N,N-di-alkil C₁-C₄-amino-carbonil-

hidroxi-alkil C₁-C₄-

10 amino-alkil C₁-C₄-

N-alkil C₁-C₄-amino-alkil C₁-C₄-

N,N-di-alkil C₁-C₄-amino-alkil C₁-C₄-

alkil C₁-C₄-carbonil-amino-alkil C₁-C₄-

alkil C₁-C₄-carbonil-N-alkil C₁-C₄-amino-alkil C₁-C₄-;

15 n es 0, 1 ó 2;

R² se selecciona de

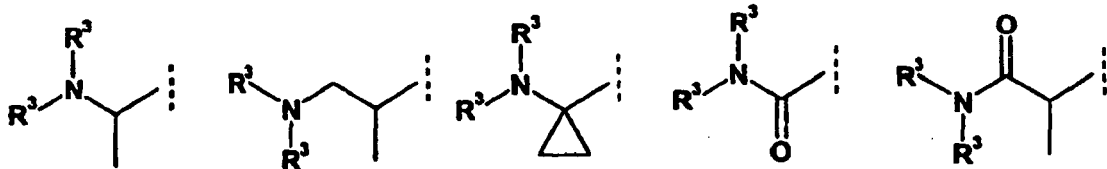
(A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con

(R³)₂N-Y-

20 en el que Y está ausente (es un enlace) o

(R³)₂N-Y- se selecciona de



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

25 ciano-

alkil C₁-C₄-

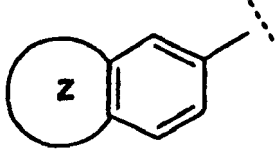
halo-alkil C₁-C₄-

hidroxi-

- alcoxi C₁-C₄-
- hidroxi-alquil C₁-C₄;
- o
- (B) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo
- 5 sustituidos en la posición para con un sustituyente seleccionado de
- ciano-
- halógeno-
- nitro-
- alquil C₁-C₄-
- 10 halo-alquil C₁-C₄-
- hidroxi-alquil C₁-C₄-
- hidroxi-carbonil-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- 15 alcoxi C₁-C₄-
- heterociclil (unido en C)-
- en el que heterociclilo (unido en C) no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, nitro o ciano;
- y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de
- 20 halógeno-
- ciano-
- alquil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-
- hidroxi-
- 25 alcoxi C₁-C₄-
- heterociclil (unido en C o unido en N)-alquil C₁-C₄-
- hidroxi-alquil C₁-C₄;
- o
- (C) fenilo,
- 30 sustituido en la posición orto con
- R³O-

y sustituido en la posición para o meta con un sustituyente seleccionado de metilo, cloro, alquil C₁-C₄-carbonil- o alcoxi C₁-C₄-carbonil-;

(D) heterociclo (unido en C) seleccionado de



5 en el que Z es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, anillado con fenilo en la posición para y meta, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S,

que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

10 alquil C₁-C₄-

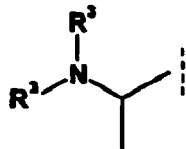
halo-alquil C₁-C₄-

hidroxi-

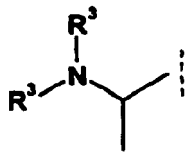
alcoxi C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-;

15 (E) pirazin-2-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 5 con:

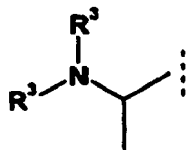


(F) piridazin-3-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 6 con:



o

20 (G) pirimidin-2-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 5 con:



en los que cada R³ se selecciona independientemente de

H-

- alquil C₁-C₄-
- hidroxi-alquil C₁-C₄-
- cicloalquil C₃-C₇-
- alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-carbonil-
- 5 amino-alquil C₁-C₄-carbonilo
- N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonilo
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonilo
- (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-
- (R⁵)₂N-alquil C₁-C₄-
- 10 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- R⁵O-cicloalquil C₃-C₇-
- R⁵O-alquil C₁-C₄-
- R⁵O-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- 15 R⁵O-(alquil C₁-C₄)-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- R⁵O-(hidroxi-alquil C₁-C₄)-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- (R⁵)₂N-CO-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- alcoxicarbonil C₁-C₄-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- hidroxicarbonil-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- 20 amino-carbonil-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- R⁵O-cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- (R⁵)₂N-carbonil-alquil C₁-C₄-
- R⁵O-carbonil-alquil C₁-C₄-
- aril-alquil C₁-C₄-
- 25 heterociclil-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- halo-alquil C₁-C₄-carbonil-
- heterociclil-carbonil-
- aril-carbonil-
- 30 cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

heterociclil-

aril-

en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₇ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de

5 halógeno-

alquil C₁-C₄-

halo-alquil C₁-C₄-

alquil C₁-C₄-carbonil-

cicloalquil C₃-C₇-carbonil-

10 alquil C₁-C₄-sulfonil-

amino-sulfonil-

N-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-

amino-carbonil-

15 N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-

oxo=

o

20 dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos N adicionales y que contiene opcionalmente un átomo de O y /o un átomo de S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de:

halógeno-

hidroxi-alquil C₁-C₄-

25 alquil C₁-C₄-

halo-alquil C₁-C₄-

oxo=

hidroxi-

alcoxi C₁-C₄-

30 amino-

N-alquil C₁-C₄-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-

hidroxi-carbonil-

- alcoxi C₁-C₄-carbonil-
- amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- 5 alquil C₁-C₄-carbonil-
- alquil C₁-C₄-sulfonil-
- heterociclil-
- alquil C₁-C₄-carbonil-amino-
- alquil C₁-C₄-carbonil-N-alquil C₁-C₄-amino-;
- 10 y
- cada R⁵ se selecciona independientemente de:
- H-
- alquil C₁-C₄-
- hidroxi-alquil C₁-C₄-
- 15 alquil C₁-C₄-carbonil-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₄-
- amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-alquil C₁-C₄-
- 20 alquil C₁-C₄-sulfonil-
- amino-sulfonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-
- heterociclil-carbonil-
- 25 amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₄-
- 30 alcoxi C₁-C₄-carbonil-N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-
- alcoxi C₁-C₄-carbonil-

cicloalquil C₃-C₇-

hidroxi-cicloalquil C₃-C₇-

o

- 5 dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos N adicionales y/o que contiene opcionalmente un átomo de O y /o un átomo de S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de

alquil C₁-C₄-

oxo=,

- 10 alquil C₁-C₄-carbonilo,

alquil C₁-C₄-sulfonilo,

hidroxi-alquilo C₁-C₄;

con la condición de que si Z es CH₂, n es 0 ó 1, de modo que cuando n es 1 entonces R¹ es ortocloro, y R² se selecciona de

- 15 para-alquil C₁-C₃-fenil-

para-(halo-alquil C₁-C₃)-fenil-

para-alcoxi C₁-C₃-fenil-

para-halo-fenil-

para-nitro-fenil-

- 20 para-(alcoxi C₁-C₃-carbonil)-fenil-

para-(hidroxi-carbonil)-fenil-

en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales, seleccionándose independientemente dichos sustituyentes de halo y metilo,

entonces R⁶ y R⁷ no son ambos etoxilo o metoxilo.

- 25 10. Compuesto de fórmula (I) tal como se describe en la realización 9, en el que

R⁶ se selecciona de H, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo (isopropoxilo o n-propoxilo), butoxilo (preferiblemente isobutoxilo), morfolin-4-iletoxilo, aminoetoxilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetoxilo, dimetilaminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo, hidroxietoxilo, hidroxipropoxilo, dimetilaminocarbonilmetoxilo, metilaminocarbonilmetoxilo y d₃ metoxilo, y preferiblemente R⁶ es metoxilo;

- 30 R⁷ se selecciona de metoxilo, etoxilo, butoxilo (incluyendo isobutoxilo, sec-butoxilo, (R)-sec-butoxilo, (S)-sec-butoxilo), propoxilo (incluyendo isopropoxilo, n-propoxilo), ciclopropilmetoxilo, ciclopentiloxilo, morfolinil-4-ilpropoxilo, 3-hidroxipropoxilo, 3-dimetilaminopropoxilo, 1-etilpropoxilo, 3-aminopropoxilo, ciclobutoxilo, 1-metilbutoxilo, 1,2-dimetilpropoxilo, 3-amino-1-metil-propoxilo, ciclohexiloxilo, benciloxilo, ciclohexilmetoxilo, ciclobutilmetoxilo, ciclopentilmetoxilo, 2-metoxi-1-metil-etoxilo (incluyendo en particular (R)-2-metoxi-1-metil-etoxilo), 1,3-dimetil-but-3-eniloxilo, 1-metil-but-3-eniloxilo, piridin-4-ilmetoxilo, trifluorometoxilo, metoxietoxilo, (R)-tetrahidrofurano-2-ilmetoxilo, (S)-tetrahidrofurano-2-ilmetoxilo, (R)-2-metoxi-propoxilo, 2-metoxi-1-metiletoxilo, 1-hidroxi-ciclopropilmetoxilo, 3-metoxi-propoxilo, oxetan-2-ilmetoxilo, 2,2-difluoro-etoxilo, isopropilamino, etilcarbonilamino, isopropil-propil-amino, (dimetilaminoetil)-isopropil-amino, (metilcarbonilaminoetil)-isopropilamino, isobutilamino, ciclopentilmetilamino, 1-etil-propil-amino, ciclohexilamino, butilamino (incluyendo sec-butilamino), ciclobutilamino, ciclopentilamino, propilamino, 40 etilamino, bencilamino, ciclopropilmetilamino, ciclohexilmetilamino, metilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, (metilcarbonil)isopropilamino, (etilcarbonil)isopropilamino, (isopropil)metil-amino e (isopropil)etilamino, y

preferiblemente R⁷ es isopropoxilo;

n es 0 ó 1;

R¹ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxilo, bromo, nitro, amino, amino-carbonil-amino-, metilaminocarbonil-amino-, metilaminocarbonil-, metilcarbonil-amino-, etilaminocarbonil-amino-, etilcarbonil-amino-, (etil)metil-amino-, dimetil-amino-, aminocarbonil-, hidroximetil-, aminometil-, metilcarbonilaminometil-, metilaminometilo;

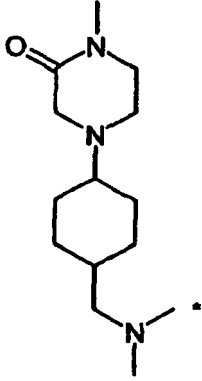
R² se selecciona de:

(A) i fenilo sustituido con:

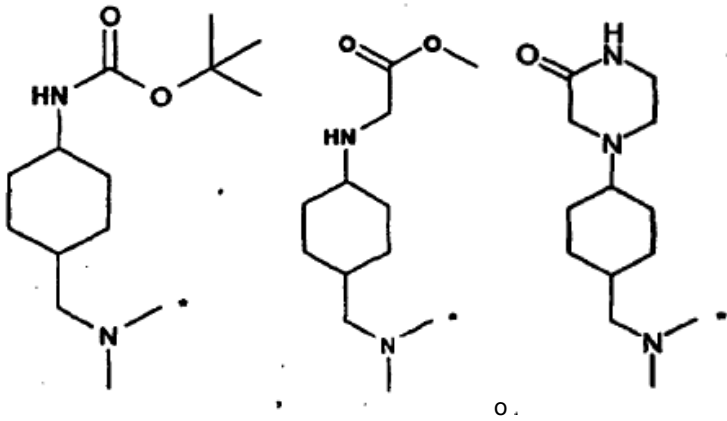
4-dimetil-amino-, 4-metil-amino-, 4-morfolin-4-il-, 4-pirrolidin-1-il-, 4-dimetil-amino-2-metoxilo, 2-metoxi-4-metil-, 2-metoxi-4-morfolin-4-il-, 4-dimetil-amino-2-metoxi-, 4-dimetil-amino-2-metil-, 4-(N-metil-N-piridin-4-ilmetil-amino)-, 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-, 4-pirazol-1-il-, 4-metilcarbonil-amino-, 4-(2-oxo-azetidín-1-il)-, 4-(N-metil-N-etil-amino)carbonil-, 4-(piperidin-1-carbonil)-, 4-metilaminocarbonilo, 4-dietilaminocarbonil-, 4-dimetilaminocarbonilo, 4-(pirrolidin-1-carbonil)-, 4-aminocarbonil-, 4-(N-metil-N-piridin-4-il-aminocarbonil)-, 4-(N-piridin-4-il-aminocarbonil)-, 4-(N-piridin-3-il-aminocarbonil)-, 4-hidroximetilo, 4-N-metilcarbonil-N-metil-amino-, 4-(N-metilcarbonil-N-ciclopentilmetil-amino)-, 4-(N-metil-N-piperidin-3-il-metil-amino)-, 4-[metil-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-, 4-(N-metil-N-piperidin-4-ilmetil-amino)-, 4-[(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-, 4-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-etil-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-etil-metil-amino)-ciclohexilmetil]-metil-amino-, 4-dietil-amino, 4-(N-ciclopentilmetil-N-metil-amino)-, 4-(N-isopropil-N-metil-amino)-, 4-(N-ciclopentil-N-metil-amino)-, 4-(N-ciclohexil-N-metil-amino)-, 4-(N-sec-butil-N-metil-amino)-, 4-(N-ciclopropilmetil-N-metil-amino)-, 4-(N-ciclohexilmetil-N-metil-amino)-, 4-(N-isobutil-N-metil-amino)-, 4-(N-bencil-N-metil-amino)-, 4-(N-etil-N-metil-amino)-, 4-etil-amino-, 4-dipropil-amino-, 4-(N-ciclobutil-N-metil-amino)-, 4-[(2-fluoro-bencil)-metil-amino]-, 4-[(2,3-difluoro-bencil)-metil-amino]-, 4-[metil-(3-trifluorometil-bencil)-amino]-, 4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-, 4-[(3-fluoro-bencil)-metil-amino]-, 4-(N-metil-N-piridin-3-ilmetil-amino)-, 4-[(4-fluoro-bencil)-metil-amino]-, 4-[(3,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-, 4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-, 4-(N-ciclopropilmetil-N-piridin-4-ilmetil-amino)-, 4-(N-etil-N-piridin-4-ilmetil-amino)-, 4-[(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-4-ilmetil-amino]-, 4-(N-metil-N-pirimidin-4-ilmetil-amino)-, 4-[(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-metil-amino]-, 4-(N-metil-N-tiofen-3-ilmetil-amino)-, 4-[metil-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-, 4-(N-furan-3-ilmetil-N-metil-amino)-, 4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-, 4-[metil-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-, 4-[metil-(4-propil-amino-ciclohexilmetil)-amino]-, 4-[(4-dimetil-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-dimetil-amino-ciclohexilmetil)-etil-amino]-, 4-[metil-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexilmetil)-amino]-, 4-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-, 4-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexilmetil]-amino}-, 4-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-, 4-(3-amino-5-metil-1H-pirazol-4-il)-, 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-, 4-(1-pirrolidin-1-il-etil)-, 4-(1-morfolin-4-il-etil)-, 4-(1-hidroxi-etil)-, 4-[1-(piperidin-4-il-amino)-etil]-, 4-[1-(N-piperidin-4-il-N-metilcarbonil-amino)-etil]-, 4-[1-(N-metil-N-piperidin-4-il-amino)-etil]-, 4-[1-(4-dimetil-amino-ciclohexil)-metil-amino]-etil]-, 4-[1-(4-amino-ciclohexil-amino)-etil]-, 4-[1-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[1-[4-(isopropil-metil-amino)-piperidin-1-il]-etil]-, 4-(1-dimetil-amino-etil)-, 4-[1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[1-(2-dimetil-amino-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-, 4-(1-tiomorfolin-4-il-etil)-, 4-(1-N-isobutil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-propil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-isopropil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclopropil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclohexilmetil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclopentil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclohexil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclopropilmetil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclopentilmetil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-bencil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-ciclobutil-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-pirrolidin-3-carbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-cis-4-amino-ciclohexanocarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-trans-4-amino-ciclohexanocarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-4-dimetil-amino-ciclohexanocarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-4-dimetil-amino-ciclopentanocarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-1-metil-pirrolidin-3-il-carbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(1-N-4-dimetil-amino-ciclohexanocarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-[1-(piperidin-3-il-amino)-etil]-, 4-(1-N-(2-aminoetil)-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-(2-dimetil-aminoetil)-N-metilcarbonil-aminoetil), 4-(1-N-(3-aminopropil)-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-(1-N-(3-dimetilaminopropil)-N-metilcarbonil-amino-etil)-, 4-[1-(N-etil-N-piperidin-4-il-amino)-etil]-, 4-[1-(3-amino-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-, 4-[1-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-, 4-[1-(3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-, [1-(4-dietil-amino-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[1-(3-oxo-morfolin-4-il)-etil]-, 4-[(4-dimetil-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-(N-metil-N-etil-amino-carbonil)-, 4-(N-ciclopropilmetil-N-metil-amino)-, 4-(2-oxo-azetidín-1-il)-, 4-(1-N-metilcarbonil-N-etil-amino-etil)-, 4-(morfolin-4-il-ciclohexilmetil)-amino]-, 4-(morfolin-4-il-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-dimetil-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-3-metil-, 4-[(4-dimetil-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-3-fluoro-, 4-[(4-dimetil-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-2-metoxi-, 4-[1-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-, 4-[1-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-etil]-, 4-[(4-dimetil-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-, 4-[(4-dimetil-amino-ciclohexilmetil)-etil-amino]-, 4-[2-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-1-metil-etil]-, 4-[2-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-, 4-imidazol-1-ilmetil-, 4-(N-trifluorometil-carbonil-N-metil-amino)-, 4-[1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-, 4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-piperazin-1-il-etil]-, 4-[1-(metilcarbonil-amino)-etil]-, 4-[1-(metoximetilcarbonil-amino)-etil]-, 4-[1-(dimetil-amino-metil-carbonil-amino)-etil]-, 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-, 4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)- o 4-(3-amino-5-etil-1H-pirazol-4-il)-, o

R² se selecciona de fenilo sustituido con:

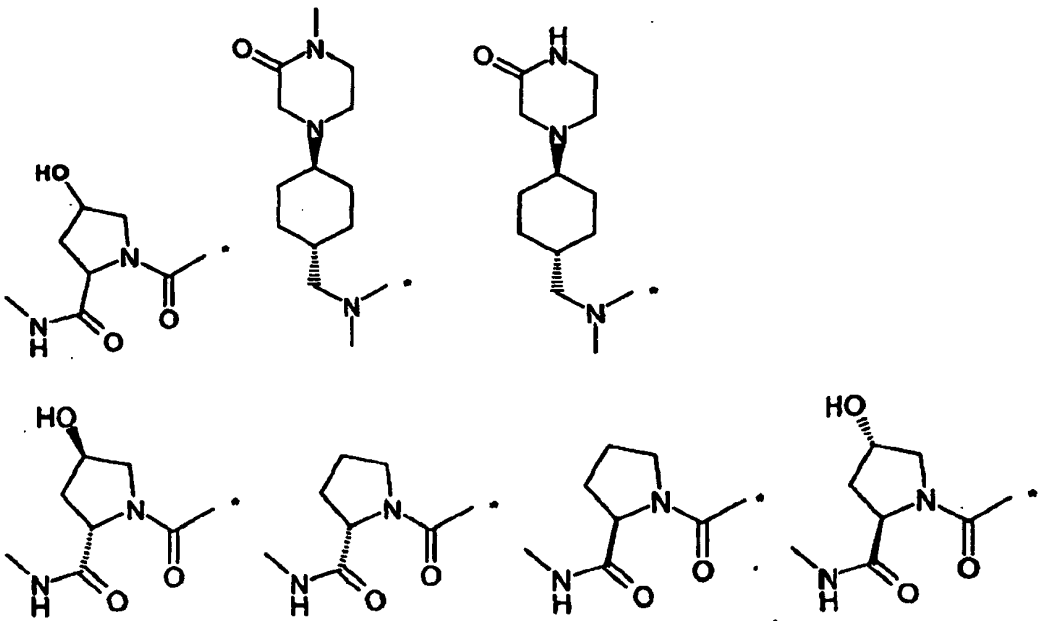
2-fluoro o 3-fluoro y sustituido en la posición para (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona) con:

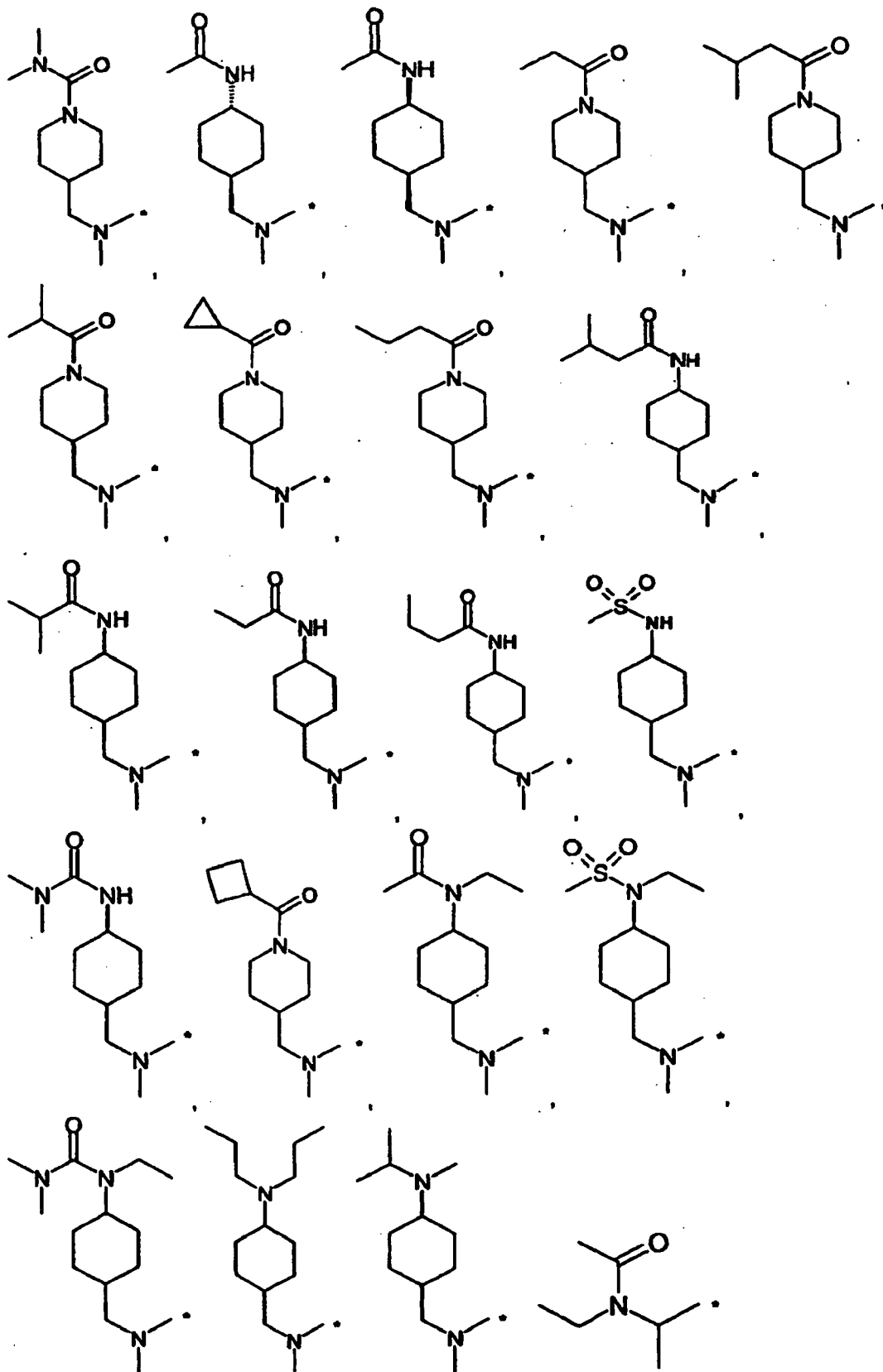


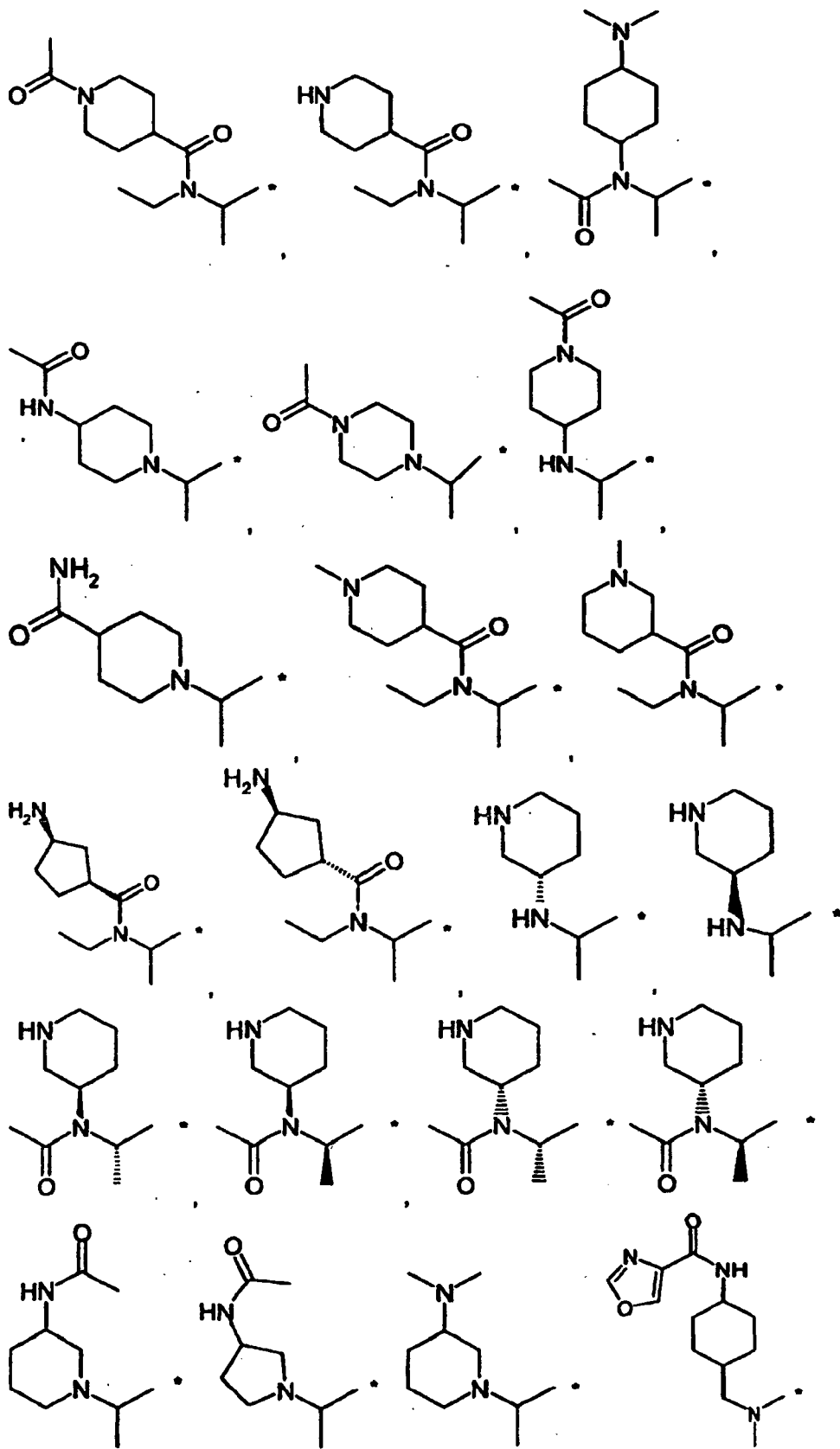
5 o R² se selecciona de fenilo sustituido en la posición orto (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona) con metoxilo y sustituido en la posición para (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona) con:

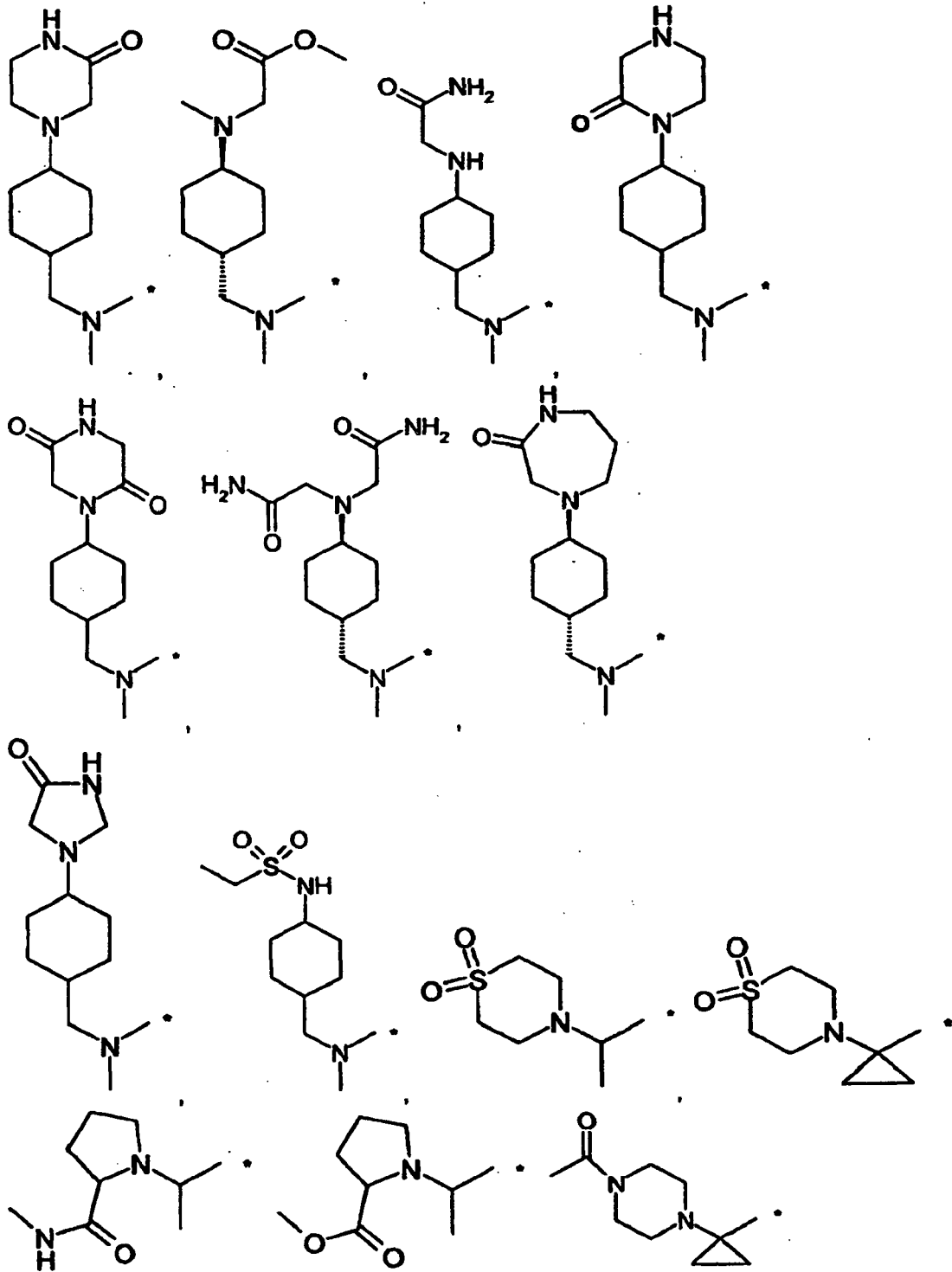


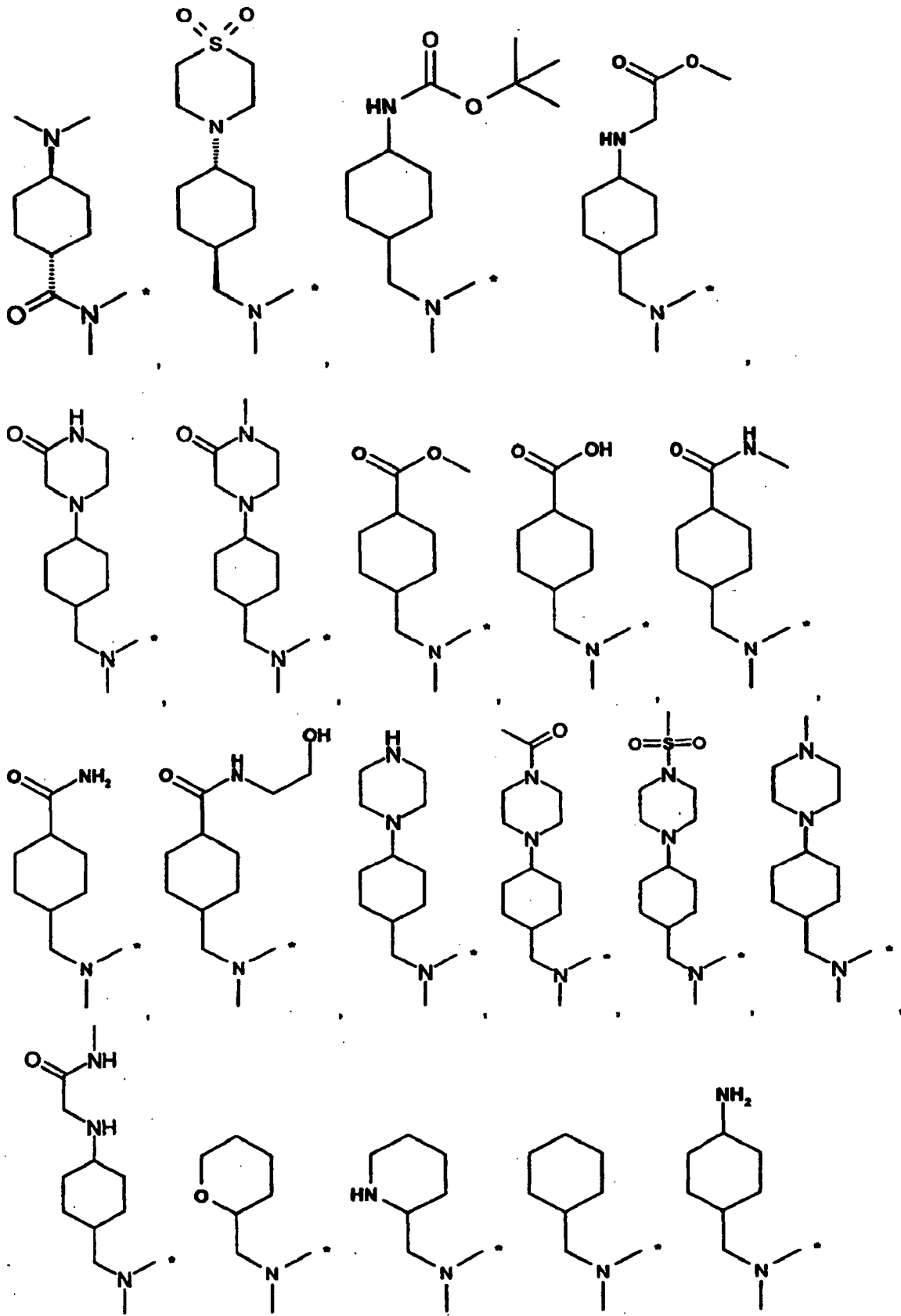
o R² es fenilo sustituido en la posición para (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona) con:

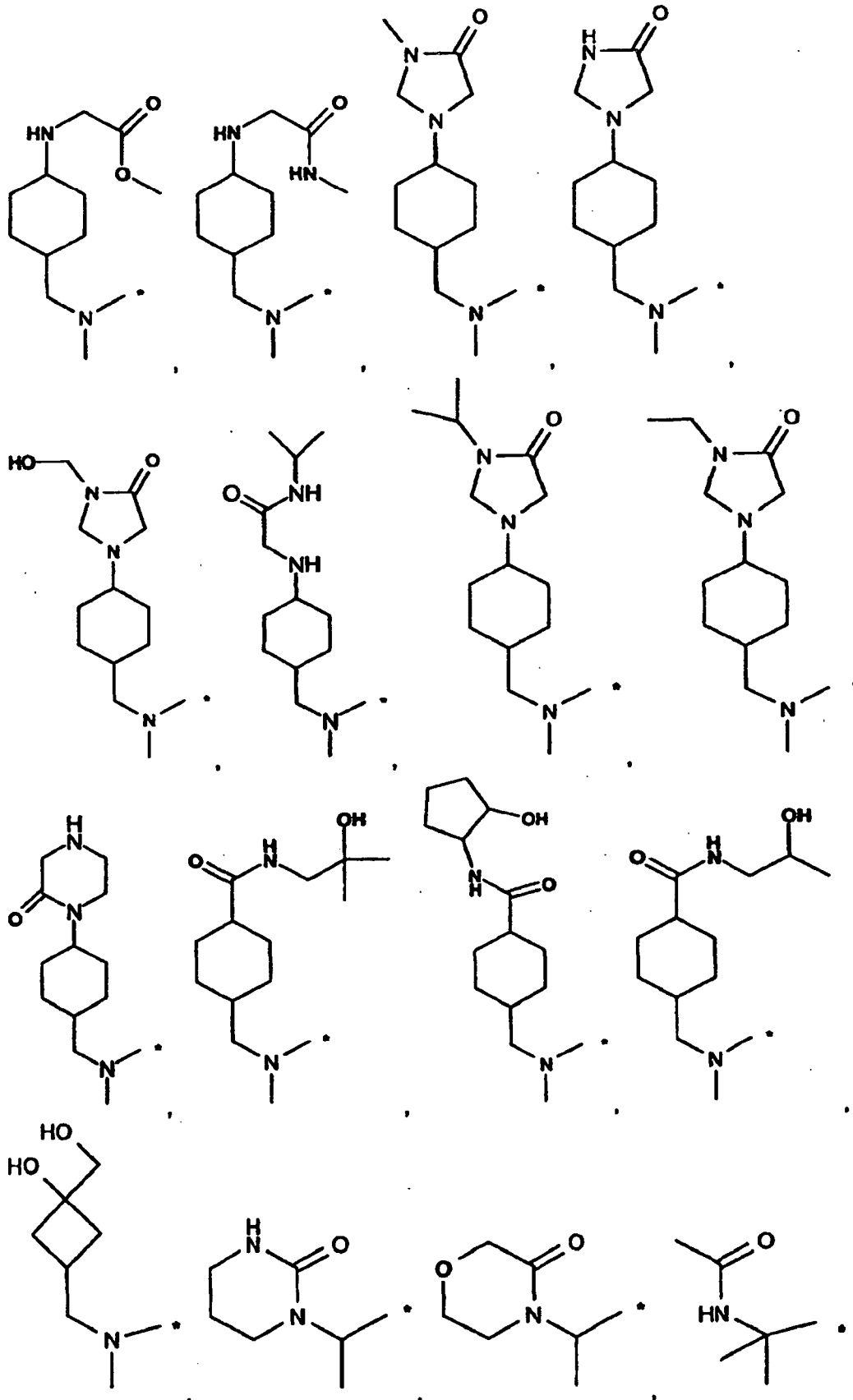


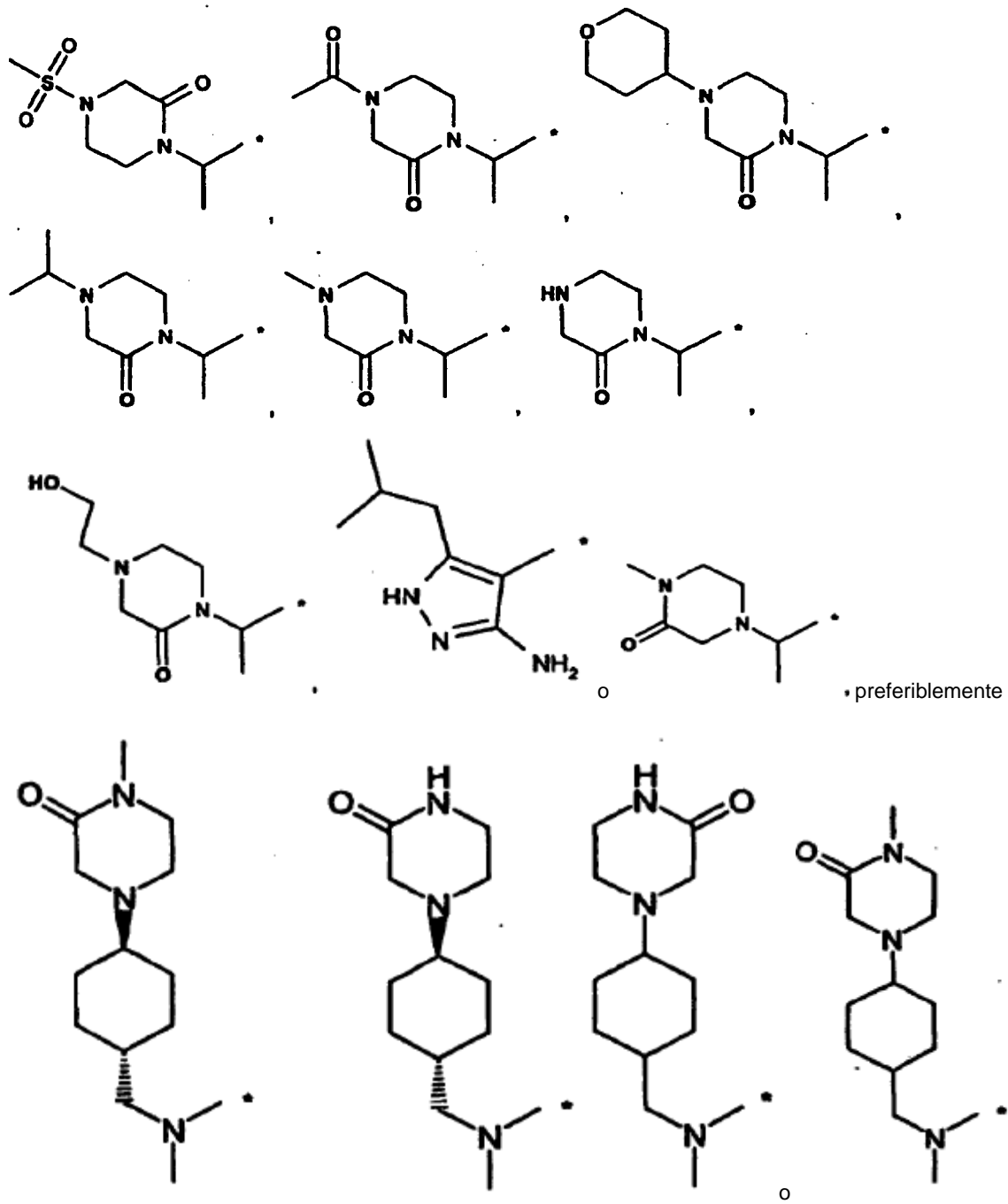




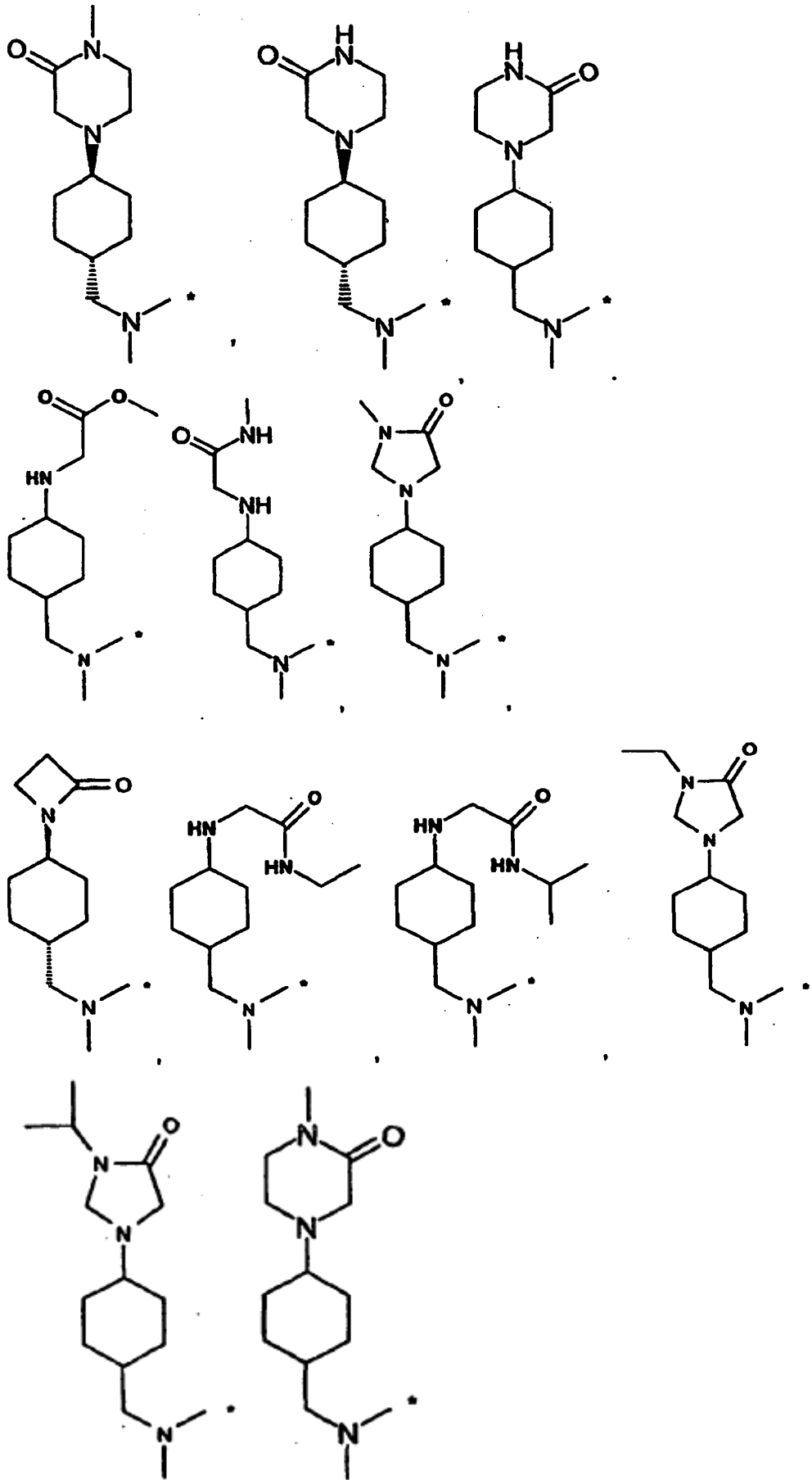




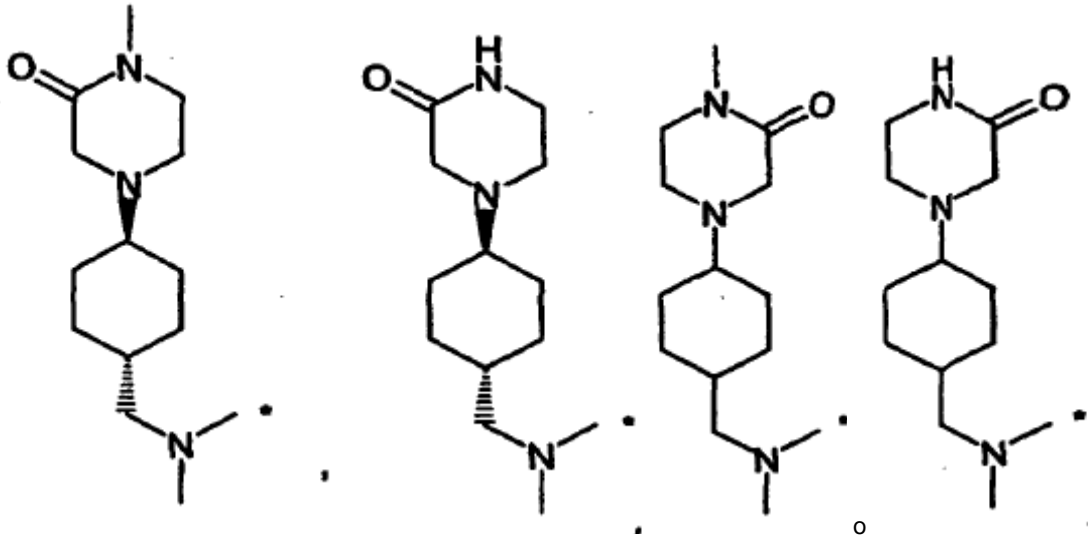




5 (A)ii o R² es 2-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido con: 5-[(4-dimetilaminociclohexilmetil)-metil-amino]-, 5-[(4-amino-ciclohexilmetil)amino]-,

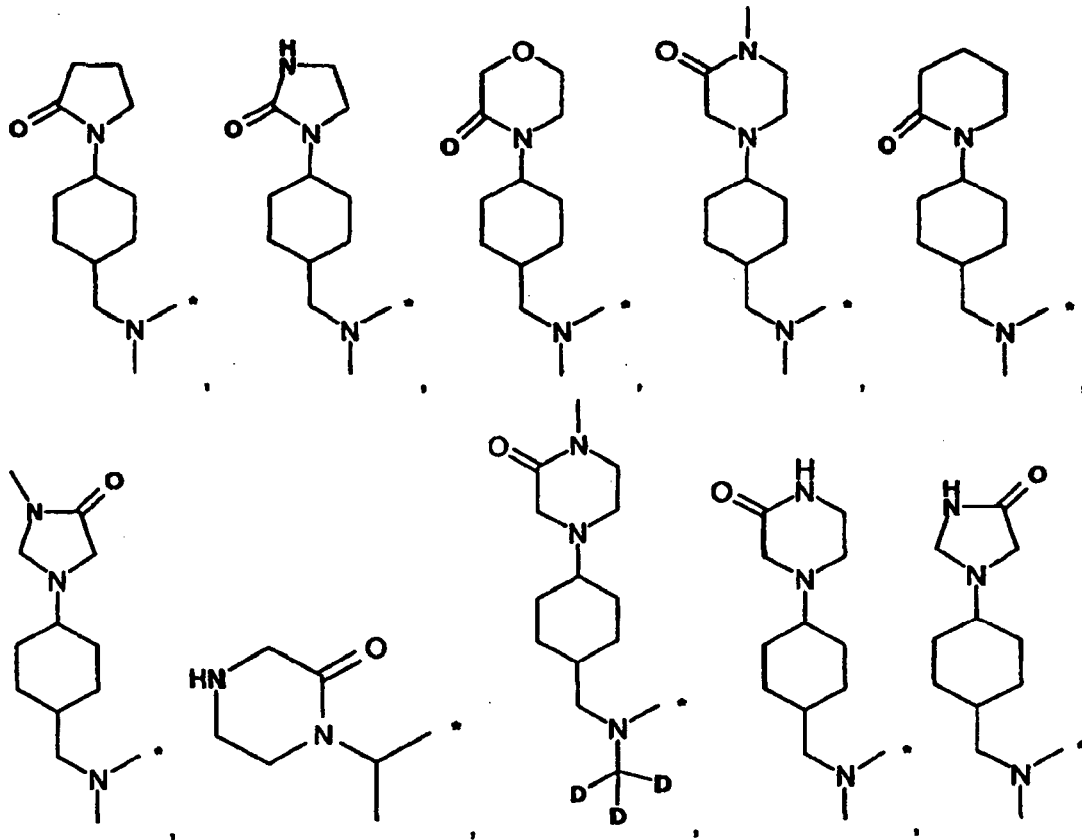


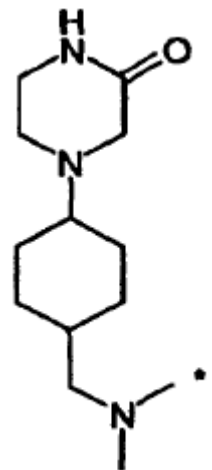
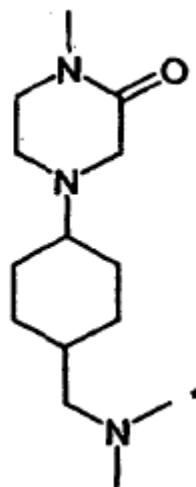
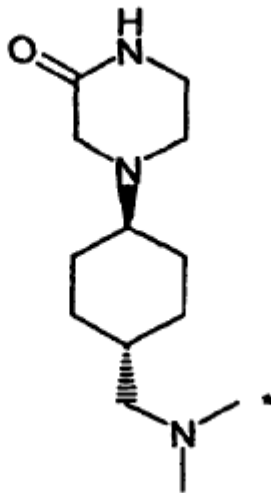
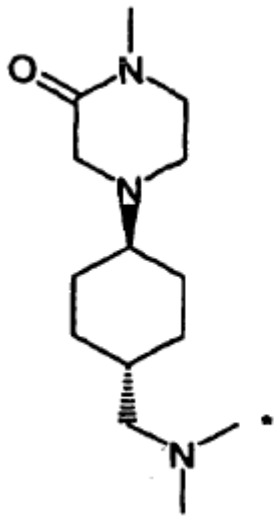
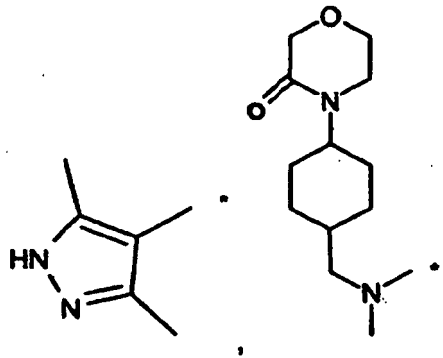
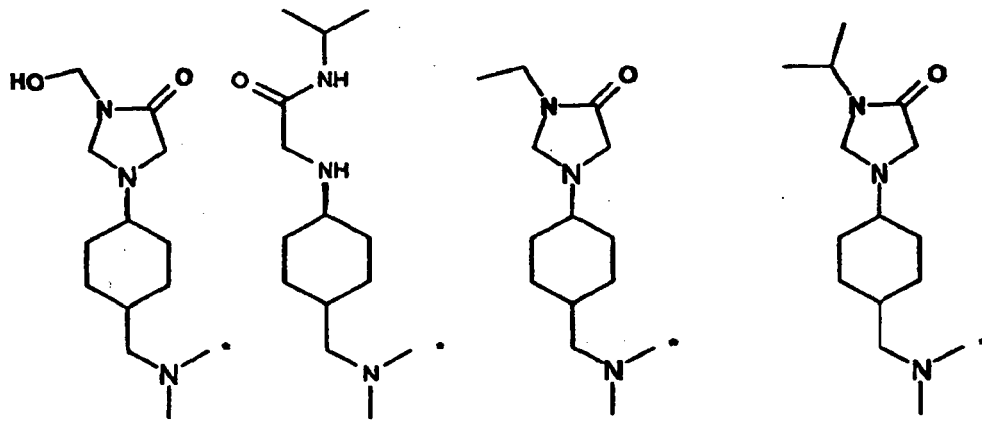
• preferibilmente



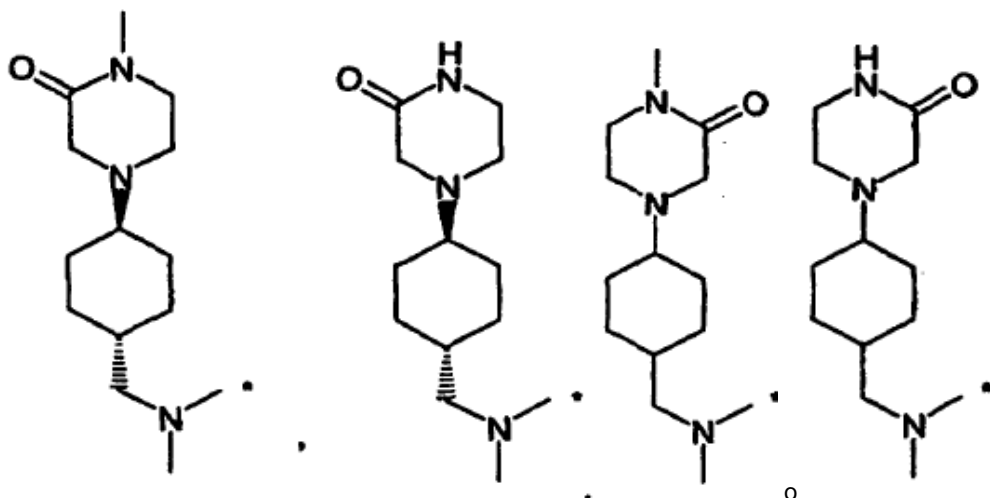
(A)iii o R² es 3-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido con: 6-[(4-dimetilaminociclohexilmetil)-metil-amino]- o 6-[(3-hidroxi-ciclobutilmetil)-metil-amino]-,

5 o R² es 3-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 6 con: 6-{metil-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexilmetil]-amino}-, 6-{metil-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-ciclohexilmetil]-amino}-,



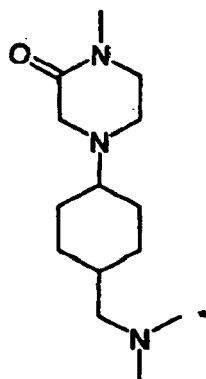


preferibilmente



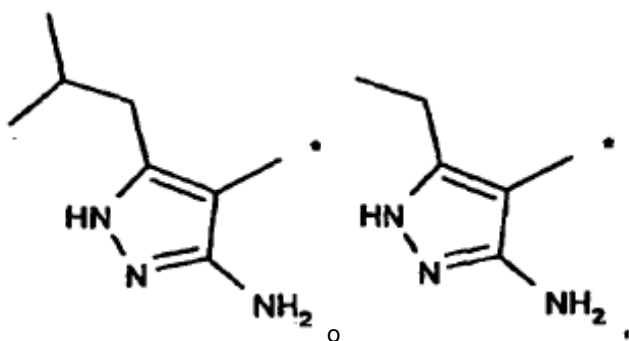
o R² es 3-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido con:

2 fluoro-6-



5 (B)i o R² es fenilo sustituido con:

4-metoxilo, 4-ciano, 3,4-dimetilo, 2,4-dimetilo, 4-metoxi-2-metil-, 2-cloro-4-metil-, 2,4-dimetoxi-, 3,4-dicloro-, 4-metil-, 3,4-dimetoxilo, 2-metoxi-4-metil-, 4-(1H-pirazol-4-il)-, 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-,



(B)ii o R² es 2-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido con 4-metilo,

10 (B)iii o R² es 3-piridilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido con 4-metilo,

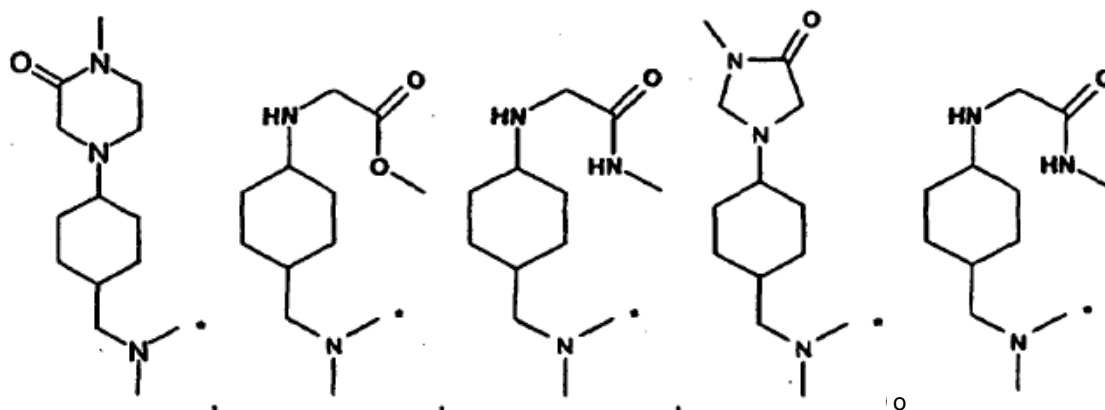
(C) o R² es fenilo sustituido con:

4-metil-2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-, 4-metil-2-hidroxicarbonilmetoxi-, 2-metoxi-5-metil-, 4-metil-2-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-, 4-metil-2-(tiazol-5-ilmetoxi)-, 4-metoxicarbonil-2-tetrazol-5-ilmetoxilo, 4-metoxicarbonil-2-metoxilo, 4-

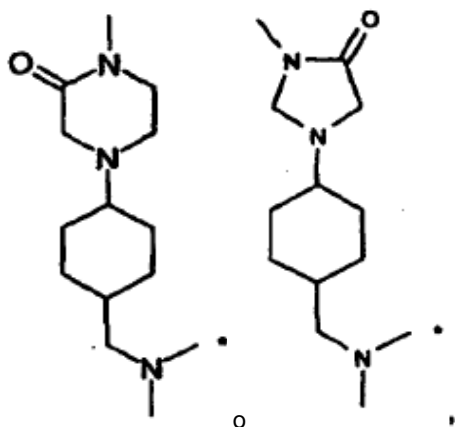
metoxicarbonil-2-tiazol-5-ilmetoxi)-, 4-metil-2-(2-morfolin-4-il-etoxilo), 2-(3-dimetilamino-propoxi)-4-metil-, 4-metil-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-, 4-metil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-, 2-metoxicarbonilmetoxi-5-cloro-, 2-hidroxicarbonilmetoxi-5-cloro-, 5-cloro-2-(2-dimetilamino-etoxi)-, 5-cloro-2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-, 5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-, 5-cloro-2-(3-dimetilamino-propoxi)-, 5-cloro-2-(3-hidroxi-propoxi)- o 5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-,

5 (D) o R² es heterociclo (unido en C) seleccionado de benzofuran-5-ilo y 1-metil-1H-indazol-5-ilo,

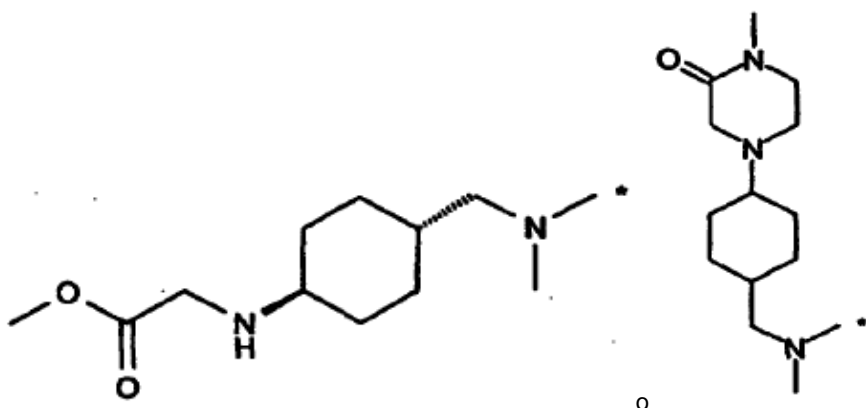
(E) o R² es pirazin-2-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 5 con:



(F) o R² es piridazin-3-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 6 con:

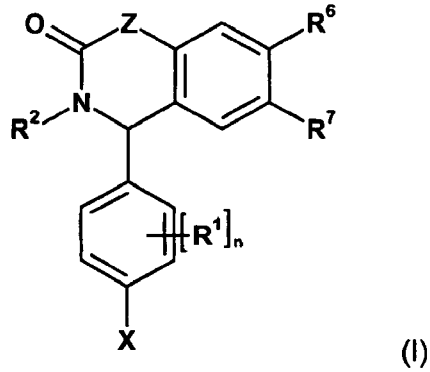


10 (G) o R² es pirimidin-2-ilo (con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona), sustituido en la posición 5 con:



REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

- 5 Z es CH₂ o N-R⁴;
 X es halógeno;
 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en
 H-
 alquil C₁-C₇-;
- 10 R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en
 H-
 R'O-
 (R')₂N-;
- R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- 15 R'O-
 (R')₂N-;
- cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en
 H-
 alquil C₁-C₇-
- 20 alquenil C₁-C₇-
 halo-alquil C₁-C₇-
 halo-alquenil C₁-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₂-
 heterociclil-
- 25 aril-

- hidroxi-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-
- amino-alquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- 5 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
- heterociclil-alquil C₁-C₇-
- aril-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- 10 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-
- amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
- 15 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- heterociclil-alquil C₁-C₇-carbonil-
- aril-alquil C₁-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-carbonil-
- 20 heterociclil-carbonil-
- aril-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 25 alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 30 heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-
- aril-carbonil-alquil C₁-C₇-

- carbonil-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-carbonil-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 5 N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-alquil C₁-C₇-
- heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-
- aril-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 10 alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- 15 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano;
- cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en
- halógeno-
- ciano-
- nitro-
- 20 alquil C₁-C₇-
- alquenil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-
- alcoxi C₁-C₇-
- 25 amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
- amino-carbonil-amino-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-amino-
- 30 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-amino-
- alquil C₁-C₇-carbonil-amino-

amino-carbonil-

N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

hidroxi-alquil C₁-C₇-

5 amino-alquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-;

10 n es de 0 a 2;

R² se selecciona de

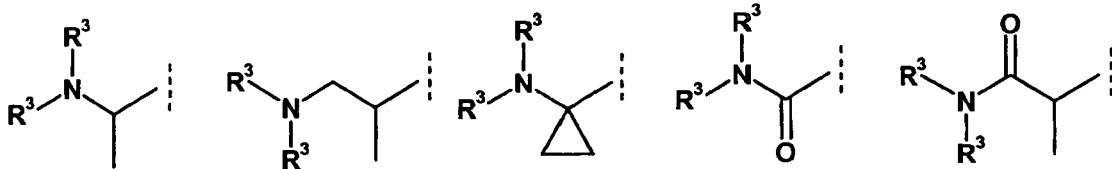
(A) fenilo, 2-piridilo y 3-piridilo

sustituidos en la posición para con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona, con

(R³)₂N-Y-

15 en el que Y está ausente (es un enlace) o

(R³)₂N-Y- se selecciona de



y en el que dicho fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

20 halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

25 alcoxi C₁-C₇- e

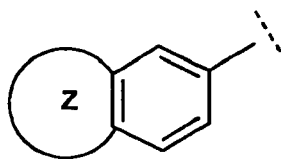
hidroxi-alquil C₁-C₇-;

o

(B) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona con un sustituyente seleccionado de

- ciano-
- halógeno-
- nitro-
- alquil C₁-C₇-
- 5 halo-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- 10 alcoxi C₁-C₇-
- heterociclil (unido en C)-
- en el que heterociclilo (unido en C) no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano;
- y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de
- 15 halógeno-
- ciano-
- alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-
- 20 alcoxi C₁-C₇-
- heterociclil (unido en C o unido en N)-alquil C₁-C₄-
- hidroxi-alquil C₁-C₇;
- o
- (C) fenilo,
- 25 sustituido en la posición orto con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona con
- R³O-
- y sustituido en la posición para o meta con un sustituyente seleccionado de metilo, cloro, alquil C₁-C₇-carbonil- o alcoxi C₁-C₇-carbonil-;
- (D) heterociclo (unido en C) seleccionado de



en el que Z es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, anillado con fenilo en la posición para y meta, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S,

que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

5 halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

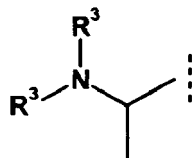
hidroxi-

10 alcoxi C₁-C₇-

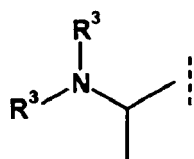
hidroxi-alquil C₁-C₇-;

(E) pirazin-2-ilo,

sustituido en la posición 5 con:

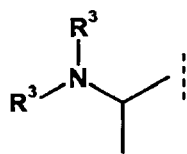


15 (F) piridazin-3-ilo, sustituido en la posición 6 con:



o

(G) pirimidin-2-ilo, sustituido en la posición 5 con:



20 en los que cada R³ se selecciona independientemente de

H-

alquil C₁-C₇-

- hidroxi-alquil C₁-C₇-
 cicloalquil C₃-C₁₂-
 alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-
 amino-alquil C₁-C₇-carbonilo
- 5 N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonilo
 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonilo
 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-
 (R⁵)₂N-alquil C₁-C₇-
 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
- 10 (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-
 R⁵O-alquil C₁-C₇-
 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 R⁵O-(alquil C₁-C₇)-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
- 15 R⁵O-(hidroxi-alquil C₁-C₇)-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 (R⁵)₂N-CO-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 alcoxicarbonil C₁-C₇-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 hidroxicarbonil-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 amino-carbonil-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
- 20 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
 (R⁵)₂N-carbonil-alquil C₁-C₇-
 R⁵O-carbonil-alquil C₁-C₇-
 aril-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-alquil C₁-C₇-
- 25 alquil C₁-C₇-carbonil-
 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-
 heterociclil-carbonil-
 aril-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- 30 cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-

aril-

en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de

halógeno-

5 alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-

cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

alquil C₁-C₇-sulfonil-

10 amino-sulfonil-

N-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-

amino-carbonil-

N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

15 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-

oxo=

o

20 dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de:

halógeno-

hidroxi-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

25 oxo=

hidroxi-

alcoxi C₁-C₇-

amino-

N-alquil C₁-C₇-amino-

30 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

hidroxi-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

- amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- 5 alquil C₁-C₇-sulfonil-
- heterociclíl-
- alquil C₁-C₇-carbonil-amino-
- alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-;
- y
- 10 cada R⁵ se selecciona independientemente de:
- H-
- alquil C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- 15 alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-sulfonil-
- 20 amino-sulfonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
- heterociclíl-carbonil-
- amino-carbonil-
- 25 N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- 30 alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-

hidroxi-cicloalquil C₃-C₁₂-

o

5 dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados de

alquil C₁-C₇-

oxo=,

alquil C₁-C₇-carbonilo,

alquil C₁-C₇-sulfonilo,

10 hidroxi-alquilo C₁-C₇;

con la condición de que si Z es CH₂, n es 0 ó 1, y cuando está presente, R¹ es orto-cloro, y R² se selecciona de

para-alquil C₁-C₃-fenil-

para-(halo-alquil C₁-C₃)-fenil-

para-alcoxi C₁-C₃-fenil-

15 para-halo-fenil-

para-nitro-fenil-

para-(alcoxi C₁-C₃-carbonil)-fenil-

para-(hidroxi-carbonil)-fenil-

20 en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales, seleccionándose independientemente dichos sustituyentes de halo y metilo,

entonces R⁶ y R⁷ no son ambos etoxilo o metoxilo,

arilo significa fenilo o naftilo,

y

25 heterociclilo significa un anillo o sistema de anillos insaturado, saturado, o parcialmente saturado que comprende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de anillo, y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que el N y S también pueden estar opcionalmente oxidados, y en el que, a menos que se mencione lo contrario, el grupo heterocíclico puede unirse en un heteroátomo o un átomo de carbono.

2. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que

Z es CH₂ o N-R⁴;

30 X es halógeno;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en

H-

alquil C₁-C₇;

R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H-

R'O-

(R')₂N-;

R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en

5 R'O-

(R')₂N-;

R' se selecciona del grupo que consiste en

H-

alquil C₁-C₇-

10 alquenil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

halo-alquenil C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₂-

heterociclil-

15 aril-

hidroxi-alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-

amino-alquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

20 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-

heterociclil-alquil C₁-C₇-

aril-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-

25 halo-alquil C₁-C₇-carbonil-

hidroxi-alquil C₁-C₇-carbonil-

alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-

amino-alquil C₁-C₇-carbonil-

N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-

30 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-

cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

- heterociclil-alquil C₁-C₇-carbonil-
- aril-alquil C₁-C₇-carbonil-
- cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-carbonil-
- heterociclil-carbonil-
- 5 aril-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 10 amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-alquil C₁-C₇-
- heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 15 aril-carbonil-alquil C₁-C₇-
- carbonil-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-carbonil-alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 20 N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-alquil C₁-C₇-
- heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₇-
- aril-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 25 alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-
- 30 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano;
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en

halógeno-

ciano-

nitro-

alquil C₁-C₇-

5 alquenil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₇-

amino-

10 N-alquil C₁-C₇-amino-

N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-

hidroxi-alquil C₁-C₇-

amino-alquil C₁-C₇-

N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

15 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-;

n es de 0 a 2;

R² se selecciona de

20 (A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

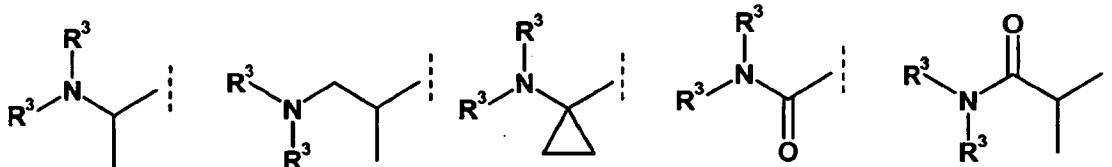
sustituidos en la posición para con

(R³)₂N-Y-

en el que Y está ausente (es un enlace) o

(R³)₂N-Y- se selecciona de

25



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

- alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-
- alcoxi C₁-C₇-
- 5 hidroxi-alquil C₁-C₇;
- o
- (B) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo
- sustituidos en la posición para con un sustituyente seleccionado de
- ciano-
- 10 halógeno-
- nitro-
- alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇-
- 15 hidroxi-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-
- heterociclil (unido en C)-
- 20 en el que heterociclilo (unido en C) no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, amino, nitro o ciano;
- y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de
- halógeno-
- ciano-
- 25 alquil C₁-C₇-
- halo-alquil C₁-C₇-
- hidroxi-
- alcoxi C₁-C₇-
- hidroxi-alquil C₁-C₇;
- 30 o
- (C) fenilo,

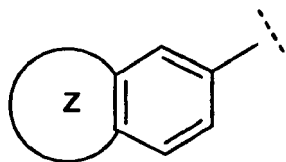
sustituido en la posición orto con

R³O-

y sustituido en la posición para o meta con un sustituyente seleccionado de metilo o cloro;

o

- 5 (D) heterociclo (unido en C) seleccionado de



en el que Z es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, anillado con fenilo en la posición para y meta, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S,

que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

- 10 halógeno-

ciano-

alquil C₁-C₇-

halo-alquil C₁-C₇-

hidroxi-

- 15 alcoxi C₁-C₇-

hidroxi-alquil C₁-C₇-;

en los que R³ se selecciona independientemente de

H-

alquil C₁-C₇-

- 20 cicloalquil C₃-C₁₂-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-

(R⁵)₂N-alquil C₁-C₇-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-

(R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

- 25 R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-

R⁵O-alquil C₁-C₇-

R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-

R⁵O-cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-

(R⁵)₂N-carbonil-alquil C₁-C₇-

- R⁵O-carbonil-alquil C₁-C₇-
 aril-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-alquil C₁-C₇-
 alquil C₁-C₇-carbonil-
- 5 heterociclil-carbonil-
 aril-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₁₂-alquil C₁-C₇-
 heterociclil-
- 10 aril-
 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de
 halógeno-
 alquil C₁-C₇-
- 15 halo-alquil C₁-C₇-
 alquil C₁-C₇-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
 alquil C₁-C₇-sulfonil-
 amino-sulfonil-
- 20 N-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
 amino-carbonil-
 N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
 N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- 25 oxo=
 o
 dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de:
- 30 halógeno-
 alquil C₁-C₇-
 halo-alquil C₁-C₇-

- oxo=
- hidroxi-
- alcoxi C₁-C₇-
- amino-
- 5 N-alquil C₁-C₇-amino-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-
- hidroxi-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-
- amino-carbonil-
- 10 N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-
- alquil C₁-C₇-carbonil-amino-
- alquil C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-;
- 15 y
- R⁵ se selecciona independientemente de:
- H-
- alquil C₁-C₇-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquil C₁-C₇-
- 20 amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-alquil C₁-C₇-
- alquil C₁-C₇-sulfonil-
- amino-sulfonil-
- 25 N-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-sulfonil-
- amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₇-amino-carbonil-
- 30 cicloalquil C₃-C₁₂-carbonil-
- alcoxi C₁-C₇-carbonil-amino-alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-N-alquil C₁-C₇-amino-alquil C₁-C₇-

alcoxi C₁-C₇-carbonil-

o

- 5 dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3-9 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de

alquil C₁-C₇-

oxo=;

con la condición de que si Z es CH₂, n es 0 y R² se selecciona de

- 10 para-alquil C₁-C₃-fenil-

para-(halo-alquil C₁-C₃)-fenil-

para-alcoxi C₁-C₃-fenil-

para-halo-fenil-

para-nitro-fenil-

- 15 para-(alcoxi C₁-C₃-carbonil)-fenil-

para-(hidroxi-carbonil)-fenil-

en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes adicionales,

entonces R⁶ y R⁷ no son ambos etoxilo o metoxilo.

- 20 3. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 ó 2, en el que Z es CH₂.

4. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que X es cloro.

5. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada R¹ se selecciona independientemente de

- 25 H-

alquil C₁-C₆-

heterociclil-alquil C₁-C₄-

amino-alquil C₁-C₄-

N-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-

- 30 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-

heterociclil-carbonil-alquil C₁-C₄-

hidroxi-alquil C₁-C₄-

amino-carbonil-alquil C₁-C₄-

- N-alkil C₁-C₄-amino-carbonil-alkil C₁-C₄-
 N,N-di-alkil C₁-C₄-amino-carbonil-alkil C₁-C₄-
 d₃ metoxilo,
 cicloalquil C₃-C₇-alkil C₁-C₄-
- 5 cicloalquil C₃-C₇-
 aril-alkil C₁-C₄-
 alcoxi C₁-C₄-alkil C₁-C₄-
 alquenil C₁-C₆-
 halo-alkil C₁-C₄-
- 10 halo-alquenil C₁-C₄-
 alkil C₁-C₄-carbonil-
 alkil C₁-C₄-carbonil-amino-alkil C₁-C₄-
 aril-alkil C₁-C₄-
 heterociclil- y
- 15 aril-
 en los que dicho cicloalquilo C₃-C₇ (incluyendo el sustituyente cicloalquilo C₃-C₇ dentro de cicloalquil C₃-C₇-alkil C₁-C₄-), está opcionalmente sustituido con hidroxilo o metilo, y en los que arilo (incluyendo dentro de aril-alkil C₁-C₄-), y heterociclilo (incluyendo dentro de heterociclil-alkil C₁-C₄- y heterociclil-carbonil-alkil C₁-C₄-), está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes alkilo C₁-C₄.
- 20 6. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que
 R' se selecciona del grupo que consiste en
 H-
 alkil C₁-C₄-
- 25 alquenil C₁-C₄-
 halo-alkil C₁-C₄-
 cicloalquil C₃-C₁₂-
 cicloalquil C₃-C₁₂-alkil C₁-C₂-
- 30 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de alkilo C₁-C₄, halo-alkilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro o ciano.
7. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 6, en el que
 R⁶ se selecciona de
 R'O-

y

R⁷ se selecciona de

R'O-.

5 8. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² se selecciona de:

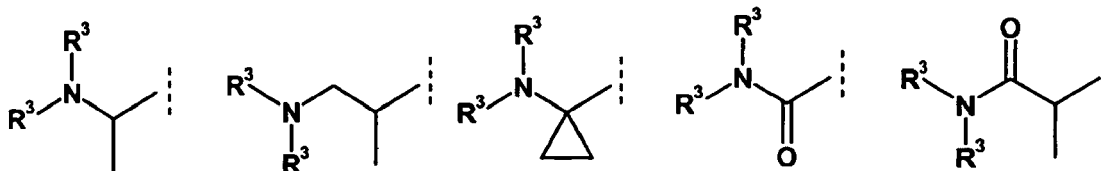
(A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona con

(R³)₂N-Y-

en el que Y está ausente (es un enlace) o

10 (R³)₂N-Y- se selecciona de



y en los que dicho fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo están opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

15 ciano-

alquil C₁-C₄-

halo-alquil C₁-C₄-

hidroxi-

alcoxi C₁-C₄-

20 hidroxi-alquil C₁-C₄-.

9. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 8, en el que R² se selecciona de:

(A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo,

sustituidos en la posición para con respecto a la isoquinolinona o quinazolinona con

25 (R³)₂N-Y-, en el que Y está ausente (es un enlace), y

en los que el fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo no están adicionalmente sustituidos.

10. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que cada R³ se selecciona independientemente de:

alquil C₁-C₄-

30 cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-

- heterociclil-alquil C₁-C₄-
- aril-alquil C₁-C₄-
- (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-
- (R⁵)₂N-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- 5 (R⁵)₂N-CO-cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₄-
- aril-
- heterociclil-
- cicloalquil C₃-C₇-
- 10 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₇ no están sustituidos o están sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de
- halógeno-
- alquil C₁-C₄-
- halo-alquil C₁-C₄-
- alquil C₁-C₄-carbonil-
- 15 cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
- alquil C₁-C₄-sulfonil-
- amino-sulfonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-sulfonil-
- 20 amino-carbonil-
- N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil- y
- oxo=.
- 25 11. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que R² se selecciona de (A) fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo, sustituidos en la posición para con (R³)₂N-Y-, en el que Y está ausente, y en el que un R³ es alquil C₁-C₄-, y el otro R³ es (R⁵)₂N-ciclohexil-alquil C₁-C₂-, y en el que los dos R⁵, junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo N adicional y/o que contiene opcionalmente un átomo de O y/o un átomo de S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de
- 30 alquil C₁-C₄-,
- oxo=,
- alquil C₁-C₄-carbonilo,
- alquil C₁-C₄-sulfonilo, e
- hidroxi-alquilo C₁-C₄.

12. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que cuando están presentes dos sustituyentes R^3 , y no se unen para formar un anillo, al menos un sustituyente R^3 es alquil C_1-C_4 .

13. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6 ó 7, en el que R^2 se selecciona de

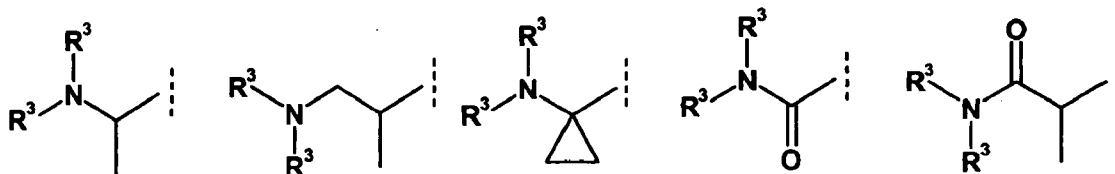
fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo

sustituidos en la posición para con

$(R^3)_2N-Y-$

en el que Y está ausente (es un enlace) o

10 $(R^3)_2N-Y-$ se selecciona de



y opcionalmente sustituidos con 1-2 sustituyentes adicionales seleccionados de

halógeno-

ciano-

15 alquil C_1-C_7 -

halo-alquil C_1-C_7 -

hidroxi-

alcoxi C_1-C_7 -

hidroxi-alquilo C_1-C_7 ,

20 en los que

R^3 se selecciona independientemente de

H-

alquil C_1-C_4 -

cicloalquil C_3-C_{12} -

25 $(R^5)_2N$ -cicloalquil C_3-C_7 -

$(R^5)_2N$ -alquil C_1-C_7 -

$(R^5)_2N$ -cicloalquil C_3-C_7 -alquil C_1-C_2 -

$(R^5)_2N$ -cicloalquil C_3-C_7 -carbonil-

aril-alquil C_1-C_2 -

- heterociclil-alquil C₁-C₂-
 alquil C₁-C₄-carbonil-
 heterociclil-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₇-alquil C₁-C₂-
- 5 heterociclil-
 en los que arilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃-C₁₂ no están sustituidos o están sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados de
 halo-
 alquil C₁-C₄-
- 10 halo-alquil C₁-C₄-
 alquil C₁-C₄-carbonil-
 cicloalquil C₃-C₇-carbonil-
 alquil C₁-C₄-sulfonil-
 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
- 15 oxo=
 o
 dos R³, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de:
- 20 alquil C₁-C₄-
 oxo=
 hidroxil-
 amino-
 N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-
- 25 hidroxil-carbonil-
 alcoxi C₁-C₄-carbonil-
 amino-carbonil-
 N-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-
 alquil C₁-C₄-carbonil-
- 30 alquil C₁-C₄-carbonil-amino-;
 y
 R⁵ se selecciona independientemente de:

H-

alquil C₁-C₄-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquil C₁-C₂-

amino-carbonil-alquil C₁-C₂-

5 alquil C₁-C₄-sulfonil-

N,N-di-alquil C₁-C₄-amino-carbonil-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-amino-alquil C₁-C₂-

alcoxi C₁-C₄-carbonil-

o

10 dos R⁵, junto con el N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, no estando dicho anillo heterocíclico sustituido o estando sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de:

alquil C₁-C₄-

oxo=.

15 14. Compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, seleccionado de:

7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

1-(3,4-difluoro-fenil)-6,7-dietoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

20 4-[1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzonitrilo

1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-(5-metil-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

2-benzofuran-5-il-1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-(6-metil-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

25 1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-dimetil-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dimetil-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(2-metoxi-5-metil-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

30 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

7-((R)-sec-butoxi)-2-(2-cloro-4-metil-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-p-tolil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 5 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-bromo-fenil)-7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-2-metil-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-3-nitro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(3-amino-4-cloro-fenil)-7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-2-metil-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 {2-[7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-fenil}-urea
- 1-{2-[7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-fenil}-3-metil-urea
- N-{2-[7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-fenil}-acetamida
- 20 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-2-dimetilamino-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-[7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-benzamida
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-2-hidroximetil-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(2-aminometil-4-cloro-fenil)-7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- N-{2-[7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-bencil}-acetamida
- 25 N-{5-cloro-2-[6,7-dietoxi-2-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenil}-acetamida
- 1-{2-[7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-fenil}-3-etil-urea
- N-{2-[7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-fenil}-propionamida
- 30 7-((R)-sec-butoxi)-1-[4-cloro-2-(etil-metil-amino)-fenil]-2-(4-dimetilaminofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-[7-((R)-sec-butoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-5-cloro-N-metil-benzamida

- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-2-metilaminometil-fenil)-2-(4-dimetilaminofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-[4-metil-2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- ácido {2-[1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-5-metil-fenoxi}-acético
- 5 1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-[4-metil-2-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-[4-metil-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-[2-(3-dimetilamino-propoxi)-4-metil-fenil]-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-[4-metil-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-2-[4-metil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 éster metílico del ácido {4-cloro-2-[1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenoxi}-acético
- ácido {4-cloro-2-[1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenoxi}-acético
- 2-[5-cloro-2-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-[5-cloro-2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-[5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 2-[5-cloro-2-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-[5-cloro-2-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6,7-dietoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 6-((R)-sec-butoxi)-4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
- 4-(4-cloro-fenil)-6,7-dimetoxi-3-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
- 20 6-((R)-sec-butoxi)-4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
- 4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
- 6-((R)-sec-butoxi)-4-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-3-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
- 4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-6,7-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
- 4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-1-etil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
- 25 4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-1-isopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
- 6-((R)-sec-butoxi)-4-(4-cloro-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-1-etil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 6-(2-amino-etoxi)-1-(4-cloro-fenil)-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-etoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-7-propoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-6-(2-dimetilamino-etoxi)-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-6-(2-hidroxi-etoxi)-7-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 5 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-(3-dimetilamino-propoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-isobutoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-isopropoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-6-propoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-(3-hidroxi-propoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 2-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-iloxi]-N,N-dimetil-acetamida
 2-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-iloxi]-N-metil-acetamida
 1-(4-cloro-fenil)-7-isobutoxi-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-sec-butoxi-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropilmetoxi-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclopentiloxi-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-((S)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-7-(3-hidroxi-propoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 20 1-(4-cloro-fenil)-7-(3-dimetilamino-propoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-7-(1-etil-propoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-(3-amino-propoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-7-(1-metil-butoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 1-(4-cloro-fenil)-7-(1,2-dimetil-propoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-(3-amino-1-metil-propoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclohexiloxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-benciloxi-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclohexilmetoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclobutilmetoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-etoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-isobutoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-propoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclopentilmetoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-(1-etil-propoxi)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 5 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclopentiloxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclopropilmetoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(1-metil-butoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-((R)-2-metoxi-1-metil-etoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-(1,3-dimetil-but-3-eniloxi)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(1-metil-but-3-eniloxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6,7-dimetoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((S)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(piridin-4-ilmetoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- N-{1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}-propionamida
- 1-(4-cloro-fenil)-7-(isopropil-propil-amino)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-[(2-dimetilamino-etil)-isopropil-amino]-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 20 N-[2-((1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-isopropil-amino)-etil]-acetamida
- 1-(4-cloro-fenil)-7-isobutilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-(ciclopentilmetil-amino)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-(1-etil-propilamino)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 1-(4-clorofenil)-7-ciclohexilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-sec-butilamino-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclobutilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-ciclopentilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-7-propilamino-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 1-(4-cloro-fenil)-7-etilamino-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-bencilamino-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-(ciclopropilmetil-amino)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- 1-(4-cloro-fenil)-7-(ciclohexilmetil-amino)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 N-{1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}-acetamida
 N-{1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}-isobutiramida
 5 N-{1-(4-clorofenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}-N-isopropil-acetamida
 N-{1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}-N-isopropil-propionamida
 1-(4-cloro-fenil)-7-(isopropil-metil-amino)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 1-(4-cloro-fenil)-7-(etil-isopropil-amino)-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 10 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-pirazol-1-il-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 N-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-acetamida
 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-azetidín-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 15 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-etil-N-metil-benzamida
 metilamida del ácido (2S,4R)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoil}-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico
 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 20 4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-metil-benzamida
 4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N,N-dietil-benzamida
 4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N,N-dimetilbenzamida
 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
 4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzamida
 25 4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-metil-N-piridin-4-il-benzamida
 4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-piridin-4-ilbenzamida
 4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-piridin-3-ilbenzamida
 metilamida del ácido (S)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoil}-pirrolidin-2-carboxílico
 30 metilamida del ácido (R)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoil}-pirrolidin-2-carboxílico
 metilamida del ácido (2R,4S)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzoil}-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico
 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-hidroximetil-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- N-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-N-metil-acetamida
- N-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-N-ciclopentilmetil-acetamida
- 5 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piperidin-3-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-{4-[(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 dimetilamida del ácido 4-[[4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino]-metil-piperidin-1-carboxílico
- 2-{4-[(trans-4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 20 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-etilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{4-(etil-metil-amino)-trans-ciclohexilmetil}-metil-amino)-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dietilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopentilmetil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(isopropil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopentil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclohexil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-2-[4-(sec-butil-metil-amino)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopropilmetil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclohexilmetil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(isobutil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-[4-(bencil-metil-amino)-fenil]-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(etil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-etilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 35 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dipropilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclobutil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(2-fluoro-bencil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(2,3-difluoro-bencil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 5 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(3-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(3-fluoro-bencil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piridin-3-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(4-fluoro-bencil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(3,4-difluoro-bencil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopropilmetil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(etil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-4-ilmetil-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 20 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-pirimidin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-tiofen-3-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(furan-3-ilmetil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(4-propilamino-trans-ciclohexilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- N-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-acetamida
- 35 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(4-dimetilamino-trans-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-{4-[(trans-4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- N-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-

- trans-ciclohexil]-acetamida
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(4-dimetilamino-trans-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 5 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[metil-(1-propionil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-{metil-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-4-ilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(1-isobutiril-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-2-{4-[(1-butiril-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 N-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-3-metil-butiramida
- N-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-isobutiramida
- N-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-propionamida
- 20 N-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-butiramida
- N-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-metanosulfonamida
- 25 3-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-1,1-dimetil-urea
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- N-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-N-etil-acetamida
- 30 N-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-N-etil-metanosulfonamida
- 1-{4-[(4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-1-etil-3,3-dimetil-urea
- 35 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dipropilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{[trans-4-(isobutil-metil-amino)-ciclohexilmetil]-metil-amino}-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{[trans-4-(isopropil-metil-amino)-ciclohexilmetil]-metil-amino}-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 40 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(1-morfolin-4-il-etil)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-etil-acetamida
- (1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etil-amida del ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico
- 5 (1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etil-amida del ácido piperidin-4-carboxílico
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[1-(piperidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-piperidin-4-il-acetamida
- 10 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[1-(metil-piperidin-4-il-amino)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{1-[(cis-4-dimetilamino-ciclohexil)-metil-amino]-etil}-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-(cis-4-dimetilamino-ciclohexil)-acetamida
- 2-{4-[1-(trans-4-amino-ciclohexilamino)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 20 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{1-[4-(isopropil-metil-amino)-piperidin-1-il]-etil}-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- N-[1-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-piperidin-4-il]-acetamida
- 2-{4-[1-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-dimetilamino-etil)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(2-dimetilamino-etilamino)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 2-{4-[1-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 35 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- amida del ácido 1-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-piperidin-4-carboxílico
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 40 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-

3-ona

7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(1-tiomorfolin-4-il-etil)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-isobutil-acetamida

5 N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-propil-acetamida

N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-isopropil-acetamida

10 N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-ciclopropil-acetamida

N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-ciclohexilmetil-acetamida

N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-ciclopentil-acetamida

15 N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-ciclohexil-acetamida

N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-ciclopropilmetil-acetamida

20 N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-ciclopentilmetil-acetamida

N-bencil-N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-acetamida

N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-ciclobutil-acetamida

25 (1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico

(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido 1-metil-piperidin-3-carboxílico

30 (1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico

(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido (1R,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico

(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido pirrolidin-3-carboxílico

35 (1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido cis-4-amino-ciclohexanocarboxílico

(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido trans-4-amino-ciclohexanocarboxílico

40 (1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido trans-4-dimetilamino-ciclohexano-carboxílico

(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido

- (1R,3R)-3-dimetilamino-ciclopentanocarboxílico
- (1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido 1-metil-pirrolidin-3-carboxílico
- 5 (1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-etilamida del ácido cis-4-dimetilamino-ciclohexanocarboxílico
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[1-((S)-piperidin-3-ilamino)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[1-((R)-piperidin-3-ilamino)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 N-((S)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-(R)-piperidin-3-il-acetamida
- N-((R)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-(R)-piperidin-3-il-acetamida
- 15 N-((S)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-(S)-piperidin-3-il-acetamida
- N-((R)-1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-(S)-piperidin-3-il-acetamida
- N-(2-amino-etil)-N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-acetamida
- 20 N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida
- N-(3-amino-propil)-N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-acetamida
- 25 N-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(etil-piperidin-4-il-amino)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-{4-[1-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 2-{4-[1-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-clorofenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-{4-[1-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 35 N-[(S)-1-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-piperidin-3-il]-acetamida
- N-[(R)-1-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-pirrolidin-3-il]-acetamida
- N-[(S)-1-(1-{4-[7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-pirrolidin-3-il]-acetamida
- 40 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((S)-3-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 5 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(4-dietilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-{4-[1-(3-oxo-morfolin-4-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 (R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-7-((S)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 (R)-7-((S)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 4-[(S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-etil-N-metil-benzamida
- 4-[(R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-etil-N-metil-benzamida
- 20 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (R)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopropilmetil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 (R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclopropilmetil-metil-amino)-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-azetidín-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-azetidín-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (R)-1-(4-cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-[4-(metil-piridin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 35 N-((S)-1-[4-[(S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-etil)-N-etil-acetamida
- N-((R)-1-[4-[(S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-etil)-N-etil-acetamida

- N-((S)-1-(4-((R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-etil-acetamida
- N-((R)-1-(4-((R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-etil)-N-etil-acetamida
- 5 N-{4-[(4-[(S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-propionamida
- N-{4-[(4-[(R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-propionamida
- 10 (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(S)-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(R)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(S)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 (R)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(R)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-etil-amino]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 20 N-{4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-metanosulfonamida
- {4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-amida del ácido oxazol-4-carboxílico
- 25 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- éster metílico del ácido ((4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-metil-amino)-acético
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[metil-(trans-4-morfolin-4-il-ciclohexilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 1-{4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-piperazin-2,5-diona
- 2-((carbamoilmetil-{4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil)-amino)-acetamida
- 35 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{5-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-piridin-2-il}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 40 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-3-metil-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{6-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-piridin-3-il}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-3-fluoro-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 5 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-2-metoxi-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- {4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico
- 10 N-{4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-propionamida
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[metil-(trans-4-pirrolidin-1-il-ciclohexilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[metil-(trans-4-piperidin-1-il-ciclohexilmetil)-amino]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(S)-1-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-etil]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-2-(4-[(S)-1-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 20 metilamida del ácido (R)-1-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-pirrolidin-2-carboxílico
- éster metílico del ácido (S)-1-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-pirrolidin-2-carboxílico
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(R)-1-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-etil]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[1-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-ciclopropil]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-2-(4-[1-(4-acetil-piperazin-1-il)-ciclopropil]-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 {4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-metilamida del ácido trans-4-dimetilamino-ciclohexanocarboxílico
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-1-metil-etil]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 35 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-imidazol-1ilmetil-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- N-{4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida
- 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-metilamino-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 40 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{[4-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-trans-ciclohexilmetil]-metilamino}-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- éster terc-butílico del ácido {4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metoxifenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil}-carbámico
- éster metílico del ácido {4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-1,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metoxifenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético
- 5 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(2-metoxi-4-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- éster metílico del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico
- 15 ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico
- metilamida del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico
- amida del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico
- 20 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexano-carboxílico
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-{metil-(4-piperazin-1-il-trans-ciclohexilmetil)-amino}-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 (S)-2-(4-{[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-(4-{[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 2-{4-[(4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-metilacetamida
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(metil-piperidin-2-ilmetil-amino)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-{metil-(tetrahidro-piran-2-il-metil)-amino}-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 35 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(ciclohexilmetil-metil-amino)-fenil]-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-2-{5-[(trans-4-amino-ciclohexilmetil)-metil-amino]-piridin-2-il}-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- éster metílico del ácido {4-[(6-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético
- 40 2-{4-[(6-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-metilacetamida

- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 5 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- éster metílico del ácido {4-[(5-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético
- 10 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(6-{[4-(3-hidroximetil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metilamino}-piridin-3-il)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-{4-[(5-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-isopropil-acetamida
- 20 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-(6-{[4-(3-isopropil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-piridin-3-il)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-3-(6-{[4-(3-etil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metilamino}-piridin-3-il)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(2-oxo-piperazin-1-il)-cis-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 (S)-2-{5-[(trans-4-amino-ciclohexilmetil)-amino]-piridin-2-il}-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- éster metílico del ácido {4-[(5-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético
- 35 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-metoxi-2-(5-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-{4-[(6-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-etil-acetamida
- 40 2-{4-[(6-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-piridin-3-il)-metil-amino]-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-isopropil-acetamida
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(2-oxo-azetidín-1-il)-trans-ciclohexil-metil]-amino}-piridin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridazin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-{4-[[5-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexil-amino)-N-metilacetamida
- 5 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(5-{[4-(3-etil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-metil-amino}-piridin-2-il)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(6-{[3-hidroxi-ciclobutilmetil]-metil-amino}-piridin-3-il)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-(5-{[4-(3-isopropil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexil-metil]-metil-amino}-piridin-2-il)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- éster metílico del ácido {4-[[2-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirimidin-5-il]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético
- 15 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-ipiperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirimidin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridazin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 20 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(2-metiloxietoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-((R)-2-metoxi-propoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(-2-metoxi-1-metil-etoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 4-[[4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexano-carboxílico
- 30 ((1R,2S)2-hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido (4-[[4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexano-carboxílico
- ((1R)2-hidroxi-propil)-amida del ácido (4-[[4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexano-carboxílico
- ((S)2-hidroxi-propil)-amida del ácido (4-[[4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil]-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexanocarboxílico
- 35 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-2-[4-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-2-[4-(3-amino-5-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 40 1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-(1-hidroxi-ciclopropilmetoxi))-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(3-metoxi-propoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-7-(oxetan-2-ilmetoxi)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 5 1-(4-cloro-fenil)-7-(2,2-difluoro-etoxi)-2-(4-dimetilamino-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- éster metílico del ácido {4-[[{5-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il}-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-acético
- 2-{4-[[{5-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirazin-2-il}-metil-amino)-metil]-trans-ciclohexilamino}-N-metil-acetamida
- 10 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3-fluoro-4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(S)-1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{(S)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 20 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(R)-1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(4-{(R)-1-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-dimetilamino-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 (S)-1-(4-cloro-fenil)-2-{4-[(3-hidroxi-3-hidroxi-metil-ciclobutilmetil)-metil-amino]-fenil}-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 2-[4-(3-amino-5-isobutil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-2-[6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(2-metoxi-4-metil-2-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-metil-2-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-metil-2-(tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-benzoico
- 35 éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-metoxi-benzoico
- éster metílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(tiazol-5-ilmetoxi)-benzoico

- N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-acetamida
- N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-2-metoxi-acetamida
- 5 N-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-etil)-2-dimetilamino-acetamida
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 10 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-2-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 15 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(S)-1-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{6-[(S)-1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-piridin-3-il}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 20 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-{4-[(S)-1-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-etil]-fenil}-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 25 (S)-1-(4-clorofenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-7-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 30 (S)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-7-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 35 (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-transciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-ciclobutoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona
- 40 (S)-1-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-7-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

2-[4-(3-amino-5-etil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-[(S)-1-(3-oxo-morfolin-4-il)-etil]-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

(S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(2-fluoro-6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

5 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-[4-[(S)-1-(4-metanosulfonil-2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

(S)-2-[4-[(S)-1-(4-acetil-2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil]-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

10 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-[(R)-1-(2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-piridin-3-il]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{(S)-1-[2-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-2-[4-[(S)-1-(4-isopropil-2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil]-6-metoxi-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

15 (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-[4-[(S)-1-(4-metil-2-oxo-piperazin-1-il)-etil]-fenil]-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

1-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-7-isopropoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

20 (S)-7-((R)-sec-butoxi)-1-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-transciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

1-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-7-isopropoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

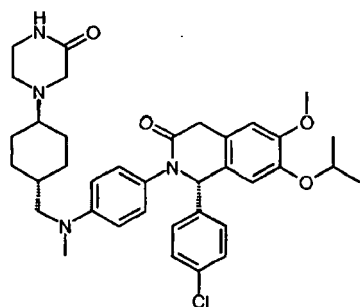
1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-d₃-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

25 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-d₃-metoxi-2-(6-{d₃-metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

o

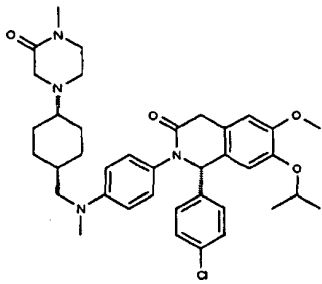
(S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{d₃-metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona.

30 15. Compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, que es (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona



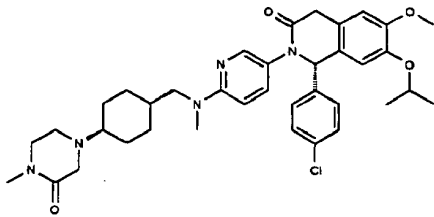
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, que es (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona



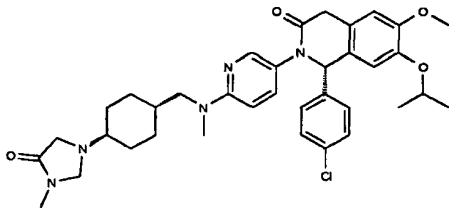
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, que es (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona



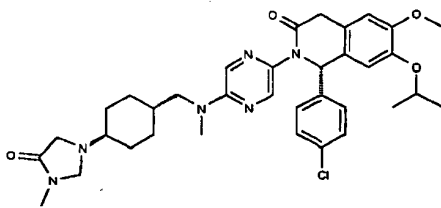
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 18. Compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, que es (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(6-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

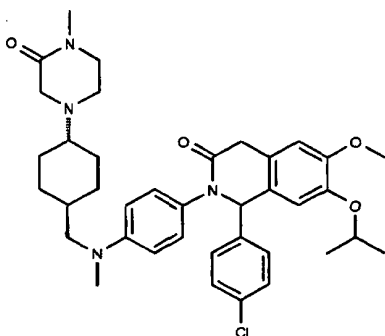
19. Compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, que es (S)-1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(5-{metil-[4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-pirazin-2-il)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, que es 1-(4-cloro-fenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-{metil-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-trans-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona



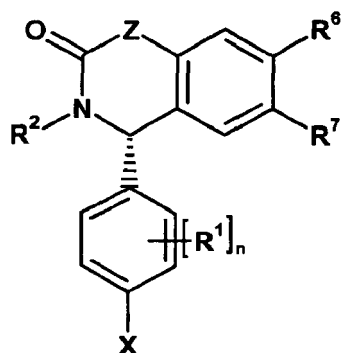
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R' es alquil C₁-C₆.

5 22. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R² se selecciona de fenilo o 3-piridilo, sustituidos en la posición para con (R³)₂N-Y-, en el que Y está ausente (es un enlace), y en el que un R³ es metilo, y el otro R³ es (R⁵)₂N-ciclohexil-metil-, y en el que los dos R⁵, junto con el N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 heteroátomo N adicional, estando dicho anillo heterocíclico sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente oxo y opcionalmente sustituido en N con metilo.

10 23. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que cuando R³ incluye un grupo ciclohexilalquilo que está adicionalmente monosustituido en un átomo del anillo ciclohexilo, la sustitución en ciclohexilo está en las posiciones 1 y 4, y la estereoquímica de tal sustitución es trans.

24. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que la estereoquímica del compuesto de fórmula I es tal como se muestra a continuación:



15 25. Compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para su uso como producto farmacéutico.

26. Compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediado por la actividad de MDM2 y/o MDM4.

20 27. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediado por la actividad de MDM2 y/o MDM4.

28. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

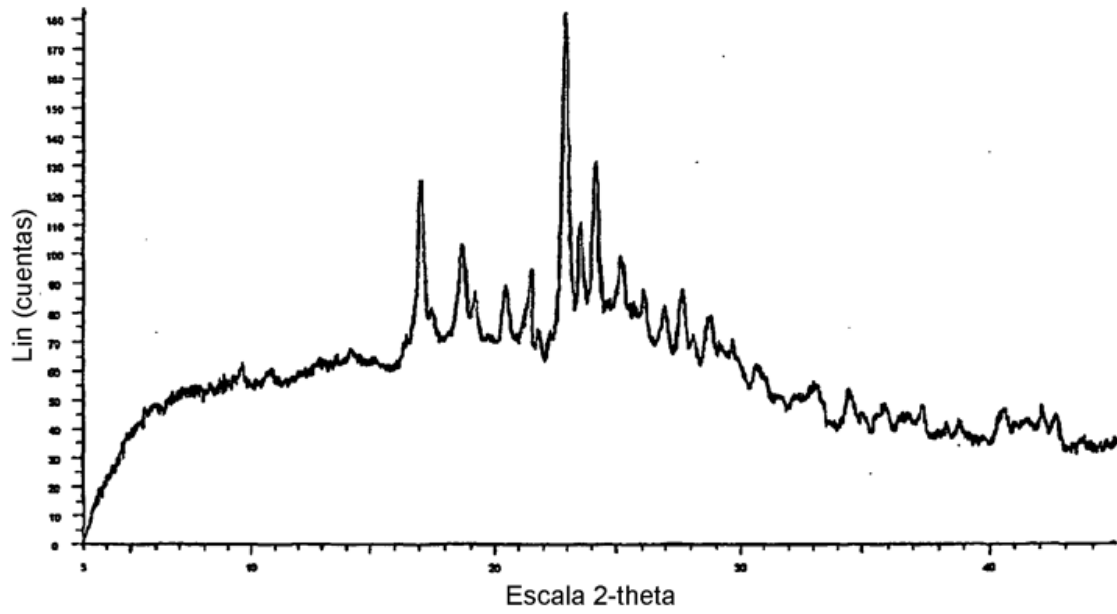
29. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 26 o la reivindicación 27, en el que el trastorno o la enfermedad es un trastorno o enfermedad proliferativo.

25 30. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 29, en el que el trastorno o enfermedad proliferativo es cáncer o una enfermedad tumoral.

31. Compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos.

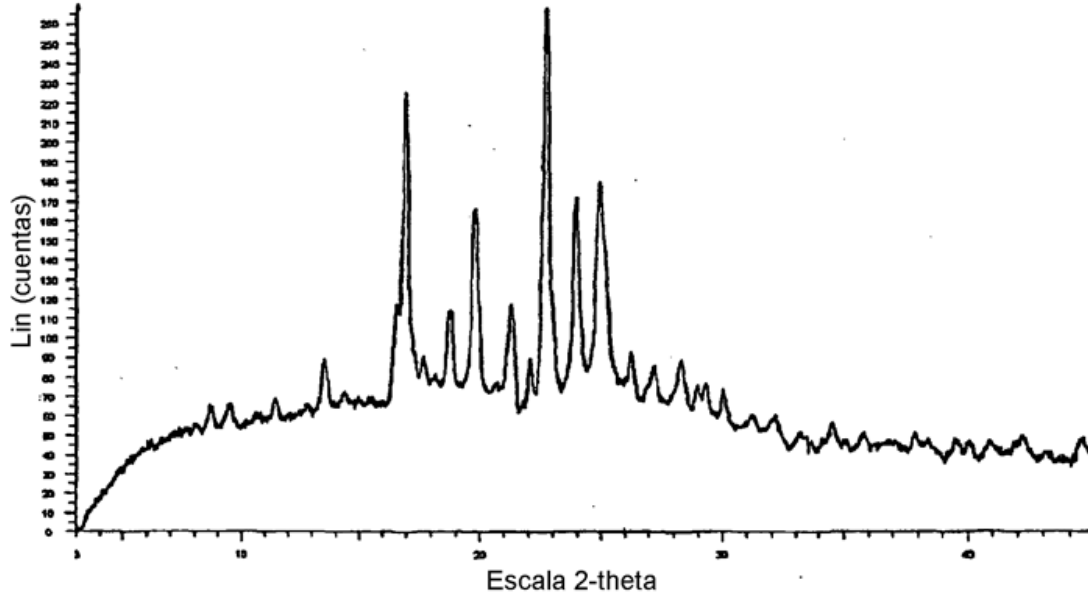
30 32. Compuesto en combinación según la reivindicación 31, en el que uno o más agentes terapéuticamente activos son agentes antiproliferativos.

FIGURA 1



Datos de XRPD para la forma cristalina de sal de sulfato I
del ejemplo 106 (método de suspensión espesa)

FIGURA 2



Datos de XRPD para la forma cristalina de sal de sulfato I
del ejemplo 106 (método de anti-disolvente)