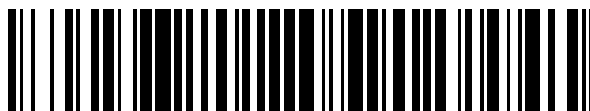


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 871**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/44** (2006.01) **A61K 31/472** (2006.01)

**C07D 217/16** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 401/10** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 405/06** (2006.01)

**C07D 409/06** (2006.01)

**C07D 413/06** (2006.01)

**A61K 31/4035** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011 E 11752340 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2590944**

54 Título: **Derivados heterocíclico 1-fenil-sustituídos y su uso como moduladores del receptor D<sub>2</sub> de prostaglandina**

30 Prioridad:

**05.07.2010 WO PCT/IB2010/053071**

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

**14.12.2015**

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
Gewerbstrasse 16  
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**AISSAOUI, HAMED;  
BOSS, CHRISTOPH;  
POTHIER, JULIEN;  
RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA;  
RISCH, PHILIPPE;  
SIEGRIST, ROMAIN y  
FRETZ, HEINZ**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 553 871 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados heterociclilo 1-fenil-sustituídos y su uso como moduladores del receptor D<sub>2</sub> de prostaglandina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a derivados heterociclilo 1-fenil-sustituídos de fórmula (I) y su uso como  
 10 moduladores del receptor de prostaglandina, más particularmente, como moduladores del receptor D<sub>2</sub> de  
 prostaglandina ("receptor DP"), en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos mediados por  
 prostaglandina, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y con procedimientos para su  
 15 preparación. En particular, tales derivados pueden ser utilizados por sí solos o en composiciones farmacéuticas para  
 el tratamiento tanto de enfermedades/ trastornos alérgicos/ inmunes crónicos y agudos tales como asma, asma  
 20 alérgica, asma eosinofílica, asma severa, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia al veneno de insectos, alergias  
 a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a los  
 alimentos, trastornos sistémicos de células mastocito, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerante,  
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD (por sus siglas en inglés)), enfermedad inflamatoria del intestino y  
 25 artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con el eosinófilo que comprenden vasculitis de los vasos pequeños  
 tales como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y subconjuntos  
 específicos de algunos órganos de los anteriores), síndromes hipereosinofílicos tales como neumonía eosinofílica,  
 esofagitis eosinofílica, esofagitis del reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de  
 eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, foliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas,  
 30 hiperplasia angioliñoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica  
 crónica y síndrome DRESS (sarpullido por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos); y enfermedades  
 relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófilo y leucocitosis basófilo.

**Antecedentes de la invención**

En las condiciones alérgicas, como respuesta a la exposición a alérgenos, las células mastocito son activadas y  
 25 liberan mediadores tales como la histamina, tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), leucotrienos cisteinilo (CysLTs) y prostaglandina  
 D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>). Estos mediadores interactúan con sus receptores respectivos y causan efectos fisiológicos tales como  
 una mayor permeabilidad vascular, edema, prurito, congestión nasal y pulmonar, bronco-constricción y secreción de  
 mucosidad. Una mayor permeabilidad vascular permite por ejemplo, la infiltración de leucocitos eosinófilo y basófilos  
 hacia el tejido y de este modo aumenta la respuesta alérgica.

Los tratamientos actuales de las enfermedades alérgicas comprenden agentes que pueden bloquear o interrumpir  
 30 de otra manera tales interacciones, por ejemplo, las anti-histaminas (antagonistas del receptor histamina H<sub>1</sub>),  
 antagonistas del receptor leucotrieno, agonistas del receptor beta-adrenérgico y corticosteroides. En general, los  
 tratamientos con anti-histaminas y antagonistas leucotrieno son de eficacia limitada y el uso a largo plazo de los  
 corticosteroides está a menudo asociado con efectos secundarios no deseados.

PGD<sub>2</sub> es un agonista conocido porque actúa en dos receptores acoplados a proteína G, el receptor DP<sub>1</sub> de PGD<sub>2</sub> y  
 35 el recientemente identificado receptor CRTH<sub>2</sub> (molécula quimio-atractiva homóloga al receptor expresada en las  
 células Th<sub>2</sub>) (también referido como "receptor DP<sub>2</sub>").

Se considera que los niveles elevados de PGD<sub>2</sub> causan inflamación, como se ha observado en enfermedades  
 40 alérgicas tales como rinitis alérgica, asma alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica. Por lo tanto, el bloqueo  
 de la interacción de PGD<sub>2</sub> con sus receptores se considera como una estrategia útil para el tratamiento de tales  
 enfermedades.

El documento GB 2388540 desvela el uso de ramatroban (ácido (3R)-3-(4-fluorobencen-sulfonamido)-1,2,3,4-  
 tetrahydrocarbazol-9-propiónico), como un antagonista del receptor TxA<sub>2</sub> (también referido como "receptor TP") con  
 45 actividad antagonista adicional en CRTH<sub>2</sub>, para la profilaxis y para el tratamiento de enfermedades alérgicas, tales  
 como asma, rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica. En T. Ishizuka y col., *Cardiovascular Drug Rev.* **2004**, 22(2), 71-  
 90, se desvelan los efectos de ramatroban en la inflamación de fase tardía. Más aún, se ha informado la bio-  
 disponibilidad de ramatroban y su capacidad de inhibir la migración de los eosinófilos inducida por prostaglandina D<sub>2</sub>  
*in vitro* (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **305**(1), p.347-352 (2003)).

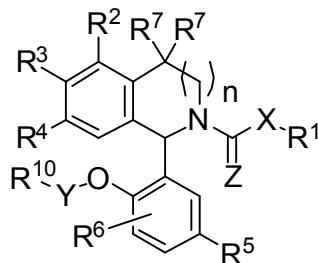
En los documentos WO 03/097598 y WO 03/097042 se desvelan análogos de ramatroban con actividad antagonista  
 para CRTH<sub>2</sub>. Ulven y col., *J. Med. Chem.* 2005, 48(4), 897-900 desvela análogos adicionales de ramatroban.

50 Los antagonistas de CRTH<sub>2</sub> que contienen un resto de ácido fenoxi-acético han sido descritos por ejemplo en los  
 documentos WO 05/105727, WO 06/056752, WO 07/037187 y WO 07/052023.

El documento WO 2005/087743 desvela derivados de 1-fenil-tetrahydroisoquinolina como inhibidores del receptor  
 IGF-1 receptor que puede usarse en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide.

**Descripción de la invención:**

1) La presente invención se refiere a derivados heterociclilo 1-fenil-sustituido de la fórmula (I),



5

(I)

en la que

X representa -NH-, -O- o un enlace;

Y representa alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Z representa O o S;

10 n representa 0 o 1;

R<sup>1</sup> representa

- alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>);
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido o -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;
- alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;
- alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;
- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está mono- o di-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido;
- arilo opcionalmente sustituido; o
- un sistema de anillo parcialmente insaturado de 10 miembros;

25 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilsulfonilo o alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, -CONH<sub>2</sub>, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilsulfonilo o dimetilamino-sulfonilo; y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o halógeno; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman juntos un grupo metilendioxi;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o metilo;

35 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o metilo;

$R^9$  representa arilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido; y

$R^{10}$  representa  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH-CN$ ,  $-C(O)NH-OH$ ,  $-C(O)NH-S(O)_2CF_3$  o heteroarilo opcionalmente sustituido;

con la condición de que  $R^1$  es diferente de arilo opcionalmente sustituido si X representa  $-NH-$  o un enlace;

5 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. A menos que se indique de otra manera, puede haber sustituyentes en un doble enlace en las configuraciones (Z) o (E). Los compuestos de fórmula (I) pueden por lo tanto presentarse como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros.

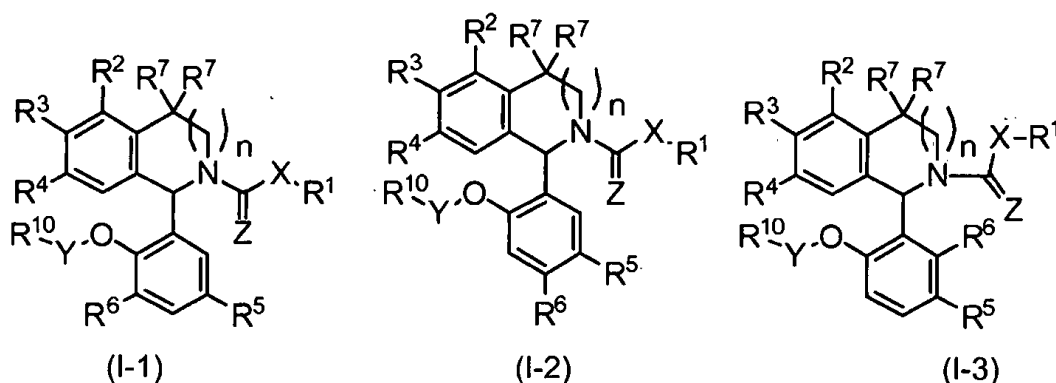
10 Las mezclas de estereoisómeros pueden estar separadas, de una manera conocida para una persona experta en la materia.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y están destinadas a aplicarse de manera uniforme a través de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones a menos que otra definición expresamente presentada proporcione una definición más amplia o más restrictiva.

15 En esta solicitud de patente, los enlaces unidos de manera variable pueden usarse para sustituyentes o grupos. En tal caso, se quiere indicar que el sustituyente o grupo está unido a cualquier átomo de carbono del sistema de anillo en el que está dibujado en enlace unido de manera variable, con la condición de que tal átomo de carbono no está sustituido específicamente. Por ejemplo, la fórmula (I) comprende las siguientes tres fórmulas:

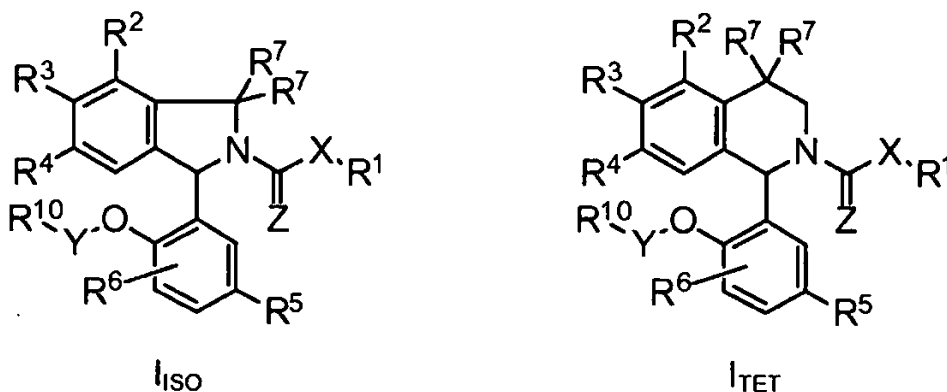
En esta solicitud de patente, los enlaces unidos de manera variable pueden usarse para sustituyentes o grupos. En tal caso, se quiere indicar que el sustituyente o grupo está unido a cualquier átomo de carbono del sistema de anillo en el que está dibujado en enlace unido de manera variable, con la condición de que tal átomo de carbono no está sustituido específicamente. Por ejemplo, la fórmula (I) comprende las siguientes tres fórmulas:

20



Para evitar cualquier duda, los compuestos de fórmula I en los que n representa 0 se representan por la fórmula I<sub>ISO</sub>; y los compuestos de fórmula I en los que n representa 1 se representan por la fórmula I<sub>TET</sub>:

25



El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo (Cx-Cy)" (x e y siendo cada uno un número entero), se

refiere a un grupo tal como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los ejemplos representativos de grupos alquilo ( $C_4-C_6$ ) incluyen *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 2-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 2-metil-but-2-ilo, 3-metil-but-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo y los hexilos isoméricos. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido según se define específicamente. En el caso que “ $R^1$ ” represente “alquilo ( $C_4-C_6$ )”, la expresión alquilo ( $C_4-C_6$ ) significa grupos alquilo ( $C_4-C_6$ ) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 2-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 2-metil-but-2-ilo, 3-metil-but-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo y los hexilos isoméricos. Los preferidos son *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pent-1-ilo, 2-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-1-ilo y 2,2-dimetil-prop-1-ilo, son más preferidos *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetil-prop-1-ilo y los más preferidos son *n*-butilo, *iso*-butilo y 2,2-dimetil-prop-1-ilo.

En el caso que “ $R^1$ ” represente alquilo ( $C_1-C_4$ ) mono-sustituido la expresión “alquilo ( $C_1-C_4$ )” significa grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo, etilo y *n*-propilo; se prefieren aún más metilo y etilo. Los grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) están mono-sustituidos con cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi ( $C_1-C_2$ ) opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi ( $C_1-C_2$ ) opcionalmente sustituido, heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido o  $-NR^8R^9$  (y especialmente con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi ( $C_1-C_2$ ) opcionalmente sustituido).

En el caso que “ $R^1$ ” represente “cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) que está mono- o di-sustituido con alquilo ( $C_1-C_4$ )” la expresión “alquilo ( $C_1-C_4$ )” significa grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo, etilo e isopropilo y el más preferido es metilo.

En el caso que “ $R^2$ ” represente “alquilo ( $C_1-C_4$ )” la expresión significa grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. El preferido es metilo.

En el caso que “ $R^5$ ” represente “alquilo ( $C_1-C_4$ )” la expresión significa grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo e *iso*-propilo; el más preferido es metilo.

En el caso que “alquilo ( $C_1-C_4$ )” sea un sustituyente de un grupo arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi, un arilalcoxi ( $C_1-C_2$ ), un heteroarilalcoxi ( $C_1-C_2$ ), un heteroarilsulfanilo, un arilsulfonilo o un heteroarilsulfonilo, la expresión “alquilo ( $C_1-C_4$ )” significa grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los preferidos son metilo y etilo; el más preferido es metilo.

La expresión “alcanodiilo ( $C_1-C_4$ )” como se usa en **Y** se refiere a una cadena de carbono que contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono, cadena que está unida al átomo de oxígeno y a  $R^{10}$  como se representa en fórmula (I). Los dos residuos respectivos pueden unirse a los mismos o a diferentes átomos de carbono del grupo alcanodiilo. Los ejemplos preferidos de los grupos alcanodiilo ( $C_1-C_4$ ) son metanodiilo, etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo y butan-1,4-diilo. Los más son preferidos metanodiilo y etan-1,1-diilo. El más preferido es metanodiilo.

El término “alqueno”, usado solo o en combinación, se refiere un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene dos a cuatro átomos de carbono. El término “alqueno ( $C_x-C_y$ )” ( $x$  e  $y$  siendo cada uno un número entero), se refiere a un grupo alqueno tal como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alqueno ( $C_2-C_4$ ) contiene de dos a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alqueno ( $C_2-C_4$ ) incluyen etenilo, propenilo, 2-metil-propenilo y butenilo. El preferido es etenilo. El grupo alqueno ( $C_2-C_4$ ) está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido.

El término “alquinilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a cuatro átomos de carbono. El término “alquinilo ( $C_x-C_y$ )” ( $x$  e  $y$  siendo cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquinilo tal como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquinilo ( $C_2-C_4$ ) contiene de dos a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquinilo ( $C_2-C_4$ ) incluyen etinilo, propinilo y butinilo. El preferido es etinilo. El grupo alquinilo ( $C_2-C_4$ ) está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido.

El término “alcoxi”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. El término “alcoxi ( $C_x-C_y$ )” ( $x$  e  $y$  siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen

metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

5 En el caso que “**R**<sup>1</sup>” represente “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” la expresión “alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Los preferidos son metoxi y *iso*-butoxi. El más preferido es metoxi.

En el caso que “**R**<sup>1</sup>” represente “cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” la expresión “alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Los preferidos son metoxi y etoxi. El más preferido es etoxi.

10 En el caso que “**R**<sup>2</sup>” represente “alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” la expresión significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El preferido metoxi.

15 En el caso que “**R**<sup>3</sup>” represente “alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” la expresión significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El preferido es metoxi.

En el caso que “**R**<sup>4</sup>” represente “alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” la expresión significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El preferido es metoxi.

20 En el caso que “**R**<sup>5</sup>” represente “alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” la expresión significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El preferido es metoxi.

25 En el caso que “alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” sea un sustituyente en un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), heteroarilsulfanilo, arilsulfonilo o heteroarilsulfonilo, la expresión “alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” significa grupos alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El preferido es metoxi.

El término “arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)” se refiere a un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) como se ha definido anteriormente en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo como se define más adelante. Los ejemplos de grupos arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) son aril-metoxi, 1-aril-etoxi y 2-aril-etoxi. El preferido es aril-metoxi.

30 El término “heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)” se refiere a un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) como se ha definido anteriormente en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heteroarilo como se define más adelante. Los ejemplos de grupos heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) son heteroaril-metoxi, 1-heteroaril-etoxi y 2-heteroaril-etoxi. El preferido es heteroaril-metoxi.

35 El término “alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-S(O)<sub>2</sub> en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre. El término “alquilsulfonilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)” (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilsulfonilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo.

40 En el caso que “**R**<sup>2</sup>” represente “alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” la expresión significa grupos alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo. Los preferidos son metilsulfonilo y etilsulfonilo; el más preferido es metilsulfonilo.

45 En el caso que “**R**<sup>4</sup>” represente “alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” la expresión significa grupos alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo. Los preferidos son metilsulfonilo y etilsulfonilo; el más preferido es etilsulfonilo.

50 En el caso que “**R**<sup>5</sup>” represente “alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” la expresión significa grupos alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo. Los preferidos son metilsulfonilo y etilsulfonilo; el más preferido es etilsulfonilo.

En el caso que “alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” sea un sustituyente en un grupo arilo, en un grupo heteroarilo, en un grupo heterociclilo, en un grupo ariloxi, en un grupo heteroariloxi, en un grupo arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en un grupo heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en un grupo heteroarilsulfanilo, en un grupo arilsulfonilo o en un grupo heteroarilsulfonilo, la

expresión "alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa grupos alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo. El preferido es metilsulfonilo.

5 El término "alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-S(O)<sub>2</sub>- en los que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno. El término "alquilsulfonilamino (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilsulfonilamino como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilsulfonilamino incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, *n*-propilsulfonilamino, *iso*-propilsulfonilamino, *n*-butilsulfonilamino, *iso*-butilsulfonilamino, *sec*-butilsulfonilamino y *terc*-butilsulfonilamino. El preferido es metilsulfonilamino.

10 El término "cicloalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono. El término "cicloalquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y siendo cada uno un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) contiene de tres a seis átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo que contiene cinco o seis átomos de carbono puede de manera opcional estar anillado en un anillo de benceno. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido según se indique específicamente.

15 En el caso que "R<sup>1</sup>" represente "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" la expresión "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" significa grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los preferidos son ciclopropilo, indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; el más preferido es indanilo (especialmente indan-2-il). En otra realización los preferidos son ciclopentilo y ciclohexilo.

20 En el caso que "R<sup>1</sup>" represente "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" la expresión significa grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; el más preferido es ciclopropilo. Los grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) están mono- o di-sustituidos con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido (y preferentemente mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido).

25 El término "fluoroalquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que de uno a nueve átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor.

30 En el caso que "R<sup>2</sup>" represente "fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" la expresión significa un grupo fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. El preferido es trifluorometilo.

35 En el caso que "R<sup>5n</sup>" represente "fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" la expresión significa un grupo fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. El preferido es trifluorometilo.

40 En el caso que "fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" sea un sustituyente en un grupo arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi, un arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), un heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), un heteroarilsulfonilo, un arilsulfonilo o un heteroarilsulfonilo, la expresión "fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa grupos fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. El preferido es trifluorometilo.

45 El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

En el caso que "R<sup>2</sup>" represente "halógeno" la expresión significa preferentemente flúor, cloro y bromo y más preferentemente flúor.

En el caso que "R<sup>3</sup>" represente "halógeno" el término significa preferentemente flúor y cloro y más preferentemente flúor.

50 En el caso que "R<sup>4</sup>" represente "halógeno" el término significa preferentemente flúor, cloro y bromo y más preferentemente flúor.

En el caso que "R<sup>5n</sup>" represente "halógeno" el término significa preferentemente flúor, cloro y bromo y más preferentemente flúor y cloro.

En el caso que "R<sup>6n</sup>" represente "halógeno" el término significa preferentemente flúor, cloro y bromo y más

preferentemente flúor.

En el caso que “halógeno” sea un sustituyente en un grupo arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi, un arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), un heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), un heteroarilsulfanilo, un arilsulfonilo o un heteroarilsulfonilo, el término significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos preferidos son flúor y cloro; el más preferido es cloro.

El término “arilo”, usado solo o en cualquier combinación, significa un grupo fenilo o naftilo. El preferido es un grupo fenilo. Un grupo “arilo opcionalmente sustituido” significa un grupo arilo como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “arilo opcionalmente sustituido” la expresión significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir o mono-sustituido y más preferentemente mono-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de dichos grupos arilo opcionalmente sustituidos son fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-metoxi-fenilo y 4-metoxi-fenilo.

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido” la expresión “arilo opcionalmente sustituido” significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituidos y más preferentemente sin sustituir o mono-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, fenilo y 5-metil-tetrazol-1-ilo. Preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y 5-metil-tetrazol-1-ilo. Más preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Además la expresión “arilo opcionalmente sustituido” puede representar 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo. Los ejemplos de dichos grupos arilo opcionalmente sustituidos son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-metilsulfonil-fenilo, bifenil-4-ilo, 4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo (y especialmente fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo y 3-trifluorometil-fenilo). Además, los ejemplos de tales grupos arilo opcionalmente sustituidos son naftilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 2,4,6-trimetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,6-dimetoxi-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-ciano-fenilo (y especialmente 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo y 2,4-dimetil-fenilo). En una realización preferida, en el caso que **X** represente **-NH-**, la expresión “arilo opcionalmente sustituido” preferentemente significa un grupo fenilo que no está sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona de entre halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (especialmente de entre flúor, cloro o metoxi). En otra realización preferida, en el caso que **X** represente **-O-**, la expresión “arilo opcionalmente sustituido” significa preferentemente un grupo fenilo que está sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituidos), en el que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y ciano (y preferentemente de entre flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo). En aún otra realización preferida, en el caso de **X** representa un enlace, la expresión “arilo opcionalmente sustituido” significa un grupo fenilo o naftilo (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituidos y más preferentemente sin sustituir o mono-sustituidos), en el que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y 5-metil-tetrazol-1-ilo (y preferentemente de entre flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo).

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido” la expresión “arilo opcionalmente sustituido” significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir o mono-sustituidos y más preferentemente mono-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de dichos grupos arilo opcionalmente sustituidos son 2-fluoro-fenilo y 2-metil-fenilo.

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido” la expresión “arilo opcionalmente sustituido” significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir o mono-sustituido y más preferentemente sin sustituir), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera



independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Un ejemplo de tal grupo arilo opcionalmente sustituido es fenilo.

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido” la expresión “arilo opcionalmente sustituido” significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituidos y más preferentemente sin sustituir o mono-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de dichos grupos arilo opcionalmente sustituidos son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-metoxi-fenilo y 2-trifluorometil-fenilo. Además los ejemplos de tales grupos arilo opcionalmente sustituidos son 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo y 4-trifluorometil-fenilo.

En el caso que **R**<sup>4</sup> represente “arilo opcionalmente sustituido” la expresión significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir o mono-sustituido y más preferentemente mono-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno. Un ejemplo de tal grupo arilo opcionalmente sustituido es 4-fluoro-fenilo.

En el caso que **R**<sup>5</sup> represente “arilo opcionalmente sustituido” la expresión significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir o mono-sustituido y más preferentemente mono-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno. Un ejemplo de tal grupo arilo opcionalmente sustituido es 4-fluoro-fenilo.

En el caso que **R**<sup>9</sup> represente “arilo opcionalmente sustituido” la expresión significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenilo), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir o mono-sustituido y más preferentemente sin sustituir), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Un ejemplo de tal grupo arilo opcionalmente sustituido es fenilo.

El término “ariloxi”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente. Un grupo “ariloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo ariloxi como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con ariloxi opcionalmente sustituido” la expresión “ariloxi opcionalmente sustituido” significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenoxi), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir o mono-sustituido y más preferentemente mono-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo. Preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y más preferentemente de entre halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de dichos grupos ariloxi opcionalmente sustituidos son fenoxi, 2-fluoro-fenoxi, 3-fluoro-fenoxi, 4-fluoro-fenoxi, 2-cloro-fenoxi, 3-cloro-fenoxi, 4-cloro-fenoxi, 2-metil-fenoxi, 3-metil-fenoxi, 4-metil-fenoxi y bifenil-2-ilo. Además los ejemplos de tales grupos ariloxi opcionalmente sustituidos son 2,4-dimetil-fenoxi, 2-metoxi-fenoxi y 4-metoxi-fenoxi.

El término “arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) como se ha definido anteriormente en el que el grupo arilo está sin sustituir o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido” la expresión “arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido” significa los grupos anteriormente mencionados, en los que el término “arilo” significa un grupo fenilo o un grupo naftilo (preferentemente un grupo fenilo). Los grupos arilo están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir o mono-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de dichos grupos arilo son fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo y 4-metoxi-fenilo.

El término “arilsulfonilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo aril-S(O)<sub>2</sub>- en el que el grupo arilo es como se ha definido anteriormente, el que está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre. Un grupo “arilsulfonilo opcionalmente sustituido” significa un grupo arilsulfonilo como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso que **R**<sup>9</sup> represente “arilsulfonilo opcionalmente sustituido” el término significa los grupos anteriormente mencionados (preferentemente fenilsulfonilo), grupos que de manera independiente están sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).  
 5 Preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno (especialmente flúor). Los ejemplos de dichos grupos arilsulfonilo opcionalmente sustituidos son fenilsulfonilo, 2-fluoro-fenilsulfonilo, 3-fluoro-fenilsulfonilo y 3,4-difluoro-fenilsulfonilo.

El término “heteroarilo”, usado solo o en combinación, significa un anillo aromático mono-cíclico o bi-cíclico de 5- a 10- miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos (preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos, más preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalazinilo. Son ejemplos adicionales tetrazolilo, pirrol[2,3-*b*]piridinilo, pirrol[2,3-*c*]piridinilo, pirrol[3,2-*b*]piridinilo, pirrol[3,2-*c*]piridinilo, 5H-pirrol[2,3-*b*]pirazinilo y imidazo[4,5-*b*]piridinilo. Los ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son isoxazolilo (de manera destacable isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo), oxadiazolilo (de manera destacable [1,2,4]oxadiazol-3-ilo y [1,3,4]oxadiazol-2-ilo), tiazolilo (de manera destacable tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), imidazolilo (de manera destacable imidazol-2-ilo y imidazol-4-ilo), pirazolilo (de manera destacable pirazol-1-ilo y pirazol-3-ilo), triazolilo (de manera destacable [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo y [1,2,3]triazol-4-ilo), tetrazolilo (de manera destacable tetrazol-5-ilo), piridilo (de manera destacable piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidilo (de manera destacable pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), pirazinilo (de manera destacable pirazin-2-ilo), indolilo (de manera destacable indol-1-ilo, indol-2-ilo y indol-3-ilo), benzofuranilo (de manera destacable benzofuran-3-ilo), benzotiofenilo (de manera destacable benzotiofen-3-ilo), indazolilo (de manera destacable indazol-1-ilo indazol-2-ilo e indazol-3-ilo), benzimidazolilo (de manera destacable bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo), benzoxazolilo (de manera destacable benzoxazol-2-ilo) benzisoxazolilo (de manera destacable bencisoxazol-3-ilo), benzotiazolilo (de manera destacable benzotiazol-2-ilo), pirrol[2,3-*b*]piridinilo (de manera destacable pirrol[2,3-*b*]piridin-1-ilo), pirrol[2,3-*c*]piridinilo (de manera destacable pirrol[2,3-*c*]piridin-1-ilo), pirrol[3,2-*b*]piridinilo (de manera destacable pirrol[3,2-*b*]piridin-1-ilo), pirrol[3,2-*c*]piridinilo (de manera destacable pirrol[3,2-*c*]piridin-1-ilo), 5H-pirrol[2,3-*b*]pirazinilo (de manera destacable 5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-5-ilo), imidazo[4,5-*b*]piridinilo (de manera destacable imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo) y quinolinilo (de manera destacable quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo). Otros ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son isoxazolilo (de manera destacable isoxazol-4-ilo), oxadiazolilo (de manera destacable [1,2,4]oxadiazol-3-ilo), tiazolilo (de manera destacable tiazol-4-ilo), imidazolilo (de manera destacable imidazol-2-ilo e imidazol-4-ilo), pirazolilo (de manera destacable pirazol-3-ilo), triazolilo (de manera destacable [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo y [1,2,3]triazol-4-ilo), piridilo (de manera destacable piridin-3-ilo), pirimidilo (de manera destacable pirimidin-5-ilo), indolilo (de manera destacable indol-1-ilo, indol-2-ilo y indol-3-ilo), benzofuranilo (de manera destacable benzofuran-3-ilo), benzotiofenilo (de manera destacable benzotiofen-3-ilo), indazolilo (de manera destacable indazol-2-ilo), benzimidazolilo (de manera destacable bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo), benzisoxazolilo (de manera destacable bencisoxazol-3-ilo), benzotiazolilo (de manera destacable benzotiazol-2-ilo) y quinolinilo (de manera destacable quinolin-6-ilo y quinolin-7-ilo). Un grupo “heteroarilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroarilo tal como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido” el término “heteroarilo” significa los grupos anteriormente mencionados. Los ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son isoxazolilo (de manera destacable isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo y isoxazol-5-ilo), tiazolilo (de manera destacable tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), imidazolilo (de manera destacable imidazol-2-ilo e imidazol-4-ilo), pirazolilo (de manera destacable pirazol-1-ilo y pirazol-3-ilo), triazolilo (de manera destacable [1,2,3]triazol-4-ilo), piridilo (de manera destacable piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), pirimidilo (de manera destacable pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), pirazinilo (de manera destacable pirazin-2-ilo), indolilo (de manera destacable indol-1-ilo, indol-2-ilo y indol-3-ilo), benzofuranilo (de manera destacable benzofuran-3-ilo), benzotiofenilo (de manera destacable benzotiofen-3-ilo), indazolilo (de manera destacable indazol-1-ilo, indazol-2-ilo y indazol-3-ilo), benzimidazolilo (de manera destacable bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo), benzoxazolilo (de manera destacable benzoxazol-2-ilo), benzisoxazolilo (de manera destacable bencisoxazol-3-ilo), benzotiazolilo (de manera destacable benzotiazol-2-ilo), pirrol[2,3-*b*]piridinilo (de manera destacable pirrol[2,3-*b*]piridin-1-ilo), pirrol[2,3-*c*]piridinilo (de manera destacable pirrol[2,3-*c*]piridin-1-ilo), pirrol[3,2-*b*]piridinilo (de manera destacable pirrol[3,2-*b*]piridin-1-ilo), pirrol[3,2-*c*]piridinilo (de manera destacable pirrol[3,2-*c*]piridin-1-ilo), 5H-pirrol[2,3-*b*]pirazinilo (de manera destacable 5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-5-ilo) y quinolinilo (de manera destacable quinolin-6-ilo y quinolin-7-ilo). Más ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son tiazolilo (de manera destacable tiazol-4-ilo), imidazolilo (de manera destacable imidazol-2-ilo y imidazol-4-ilo), triazolilo (de manera destacable [1,2,3]triazol-4-ilo), indolilo (de manera destacable indol-1-ilo, indol-2-ilo y indol-3-ilo), benzofuranilo (de manera destacable benzofuran-3-ilo), benzotiofenilo (de manera destacable benzotiofen-3-ilo), indazolilo (de manera destacable indazol-2-ilo), benzimidazolilo (de manera destacable bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo), benzisoxazolilo (de manera destacable benzisoxazol-3-ilo), benzotiazolilo (de manera destacable benzotiazol-2-ilo) y quinolinilo (de manera destacable quinolin-6-ilo y quinolin-7-ilo). Son más preferidos

imidazolilo (de manera destacable imidazol-4-ilo), indolilo (de manera destacable indol-3-ilo), benzofuranilo (de manera destacable benzofuran-3-ilo), benzisoxazolilo (de manera destacable benzisoxazol-3-ilo) y quinolinilo (de manera destacable quinolin-6-ilo). En el caso que **X** represente **-O-**, los ejemplos preferidos son isoxazolilo (de manera destacable isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo y isoxazol-5-ilo), tiazolilo (de manera destacable tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), imidazolilo (de manera destacable imidazol-4-ilo), pirazolilo (de manera destacable pirazol-1-ilo y pirazol-3-ilo), piridilo (de manera destacable piridin-3-ilo), pirimidilo (de manera destacable pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), pirazinilo (de manera destacable pirazin-2-ilo), indazolilo (de manera destacable indazol-1-ilo y indazol-3-ilo), benzimidazolilo (de manera destacable benzimidazol-1-ilo), benzoxazolilo (de manera destacable benzoxazol-2-ilo) y benzisoxazolilo (de manera destacable benzisoxazol-3-ilo). En el caso que **X** represente un enlace, los ejemplos preferidos son tiazolilo (de manera destacable tiazol-4-ilo), imidazolilo (de manera destacable imidazol-2-ilo y imidazol-4-ilo), triazolilo (de manera destacable [1,2,3]triazol-4-ilo), piridilo (de manera destacable piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), indolilo (de manera destacable indol-1-ilo, indol-2-ilo y indol-3-ilo), benzofuranilo (de manera destacable benzofuran-3-ilo), benzotiofenilo (de manera destacable benzotiofen-3-ilo), indazolilo (de manera destacable indazol-1-ilo y indazol-2-ilo), benzimidazolilo (de manera destacable benzimidazol-1-ilo y benzimidazol-2-ilo), benzisoxazolilo (de manera destacable benzisoxazol-3-ilo), benzotiazolilo (de manera destacable benzotiazol-2-ilo), pirrol[2,3-*b*]piridinilo (de manera destacable pirrol[2,3-*b*]piridin-1-ilo), pirrol[2,3-*c*]piridinilo (de manera destacable pirrol[2,3-*c*]piridin-1-ilo), pirrol[3,2-*b*]piridinilo (de manera destacable pirrol[3,2-*b*]piridin-1-ilo), pirrol[3,2-*c*]piridinilo (de manera destacable pirrol[3,2-*c*]piridin-1-ilo), 5H-pirrol[2,3-*b*]pirazinilo (de manera destacable 5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-5-ilo) y quinolinilo (de manera destacable quinolin-6-ilo y quinolin-7-ilo); más preferido, en el caso que **X** represente un enlace, imidazolilo (de manera destacable imidazol-4-ilo), indolilo (de manera destacable indol-1-ilo y indol-3-ilo), benzofuranilo (de manera destacable benzofuran-3-ilo), indazolilo (de manera destacable indazol-1-ilo), benzisoxazolilo (de manera destacable benzisoxazol-3-ilo) y pirrol[2,3-*b*]piridinilo (de manera destacable pirrol[2,3-*b*]piridin-1-ilo). Los grupos heteroarilo están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituidos y más preferentemente sin sustituir o mono-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, ciano y fenilo, en el que fenilo está no sustituido o mono- o di-sustituido con metilo. Preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o mono- o di-sustituido con metilo. Más preferentemente los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos son 2-metil-tiazol-4-ilo, 1-fenil-imidazol-2-ilo, 3-(2,3-dimetil-fenilo)-imidazol-4-ilo (preferido), 3-fenil-[1,2,3]triazol-4-ilo, indol-1-ilo, 5-metoxi-indol-2-ilo, indol-3-ilo, 5-fluoro-indol-3-ilo, 5-cloro-indol-3-ilo, 1-metil-indol-3-ilo (preferido), 2-metil-indol-3-ilo (preferido), 1-etil-2-metil-indol-3-ilo, 5-metoxi-indol-3-ilo (preferido), 6-metoxi-benzofuran-3-ilo, benzotiofen-3-ilo, 5-cloro-benzotiofen-3-ilo, indazol-2-ilo, benzimidazol-1-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzisoxazol-3-ilo, 5-metil-benzisoxazol-3-ilo, 5-metoxi-benzisoxazol-3-ilo (preferido), benzotiazol-2-ilo, quinolin-6-ilo y quinolin-7-ilo. Son ejemplos adicionales 4-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, 4-metil-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 2-metil-pirazol-3-ilo, 2,5-dimetil-pirazol-3-ilo, 2-etil-5-metil-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-pirazol-3-ilo, 3-metil-imidazol-4-ilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 3-metil-indol-1-ilo, 6-metil-indol-1-ilo, 6-metoxi-indol-1-ilo, 4,6-dimetoxi-indol-1-ilo, 6-cloro-indol-1-ilo, 2-trifluorometil-indol-1-ilo, indazol-1-ilo, 4-fluoro-indazol-1-ilo, 5-fluoro-indazol-1-ilo, 6-fluoro-indazol-1-ilo, 7-fluoro-indazol-1-ilo, 4-fluoro-3-metil-indazol-1-ilo, 6-fluoro-3-metil-indazol-1-ilo, 7-fluoro-3-metil-indazol-1-ilo, 4-cloro-indazol-1-ilo, 5-cloro-indazol-1-ilo, 6-cloro-indazol-1-ilo, 7-cloro-indazol-1-ilo, 4-cloro-3-metil-indazol-1-ilo, 6-cloro-3-metil-indazol-1-ilo, 3-metil-indazol-1-ilo, 1-metil-indazol-3-ilo, 3-cloro-indazol-1-ilo, benzoxazol-2-ilo, 3-cloro-5H-pirrol[2,3-*b*]pirazin-5-ilo y 6-metoxi-pirrol[2,3-*b*]piridin-1-ilo.

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido" el término "heteroarilo" significa los grupos anteriormente mencionados. Los preferidos son grupos heteroarilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Un ejemplo preferido de tal grupo heteroarilo es tiazolilo (de manera destacable tiazol-5-ilo). Los grupos heteroarilo están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituidos y más preferentemente di-sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo. Más preferentemente los sustituyentes se seleccionan de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Un ejemplo de tal grupo heteroarilo opcionalmente sustituido es 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo.

En el caso que **R**<sup>4</sup> represente "heteroarilo opcionalmente sustituido" el término "heteroarilo" significa los grupos anteriormente mencionados. Los preferidos son grupos heteroarilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Un ejemplo preferido de tal grupo heteroarilo es pirimidilo (de manera destacable pirimidin-5-ilo). Los grupos heteroarilo están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituidos y más preferentemente sin sustituir), en los que

los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Más preferentemente los sustituyentes se seleccionan de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Un ejemplo de tal grupo heteroarilo opcionalmente sustituido es pirimidin-5-ilo.

5 En el caso que **R**<sup>5</sup> represente “heteroarilo opcionalmente sustituido” el término “heteroarilo” significa los grupos anteriormente mencionados. Los preferidos son grupos heteroarilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Los ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son oxadiazolilo (de manera destacable [1,2,4]oxadiazol-3-il), triazolilo (de manera destacable [1,2,3]triazol-1-ilo y [1,2,3]triazol-2-ilo) y pirimidilo (de manera destacable pirimidin-5-ilo). Los grupos heteroarilo están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituídos (preferentemente sin sustituir o mono-sustituídos) y más preferentemente sin sustituir, en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y mercapto (preferido). Los ejemplos de tales grupo heteroarilo opcionalmente sustituido son 5-mercapto-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo (tautómeros de 5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il), [1,2,3]triazol-1-ilo (preferido), [1,2,3]triazol-2-ilo (preferido) y pirimidin-5-ilo.

20 En el caso que **R**<sup>10</sup> represente “heteroarilo opcionalmente sustituido” el término “heteroarilo” significa los grupos anteriormente mencionados. Los preferidos son grupos heteroarilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos (preferentemente 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Los ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son isoxazolilo (de manera destacable isoxazol-5-ilo), oxadiazolilo (de manera destacable [1,2,4]oxadiazol-3-ilo y [1,3,4]oxadiazol-2-ilo) y tetrazolilo (de manera destacable tetrazol-5-ilo). Los grupos heteroarilo están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituídos (preferentemente sin sustituir o mono-sustituídos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e hidroxilo (preferido). Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo opcionalmente sustituido son 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo (tautómeros de isoxazol-3(2H)-on-5-il), 5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo (tautómeros de 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on-3-il), 5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo (tautómeros de 1,3,4-oxadiazol-5(4H)-on-2-ilo) y tetrazol-5-ilo.

30 El término “heteroariloxi”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroaril-O- en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente. Un grupo “heteroariloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroariloxi como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido según se defina explícitamente.

35 En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con heteroariloxi opcionalmente sustituido” la expresión “heteroariloxi opcionalmente sustituido” significa los grupos anteriormente mencionados. Los preferidos son grupos heteroariloxi mono-cíclicos de 5- o 6-miembros que contienen en la fracción heteroarilo 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroariloxi de 5- o 6- miembros son furaniloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, oxadiazoliloxi, tieniloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, tiadiazoliloxi, pirroliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, triazoliloxi, piridiloxi, pirimidiloxi, piridaziniloxi y piraziniloxi. Un ejemplo preferido de tal grupo heteroariloxi es piridiloxi (de manera destacable piridin-3-iloxi). Ejemplos preferidos adicionales son imidazo[4,5-b]piridiniloxi (de manera destacable imidazo[4,5-b]piridin-6-iloxi) y quinoliniloxi (de manera destacable quinolin-8-iloxi). Los grupos heteroariloxi están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituídos (preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituídos y más preferentemente di-sustituídos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 2-hidroxi-etoxi, ciano, -C(O)NH<sub>2</sub> y trifluorometilo (preferentemente de entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y más preferentemente de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)). Un ejemplo de tales grupos heteroariloxi opcionalmente sustituidos es 2,6-dimetil-piridin-3-iloxi. Son ejemplos adicionales piridin-3-iloxi, 2-fluoro-piridin-3-iloxi, 5-fluoro-piridin-3-iloxi, 2-cloro-piridin-3-iloxi, 4-cloro-piridin-3-iloxi, 5-cloro-piridin-3-iloxi, 6-cloro-piridin-3-iloxi, 2-metil-piridin-3-iloxi, 5-metil-piridin-3-iloxi, 6-metil-piridin-3-iloxi, 5-metil-2-metoxi-piridin-3-iloxi, 5-metoxi-piridin-3-iloxi, 6-metoxi-piridin-3-iloxi, 2,6-dimetoxi-piridin-3-iloxi, 5,6-dimetoxi-piridin-3-iloxi, 2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-3-iloxi, 2-ciano-piridin-3-iloxi, 2-carbamoil-piridin-3-iloxi, 6-trifluorometil-piridin-3-iloxi, 2,6-dicloro-piridin-4-iloxi, 3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-6-iloxi y quinolin-8-iloxi.

55 El término “heteroarilsulfanilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroaril-S- en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente. Un grupo “heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroarilsulfanilo como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido según se defina explícitamente.

60 En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido” la expresión “heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido” significa los grupos anteriormente mencionados. Los preferidos son grupos heteroarilsulfanilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros que contienen, en la fracción heteroarilo 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilsulfanilo mono-cíclicos

de 5- o 6- miembros son furanilsulfanilo, oxazolilsulfanilo, isoxazolilsulfanilo, oxadiazolilsulfanilo, tienilsulfanilo, tiazolilsulfanilo, isotiazolilsulfanilo, tiadiazolilsulfanilo, pirrolilsulfanilo, imidazolilsulfanilo, pirazolilsulfanilo, triazolilsulfanilo, piridilsulfanilo, pirimidilsulfanilo, piridazinilsulfanilo y pirazinilsulfanilo. Un ejemplo preferido de tal grupo heteroarilsulfanilo es triazolilsulfanilo (de manera destacable [1,2,3]triazol-4-ilsulfanilo). Los grupos heteroarilsulfanilo están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituídos (preferentemente mono-sustituídos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo (y preferentemente de entre fenilo). Un ejemplo de tal grupo heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido es 3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanilo.

El término “heteroarilsulfonilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroaril-S(O)<sub>2</sub> en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente, grupo que está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre. Un grupo “heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroarilsulfonilo como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso que **R**<sup>9</sup> represente “heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido” la expresión significa los grupos anteriormente mencionados. Los preferidos son grupos heteroarilsulfonilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros que contienen en la fracción heteroarilo 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilsulfonilo monocíclicos de 5- o 6- miembros son furanilsulfonilo, oxazolilsulfonilo, isoxazolilsulfonilo, oxadiazolilsulfonilo, tienilsulfonilo, tiazolilsulfonilo, isotiazolilsulfonilo, tiadiazolilsulfonilo, pirrolilsulfonilo, imidazolilsulfonilo, pirazolilsulfonilo, triazolilsulfonilo, piridilsulfonilo, pirimidilsulfonilo, piridazinilsulfonilo y pirazinilsulfonilo. Un ejemplo preferido de tal grupo heteroarilsulfonilo es isoxazolilsulfonilo (de manera destacable isoxazol-4-sulfonilo). Los grupos heteroarilsulfonilo están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituídos (preferentemente di-sustituídos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (y preferentemente de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)). Un ejemplo de tal grupo heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido es 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilo.

El término “heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) como se ha definido anteriormente en el que el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido” la expresión “heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido” significa los grupos anteriormente mencionados, en el que el término “heteroarilo” significa un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente y preferentemente grupo heteroarilo mono-cíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados de manera independiente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo mono-cíclicos de 5- o 6- miembros como se utilizan en “heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido” son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo. Un ejemplo preferido de tal grupo heteroarilo es pirazolilo (de manera destacable pirazol-3-ilo). Los grupos heteroarilo como son utilizados en “heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido” están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituídos (preferentemente mono-sustituídos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (y preferentemente de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)). Un ejemplo de tal grupo heteroarilo opcionalmente sustituido como se utiliza en “heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido” es 1-metil-1H-pirazol-3-ilo. Un ejemplo preferido de un grupo heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido es 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi.

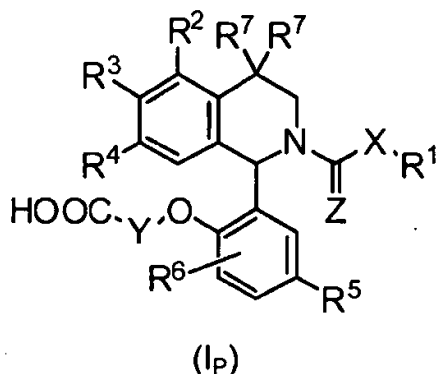
El término “heterociclilo”, usado solo o en combinación, se refiere a una fracción mono-cíclica saturada de 5 a 7 miembros en el anillo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, entendiéndose que un grupo heterociclilo no contiene 2 átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede encontrarse en una forma oxidada, es decir como un sulfóxido o como sulfonilo. Un grupo heterociclilo puede opcionalmente ser anillado en un anillo benceno. Un grupo “heterociclilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido según se defina explícitamente.

En el caso que **R**<sup>1</sup> represente “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido” el término “heterociclilo” significa los grupos anteriormente mencionados. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo son pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, cromanilo, dihidrobenzooxazinilo, dihidrobenzotiazinilo y dihidrobenzodioxinilo. Los ejemplos preferidos son tiazolidinilo (de manera destacable tiazolidin-3-ilo), indolinilo (de manera destacable indolin-1-ilo), isoindolinilo (de manera destacable isoindolin-2-ilo), tetrahydroquinolinilo (de manera destacable 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo) y dihidrobenzooxazinilo (de manera destacable 2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il). Un ejemplo preferido adicional es pirrolidinilo (de manera destacable pirrolidin-1-ilo). Los grupos heterociclilo están de manera independiente sin sustituir, mono-, di- o tri-sustituídos (preferentemente sin sustituir, mono- o di-sustituídos), en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo y fenilo. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo opcionalmente sustituidos son 4-oxo-2-fenil-tiazolidin-3-ilo, indolin-1-ilo,

isoindolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo y 6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilo. Son ejemplos adicionales 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 4-metil-2-oxo-tiazolidin-3-ilo, 2-oxo-tiazolidin-3-ilo y 1-oxo-isoindolin-2-ilo.

La expresión "sistema de anillo parcialmente insaturado de 10 miembros", significa un grupo tetrahidronaftilo (de manera destacable 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo) o un grupo cromenilo (de manera destacable 2H-cromen-3-ilo).

- 5 2) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de fórmula (I<sub>P</sub>),



en la que

X representa -NH-, -O- o un enlace;

10 Y representa alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Z representa O o S;

R<sup>1</sup> representa

- alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>);
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi sustituido opcionalmente, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido o -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;
- alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;
- alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;
- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;
- arilo opcionalmente sustituido; o
- un sistema de anillo parcialmente insaturado de 10 miembros;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilsulfonilo o alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

25 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno o alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, -CONH<sub>2</sub>, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilsulfonilo o dimetilamino-sulfonilo;

30 R<sup>6</sup> representa hidrógeno o halógeno; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman juntos un grupo metilendioxi;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o metilo;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno o metilo; y

R<sup>9</sup> representa arilsulfonilo opcionalmente sustituido o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido;  
con la condición de que

- (1) R<sup>1</sup> es diferente de arilo opcionalmente sustituido si X representa -NH- o un enlace; y  
(2) al menos uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es diferente de hidrógeno;

5 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

3) Una realización adicional de la invención, se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que

X representa -NH-, -O- o un enlace;

Y representa alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Z representa O;

10 n representa 0 o 1;

R<sup>1</sup> representa

• alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi sustituido opcionalmente, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido o heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido;

15 • cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está mono- o di-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con arilo sustituido opcionalmente o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno o alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

20 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o fenilsulfonilo;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o halógeno; o

25 R<sup>7</sup> representa hidrógeno; y

R<sup>10</sup> representa -C(O)OH, -C(O)NH-CN, -C(O)NH-OH, -C(O)NH-S(O)<sub>2</sub>CF o heteroarilo opcionalmente sustituido; y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

4) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1) o 2), en la que

X representa -NH-, -O- o un enlace;

Y representa alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

30 Z representa O;

R<sup>1</sup> representa

• alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi sustituido opcionalmente, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido o heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido; o

35 • cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno o alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

40 R<sup>5</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o fenilsulfonilo;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o halógeno; y

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o metilo;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

45 5) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que

X representa -NH-, -O- o un enlace;

Y representa alcanodifilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Z representa O;

R<sup>1</sup> representa

- 5
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido; o
  - ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o halógeno;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;

10 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metoxi o flúor;

R<sup>5</sup> representa trifluorometilo, halógeno, ciano, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor; y

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

15 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que

X representa -O- o un enlace;

Y representa metanodifilo;

20 Z representa O;

n representa 0 o 1;

R<sup>1</sup> representa

- 25
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido (preferentemente con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido); o
  - ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo o flúor (preferentemente hidrógeno o flúor);

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno;

30 R<sup>5</sup> representa halógeno o ciano (preferentemente cloro);

R<sup>6</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno; y

R<sup>10</sup> representa -C(O)OH;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 7) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1) o 2), en la que

X representa -NH-;

Y representa alcanodifilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (preferentemente metanodifilo);

Z representa O o S;

40 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (preferentemente metilo o etilo) que está mono-sustituido con fenilo, fenilo que no está sustituido o mono-sustituido con halógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (y preferentemente con cloro o metoxi);



R<sup>2</sup> representa hidrógeno;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa halógeno (preferentemente flúor o cloro);

5 R<sup>6</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1) o 2), en la que

X representa -O-;

10 Y representa alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Z representa O;

R<sup>1</sup> representa

- alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>);
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o arilo opcionalmente sustituido; o
- 15 • arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilsulfonilo o alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno o alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

20 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, -CONH<sub>2</sub>, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilsulfonilo o dimetilamino-sulfonilo;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o halógeno; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman juntos un grupo metilendioxiilo;

25 R<sup>7</sup> representa hidrógeno o metilo;

con la condición de que al menos uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son diferente de hidrógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) u 8), en la que

30 X representa -O-;

Y representa alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Z representa O;

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o halógeno;

35 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metoxi o flúor;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metoxi o flúor;

R<sup>5</sup> representa trifluorometilo, halógeno, ciano, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1 en la que

X representa -O-;

5 Y representa alcanodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) (preferentemente metanodiílo);

Z representa O;

n representa 0 o 1;

10 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (preferentemente con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido);

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo o halógeno (preferentemente hidrógeno, trifluorometilo o flúor);

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o halógeno (preferentemente hidrógeno o flúor);

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno (preferentemente hidrógeno o flúor);

15 R<sup>5</sup> representa halógeno, ciano, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (preferentemente flúor, cloro o ciano);

R<sup>6</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno; y

R<sup>10</sup> representa -C(O)OH, -C(O)NH-S(O)<sub>2</sub>CF o heteroarilo opcionalmente sustituido (preferentemente -C(O)OH);

20 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

11) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1) o 2), en la que

X representa un enlace;

Y representa alcanodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Z representa O;

25 R<sup>1</sup> representa

- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido o -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

30 • alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

- alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido; o

- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o halógeno;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno;

35 R<sup>4</sup> representa hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa halógeno o ciano;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno o metilo; y

40 R<sup>9</sup> representa arilsulfonilo opcionalmente sustituido o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que

X representa un enlace;

Y representa metanodifilo;

5 Z representa O;

n representa 0 o 1;

R<sup>1</sup> representa

10 • alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido opcionalmente, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido (preferentemente con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxi sustituido opcionalmente o arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido);

15 • ciclopropilo que está di-sustituido con metilo, mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido (preferentemente mono-sustituido con arilo sustituido opcionalmente);

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o halógeno (preferentemente hidrógeno o flúor);

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o halógeno (preferentemente hidrógeno o flúor);

R<sup>4</sup> representa hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa halógeno o ciano (preferentemente flúor o cloro);

20 R<sup>6</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno; y

R<sup>10</sup> representa -C(O)OH;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

25 13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) 11) o 12), en la que

X representa un enlace;

Y representa metanodifilo;

Z representa O;

R<sup>1</sup> representa

30 • alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido; o

• ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o flúor;

35 R<sup>3</sup> representa hidrógeno;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa flúor, cloro o ciano;

R<sup>6</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

40 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que

X representa -NH-, -O- o un enlace;

Y representa metanodifilo;

Z representa O;

5 n representa 0;

R<sup>1</sup> representa

- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido;

10 • ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o halógeno (preferentemente hidrógeno o flúor);

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o halógeno (preferentemente hidrógeno o flúor);

R<sup>4</sup> representa hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa halógeno (preferentemente flúor o cloro);

15 R<sup>6</sup> representa hidrógeno;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

R<sup>10</sup> representa -C(O)OH;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 7) o 14), en la que

X representa -NH-;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), 8) a 10) o 14), en la que

25 X representa -O-;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6) u 11) a 14), en la que

30 X representa un enlace;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 7) a 11) o 15) a 17), en la que

Y representa metanodifilo, etan-1,1-diilo o propan-1,3-diilo (y preferentemente metanodifilo o etan-1,1-diilo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11) o 15) a 17), en la que

Y representa metanodifilo o etan-1,1-diilo en configuración (R) (y preferentemente metanodifilo);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

40 20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en la que

Z representa O;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las

realizaciones 1) o 3) a 20), en la que

n representa 0;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5 22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 20), en la que

n representa 1;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 8) o 15) a 22), en la que

10 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

24) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 15) a 22), en la que

R<sup>1</sup> representa

15 • alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)) que está mono- sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi sustituido opcionalmente, heteroariloxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido opcionalmente, heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido o -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; o

20 • cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) (preferentemente ciclopropilo) que está mono- o di-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono- sustituido con arilo opcionalmente sustituido o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

25 25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3) o 15) a 22), en la que

R<sup>1</sup> representa

30 • alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)) que está mono- sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido opcionalmente, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido o heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido; o

• ciclopropilo que está mono- o di-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido (preferentemente mono- o di-sustituidos con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o mono-sustituido con arilo sustituido opcionalmente y más preferentemente mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido);

35 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

26) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 11) o 15) a 22), en la que

R<sup>1</sup> representa

40 • alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido o heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido; o

• cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

45 27) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5) u 11) a 22), en la que

R<sup>1</sup> representa

• alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)

opcionalmente sustituido; o

- ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5 28) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5) u 11) a 22), en la que

$R^1$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ ) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi ( $C_1-C_2$ ) opcionalmente sustituido (y preferentemente con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido);

10 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6) o 10) a 28), en la que

el sustituyente para un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ), un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ) o un grupo alquilo ( $C_1-C_2$ ), si representa  $R^1$ , se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

30) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22) o 24) a 29), en la que el grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) mono-sustituido, si representa  $R^1$ , se selecciona de entre metilo; etilo sustituido en la posición 2; y *n*-propilo sustituido en la posición 3;

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

20 31) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3) o 15) a 22), en la que

$R^1$  representa cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) (preferentemente ciclopropilo) que está mono- o di-sustituido con alquilo ( $C_1-C_4$ ), mono-sustituido con alcoxi ( $C_1-C_4$ ), mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

32) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3), 12) o 15) a 22), en la que

$R^1$  representa cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) (preferentemente ciclopropilo) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

33) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6) u 11) a 22), en la que

$R^1$  representa cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) (preferentemente ciclopropilo) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

35 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

34) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 8) a 10) o 15) a 33), en la que

$R^2$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) o halógeno (y preferentemente hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, flúor, cloro o bromo);

40 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), 8) a 10) o 15) a 33), en la que

$R^2$  representa hidrógeno, fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ) o halógeno (y preferentemente hidrógeno, trifluorometilo o flúor);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

45 36) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6) o 8) a 33), en la que

$R^2$  representa halógeno (y preferentemente flúor);

y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

50 37) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 33), en la que

R<sup>2</sup> representa hidrógeno;  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

38) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), 8) a 10), 12) o 14) a 37), en la que

5 R<sup>3</sup> representa hidrógeno o halógeno (y preferentemente hidrógeno o flúor);  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

39) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 37), en la que

10 R<sup>3</sup> representa hidrógeno;  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

40) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 8) a 10) o 15) a 39), en la que

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno (y preferentemente hidrógeno, metoxi o flúor);  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

15 41) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 8) a 10) o 15) a 39), en la que

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o halógeno (y preferentemente hidrógeno o flúor);  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

20 42) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 39), en la que

R<sup>4</sup> representa hidrógeno;  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

43) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 8) o 15) a 42), en la que

25 R<sup>5</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o fenilsulfonilo;  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

44) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 8), 9) o 15) a 42), en la que

30 R<sup>5</sup> representa fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (y preferentemente trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, 4-fluorofenilo, [1,2,3]triazol-1-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo);  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 45) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), 8) a 13) o 15) a 42), en la que

R<sup>5</sup> representa halógeno o ciano (y preferentemente flúor, cloro o ciano);  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

46) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 42), en la que

40 R<sup>5</sup> representa halógeno (y preferentemente flúor o cloro);  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

47) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 8) a 10) o 15) a 42), en la que

45 R<sup>5</sup> representa arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (y preferentemente 4-fluorofenilo, [1,2,3]triazol-1-ilo o [1,2,3]triazol-2-il);  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

48) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 47), en la que

al menos uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es diferente de hidrógeno;  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

49) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 8) o 15) a 42), en la que

5 R<sup>5</sup> representa hidrógeno; y  
R<sup>6</sup> representa halógeno (preferentemente flúor);  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

50) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 48), en la que

10 R<sup>6</sup> representa hidrógeno;  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

51) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 50), en la que

15 R<sup>7</sup> representa hidrógeno;  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

52) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3) a 5), 7) a 11), 13) o 15) a 51), en la que

R<sup>10</sup> representa -C(O)OH, -C(O)NH-S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o heteroarilo opcionalmente sustituido;  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

20 53) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 3) a 5), 7) a 11), 13) o 15) a 51), en la que

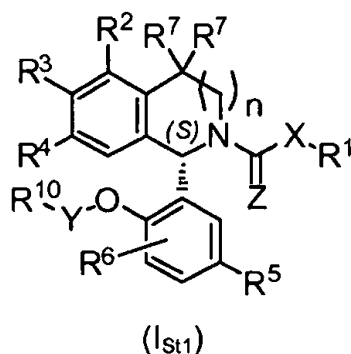
R<sup>10</sup> representa -C(O)OH o heteroarilo opcionalmente sustituido;  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

54) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), en la que

25 R<sup>10</sup> representa -C(O)OH;  
y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

55) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 54), en la que la configuración absoluta del centro estereogénico es como se representa en fórmula (I<sub>St1</sub>);

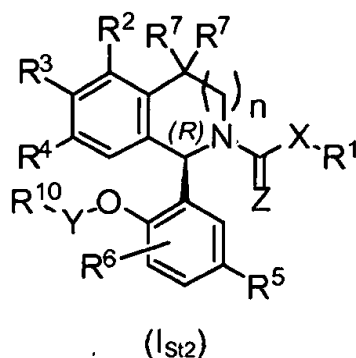
30



y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 56) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 54), en la que la configuración absoluta del centro estereogénico es como se representa en fórmula (I<sub>St2</sub>);





y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

57) Los compuestos preferidos de fórmula (I) tal como se los define en la realización 1) son seleccionados de entre el grupo que consiste de:

- 5      éster bencílico del ácido 1-(2-Carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-[2-((S)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-metil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(5-bromo-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 10      éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-4,5-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 5-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 15      éster bencílico del ácido 1-(5-bromo-2-carboximetoxi-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-ciano-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 20      éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-dimetilsulfamoiil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 25      éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-isopropil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(6-carboximetoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 30      éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido (S)-1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido (S)-1-[2-((S)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 ácido {4-fluoro-2-[(S)-2-((trans)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 35      éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-3,5-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 40      éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 5-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-  
 45      carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 ácido {2-[2-(2-benzod[isoxazol-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 50      ácido {4-fluoro-2-[2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-naftalen-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;

- ácido {4-fluoro-2-[2-(2-quinolin-7-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-quinolin-6-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-1H-indol-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 5 ácido (2-{2-[3-(1-etil-2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-{2-[3-(2,6-dicloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(2-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido [4-fluoro-2-(2-{2-[4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenil]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético;  
 10 ácido (2-{2-[3-(6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {2-[2-(2-benzo[b]tiofen-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(3-benzotiazol-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 15 ácido {2-[2-(2-bifenil-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-1H-benzoimidazol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-1,3-dihidro-isoindol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 20 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-(*trans*-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(2-ciclopropil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(2H-cromen-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 25 ácido {4-cloro-2-[2-(3-metoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(2-cloro-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 30 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-benzoimidazol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(2-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 35 ácido {4-cloro-2-[2-(2-indazol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-*trans*-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(1-fenil-1H-imidazol-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(4-oxo-2-fenil-tiazolidin-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 40 ácido [4-cloro-2-(2-{3-[3-(2,3-dimetil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-propionil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético;  
 ácido (2-{2-[2-(bifenil-2-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-cloro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(3-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-p-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 45 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(4-cloro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(2-trifluorometil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(4-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 50 ácido {4-cloro-2-[2-(3-m-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(3-cloro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(4-p-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 55 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(5-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 60 ácido {4-cloro-2-[2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-benciloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(3-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 65 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(4-m-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(4-o-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;

- ácido (4-cloro-2-{2-[4-(3-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[4-(2-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[4-(3-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 5 ácido {4-cloro-2-[2-(*trans*-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-(*trans*-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-*o*-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-benciloxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 10 ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-fenil-propinoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido [4-fluoro-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 15 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-benciloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(2-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(3-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 20 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(4-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-[2-[3-(2-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-[2-[3-(3-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-[2-[3-(4-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-*o*-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-naftalen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 25 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-*o*-toliloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-[2-[2-(2-cloro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 30 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-indan-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[(E)-3-(2-fluoro-fenil)-acriloil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-[(E)-3-*o*-tolil-acriloil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(5-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-fenoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 35 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(4-metansulfonil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-*o*-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(2-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 40 ácido (2-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[(*trans*)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-((*trans*)-2-*o*-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[(*trans*)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-  
 acético;  
 45 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-  
 acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(2-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 50 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,2-dimetil-propil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 55 butil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-metoxi-fenil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 fenil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-fenil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 isobutil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 60 2-metoxi-etilo éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-metoxi-fenil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-(2-cloro-fenil)-etilo éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 65 2-(2-cloro-fenil)-etilo éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-cloro-fenil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

- 2-(2-cloro-fenil)-etilo éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-etansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 5 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-metansulfonil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(5-bencensulfonil-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-etansulfonil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 10 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-etansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 5-bencensulfonil-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-pirimidin-5-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(4-carboximetoxi-4'-fluoro-bifenil-3-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 15 ácido (2-{2-[2-(3-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;
- ácido (2-{2-[2-(4-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;
- ácido (4-fluoro-2-{2-[2-(2-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-fluoro-2-{2-[2-(3-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-fluoro-2-{2-[2-(4-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- 20 ácido (4-fluoro-2-{2-[2-(3-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-fluoro-2-{2-[2-(4-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-fluoro-2-{2-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-fluoro-2-{2-[2-(2-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido [2-(2-bencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-fluoro-fenoxi]-acético;
- 25 ácido [4-fluoro-2-(2-fenilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético;
- ácido {4-fluoro-2-[2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido {2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;
- ácido (2-{2-[2-(2-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;
- 30 ácido {2-[2-(2-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi}-acético;
- ácido (2-{2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;
- ácido (4-fluoro-2-{2-[2-(3-fluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-fluoro-2-{2-[2-(2-fluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- 35 ácido (2-{2-[2-(3,4-difluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;
- ácido (2-{2-[2-(*N*-bencensulfonil-*N*-metil-amino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;
- ácido [4-fluoro-2-(2-{2-[*N*-(3-fluoro-bencensulfonil)-*N*-metil-amino]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético;
- ácido [2-(2-{2-[*N*-(3,4-difluoro-bencensulfonil)-*N*-metil-amino]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-fluoro-fenoxi]-acético;
- 40 éster bencílico del ácido 1-(5-carbamoil-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-[2-carboximetoxi-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-4-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 45 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-6-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-[2-(3-carboxi-propoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- ácido {4-ciano-2-[2-(*trans*-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido (R)-1-[2-(1-carboxi-etoxi)-5-cloro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 50 éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metansulfonilamino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico; y
- 55 ácido {4-cloro-2-[2-(2-metoxi-benciltiocarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- o sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;

se debe entender que para cualquiera de los compuestos listados anteriormente, que un centro estereogénico, que no está asignado de manera específica, puede estar en la configuración absoluta (*R*) o en la absoluta (*S*) y que un enlace doble, que no esté específicamente asignado, puede estar en la configuración (*E*) o (*Z*); por ejemplo, el

60 centro estereogénico en la posición 1 de la estructura central 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina puede estar en la configuración absoluta (*R*) o en la absoluta (*S*) (y preferentemente en la configuración absoluta (*S*)). Notablemente, los compuestos que contienen más de un centro estereogénico pueden cada uno estar, en cada centro estereogénico que no se asigne de manera específica, en la configuración absoluta (*R*) o en la configuración absoluta (*S*); por ejemplo un compuesto listado como ácido {4-fluoro-2-[2-(*trans*-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-

65 tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético puede ser ácido 2-[4-fluoro-2-[(*S*)-2-((1*R*,2*R*)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético, ácido 2-{4-fluoro-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético, ácido 2-{4-fluoro-2-[(R)-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético, ácido 2-{4-fluoro-2-[(R)-2-((1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético o una mezcla de los mismos (y preferentemente ácido 2-{4-fluoro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético o ácido 2-{4-fluoro-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético).

58) Compuestos de fórmula (I) preferidos adicionales tal como se los define en la realización 1) son seleccionados de entre el grupo que consiste en:

éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-bromo-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;  
 ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 2-metoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-metil-bencil éster 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-trifluorometil-bencil éster 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-metoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-metil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-trifluorometil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,4-dicloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,3-dicloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,6-dicloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,6-dimetoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,4-dimetil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,3-dimetil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,6-dimetil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,4-difluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,3-difluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,6-difluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,4,6-trimetil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-6-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,5-dicloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,4-dimetoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,3-dimetoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,6-dimetil-piridin-3-iléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-ciano-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,5-difluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 5-cloro-2-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-5-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 ciclohexiléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 1-metil-1H-pirazol-3-iléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 ciclopentiléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 isobutil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 butil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-metoxi-éster etílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 ciclopropiléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3,5-dimetil-pirazol-1-iléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 5-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-iléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-cloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;



- 2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 5 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 10 benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 15 indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- benzo[d]isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 20 tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 25 4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-metil-tiazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 30 2-metil-tiazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 3-metil-isoxazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 4-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 35 pirazin-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- pirimidin-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 40 pirimidin-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- fenéster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-(3-fluoro-fenil)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 45 2-metil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 50 3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 55 benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 60 1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 65 benzo[d]isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-

- carboxílico;  
 3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,3-difluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 5 2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 10 2,3-difluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-metoxi-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 15 2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-metil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-metoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-trifluorometil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-cloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 25 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-metoxi-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 30 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4,6-dimetoxi-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4,6-dimetoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 35 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-cloro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-pirrol[3,2-b]piridin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-cloro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 40 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{(S)-6-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 45 ácido (4-cloro-2-{(S)-6-fluoro-2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{(S)-2-[3-(6-cloro-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-cloro-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2-metoxi-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(quinolin-8-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 55 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(*trans*-2-*o*-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 60 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(3-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(*trans*-2-*m*-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[6-fluoro-2-(*trans*-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 65 ácido (4-cloro-2-{6-fluoro-2-[*trans*-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(*trans*-2-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;



- acético;
- ácido {4-cloro-2-[6-fluoro-2-(*trans*-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{6-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- 5 ácido {4-cloro-2-[6-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido (4-cloro-2-{6-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- 10 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2,4-dimetil-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- 15 ácido {4-cloro-2-[2-(3-1H-indol-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido (4-cloro-2-[2-(2,2-dimetil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido [2-(2-bencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético;
- 20 ácido [4-cloro-2-(2-fenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido (4-cloro-2-[2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;
- ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico bencil éster de ácido;
- éster bencilico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;
- éster bencilico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;
- 25 ácido {4-cloro-2-[2-*trans*-(2-fenil-ciclopropancarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[2-(quinolin-8-iloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- 30 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(3-indazol-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- 35 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(2-fluoro-fenoxi)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-*trans*-[2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-*trans*-[2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- 40 ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- 45 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;
- 50 ácido {4-cloro-2-[2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido [2-(2-Bencilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético;
- ácido [4-cloro-2-(2-fenetilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-fenoxi]-acético;
- ácido {4-cloro-2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;
- éster bencilico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,5-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;
- 55 éster bencilico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,5-difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;
- ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;
- ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;
- 60 ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;
- 65 éster bencilico del ácido (S)-1-[5-cloro-2-(2-oxo-2-trifluorometansulfonilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

éster bencílico del ácido (S)-1-[5-cloro-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico; y  
 éster bencílico del ácido 1-[5-cloro-2-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico; o sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;

- 5 se debe entender que para cualquiera de los compuestos listados anteriormente, que un centro estereogénico que no está específicamente asignado puede estar en la configuración absoluta (R) o en la absoluta (S) y que un doble enlace que no está específicamente asignado, puede estar en la configuración (E) o (Z); por ejemplo, el centro estereogénico en la posición 1 de la estructura central de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o isoindolina puede estar en la configuración absoluta (R) o en la absoluta (S) (y preferentemente en la configuración absoluta (S)).  
 10 Notablemente, los compuestos que contienen más de un centro estereogénico pueden, en cada centro estereogénico que no está asignado de manera específica, encontrarse en la configuración absoluta (R) o en la absoluta (S); por ejemplo un compuesto listado como ácido (4-cloro-2-{2-trans-[2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético puede ser ácido (4-cloro-2-{(S)-2-[(1S,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético, ácido (4-cloro-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético, ácido (4-cloro-2-{(R)-2-[(1S,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético, ácido (4-cloro-2-{(R)-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético o una mezcla de los mismos (y preferentemente ácido (4-cloro-2-{(S)-2-[(1S,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético o ácido (4-cloro-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético).  
 20

A menos que se indique expresamente lo contrario, los términos generales y nombres usados anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo en el presente documento preferentemente tienen dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados: Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas y enfermedades, esto quiere decir también un único compuesto, sal, composición farmacéutica o enfermedad.  
 25

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácidas y/o básicas no tóxicas, orgánicas o inorgánicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 58), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en enfermedades/ trastornos alérgicos/ inmunes crónicos y agudos que comprenden asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma severa, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia al veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a los alimentos, trastornos sistémicos de células mastocitos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad inflamatoria del intestino y artritis reumatoide; trastornos relacionados con el eosinófilo que comprenden vasculitis de los vasos pequeños tales como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y subconjuntos específicos de algunos órganos de los anteriores), síndromes hipereosinofílicos tales como neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis del reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, foliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angioliñoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica y síndrome de DRESS (sarpullido por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos); y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófilo y leucocitosis basófilo.  
 30  
 35  
 40

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 58), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma severa, rinitis alérgica, angioedema, alergia al veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergias alimentarias, trastornos sistémicos de las células mastocitos, shock anafiláctico, urticaria y eczema.  
 45  
 50

En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 58), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas desde el grupo que consiste en enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden vasculitis de los vasos pequeños como el síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica (y subconjuntos órgano-específicos de la última), síndromes hipereosinofílicos tales como neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis de reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, foliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angioliñoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica y síndrome de DRESS (sarpullido por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos).  
 55  
 60

- 5 Aún en otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 58), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas desde el grupo que consiste en enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófilo y leucocitosis basófilo.
- La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 58) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- 10 La presente invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables y con composiciones farmacéuticas y Formulaciones de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 58).
- Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 58) (o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo) como principio activo y de manera opcional portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 58) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica (tal como especialmente oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).
- 20 La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que será familiar para cualquier persona experto en la materia (véase por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) transformando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico en una forma de administración galénica en conjunto con materiales portadores adecuados sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y si se desea con los adyuvantes farmacéuticos habituales.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento, que comprende la administración al sujeto de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 58), o una sal farmacéuticamente aceptable de la mismo.
- 30 La presente invención también incluye compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, en especial compuestos de fórmula (I) marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio), que son compuestos idénticos a los compuestos de fórmula (I) salvo que uno o más átomos han sido cada uno reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada frecuentemente en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, en especial los compuestos de fórmula (I) marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio) y las sales de los mismos forman parte del ámbito de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado  $^2\text{H}$  (deuterio) puede llevar a una mayor estabilidad metabólica, que da como resultado, por ejemplo, una mayor vida media, o en menores requerimientos de dosificación, o que pueden conducir a una menor inhibición de las enzimas citocromo P450, lo que resulta por ejemplo en un perfil mejor de seguridad. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están marcados isotópicamente, o están marcados con tan solo uno o más átomos de deuterio. En una sub-modalidad, los compuestos de fórmula (I) no están para nada marcados isotópicamente.
- 35 40 Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden ser preparados de manera análoga a los procedimientos descritos más adelante en el presente documento, pero usando la variante isotópica de los reactivos o materiales de partida adecuadas.
- Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), ( $I_{\text{ST1}}$ ), ( $I_{\text{ST2}}$ ), ( $I_{\text{P}}$ ), ( $I-1$ ), ( $I-2$ ), ( $I-3$ ), ( $I_{\text{ISO}}$ ) o ( $I_{\text{TE T}}$ ), en este texto debe entenderse como refiriéndose también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente. Las preferencias indicadas por los compuestos de fórmula (I) se aplican por supuesto *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula ( $I_{\text{ST1}}$ ), los compuestos de fórmula ( $I_{\text{ST2}}$ ), los compuestos de fórmula ( $I_{\text{P}}$ ), a los compuestos de fórmula ( $I-1$ ), los compuestos de fórmula ( $I-2$ ), los compuestos de fórmula ( $I-3$ ), los compuestos de fórmula ( $I_{\text{ISO}}$ ) y los compuestos de fórmula ( $I_{\text{TE T}}$ ) así como a las sales y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), de fórmula ( $I_{\text{ST1}}$ ), de fórmula ( $I_{\text{ST2}}$ ), de fórmula ( $I_{\text{P}}$ ), de fórmula ( $I-1$ ), de fórmula ( $I-2$ ), de fórmula ( $I-3$ ), de fórmula ( $I_{\text{ISO}}$ ) o de fórmula ( $I_{\text{TE T}}$ ). Se aplica el mismo criterio a estos compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos o los usos de estos compuestos para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con la presente invención.
- 55 A menos que las temperaturas relativas usadas, el término "aproximadamente" (o de manera alternativa, "en torno de") ubicado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende de X menos del 10 % de X a X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende de X menos del 5 % de X a X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o de manera alternativa "en torno de") ubicado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que

se extiende de la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende de Y menos 5 °C a Y más 5 °C. Además, la expresión "temperatura ambiente" (t.a.) tal como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura de aproximadamente de 25 °C.

5 Cada vez que se usa la palabra "entre" para describir un rango numérico, se debe entender que los puntos extremos del intervalo indicado son explícitamente incluidos en el rango. Por ejemplo: si se desvela un rango de temperatura que es entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos extremos 40 °C y 80 °C están incluidos en el rango, o si se define una variable como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

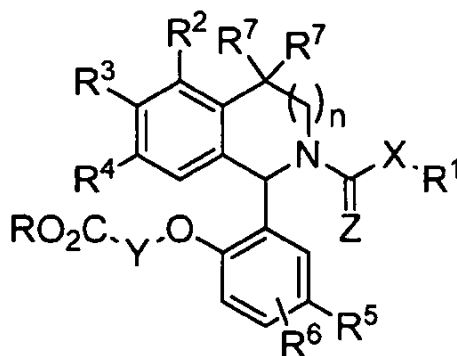
10 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) modulan la activación de PGD<sub>2</sub> del receptor CRTH2. El efecto biológico de tales compuestos puede probarse en una diversidad de ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para unirse al receptor CRTH2 puede medirse mediante procedimientos similares a los descritos en la bibliografía (Arimura A. y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 298(2), 411-419; y Sawyer N. y col., *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 137, 1163-1172, respectivamente) y mediante los ensayos descritos más adelante en la parte experimental.

15 Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de reacciones delineada en los Esquemas a continuación, en los que X, Y, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen para la Fórmula (I). Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental. En algunos casos los grupos genéricos X, Y, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden ser incompatibles con el montaje ilustrado en los Esquemas a continuación, y por lo tanto, requerirán el uso de grupos de protección (PG).  
 20 Por ejemplo puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos tales como los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando se deseen estos grupos en el producto final, a fin de que no participen en las reacciones. El uso de grupos de protección es bien conocido en la técnica (véase por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Se asume que tales grupos de protección se encuentran en posición según sea necesario. En la siguiente descripción, por ejemplo, cuando se utilice "PG" como un grupo amino-protector, preferentemente se hace referencia a un grupo tal como *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, o aliloxicarbonilo, más preferentemente benciloxicarbonilo. Además, "L" se refiere a un grupo saliente, tal como un grupo hidroxilo activado (por ejemplo como mesilato, tosilato, éster activo etc.), un grupo hidroxilo activado *in-situ* (tal como se utiliza, por ejemplo, en las reacciones de Mitsunobu), o un halógeno, en particular cloro o bromo. Más aún, "R" se refiere a un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), preferentemente metilo, etilo o *tert*-butilo.

30 En general, todas las transformaciones pueden llevarse a cabo de acuerdo con metodologías estándar bien conocidas como se desvela en la bibliografía o tal como se desvela en los procedimientos a continuación. Los compuestos obtenidos también pueden ser convertidos en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una manera conocida *per se*.

35 Generalmente, los compuestos de fórmula (I), en los que R<sup>10</sup> representa -COOH, se obtienen a partir de un éster de Estructura 1, en el que R representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (preferentemente metilo, etilo, o *tert*-butilo) mediante hidrólisis del grupo éster usando procedimientos rutinarios, por ejemplo mediante la agitación de un intermedio de Estructura 1, en el que R representa metilo o etilo, con una solución acuosa de LiOH, NaOH o KOH en un codisolvente orgánico tal como un alcohol (como MeOH o EtOH), THF, acetona, MeCN, o DMF; o mediante la agitación de un intermedio de Estructura 1, en el que R representa *tert*-butilo, en un ácido como TFA.

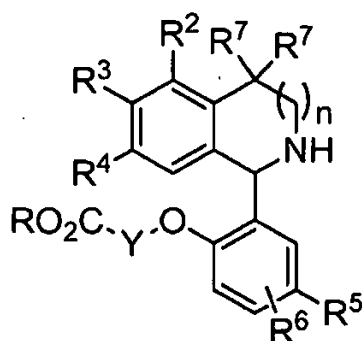
40



**Estructura 1, en la que R representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)**

45 Un intermedio de Estructura 1 se obtiene por ejemplo mediante la reacción de un intermedio de Estructura 2, o de una sal de lo mismo, tal como una sal clorhidrato, con un reactivo de fórmula L-C(O)X-R<sup>1</sup>, en la que X y R<sup>1</sup> son como se define para la Fórmula (I) y L es un grupo saliente tal como un halógeno (en particular cloro), en presencia de una base como NEt<sub>3</sub>, DIPEA, *N*-etil-morfolina, *N*-metilpiperidina, o piridina, en un disolvente adecuado, como THF, o

DCM. La material de partida L-C(O)X-R<sup>1</sup> puede ser un cloroformato; un acilo anhídrido; o un haluro de acilo como un cloruro ácido o como un bromuro ácido. El haluro ácido puede estar disponible en el mercado, conocido en la técnica u obtenible *in situ* a partir del ácido carboxílico correspondiente disponible en el mercado o bien conocido en una reacción con un reactivo de halogenación como cloruro de oxalilo u oxiclورو fosforoso en condiciones conocidas para una persona experta en la materia.



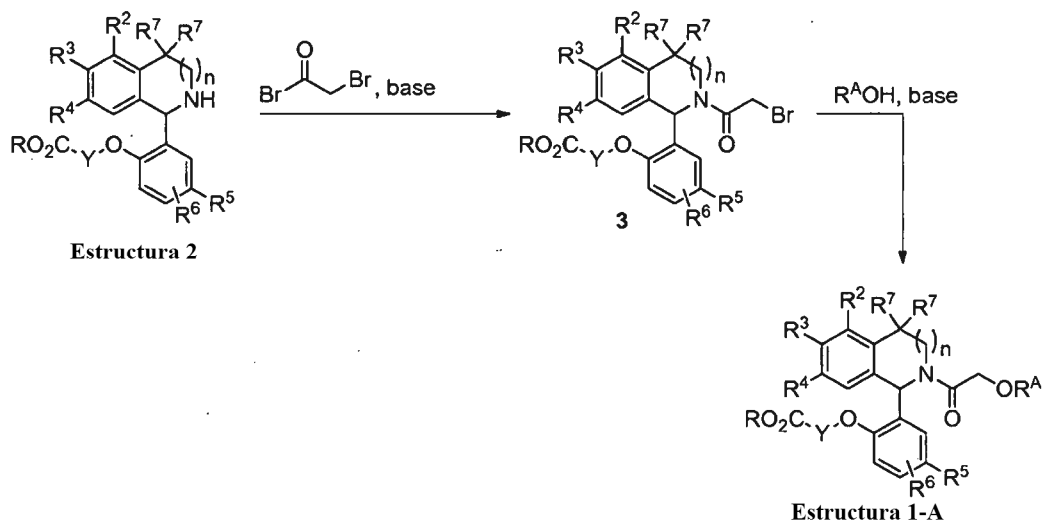
Estructura 2

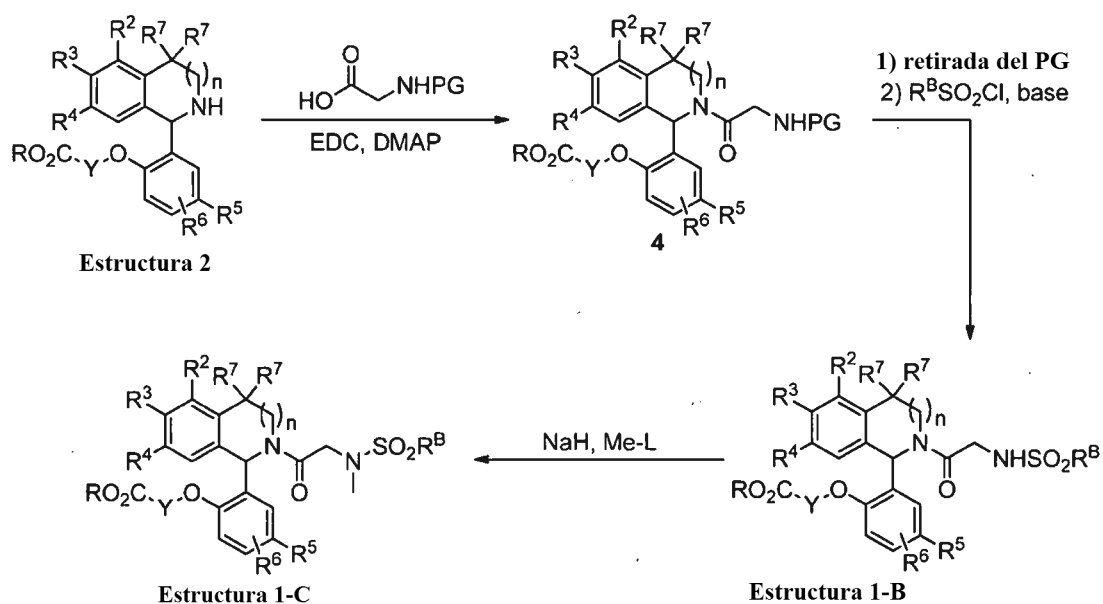
En otro aspecto, un intermedio de Estructura 2 se hace reaccionar con isocianato o isotiocianato disponible en el mercado o bien conocido en presencia de una base para formar un intermedio de Estructura 1.

En otro aspecto, un intermedio de Estructura 2 se activa con trifósgeno o CDI y el intermedio reactivo se trata después con un alcohol o con una amina para dar un intermedio de Estructura 1, en el que X representa -NH- o -O-.

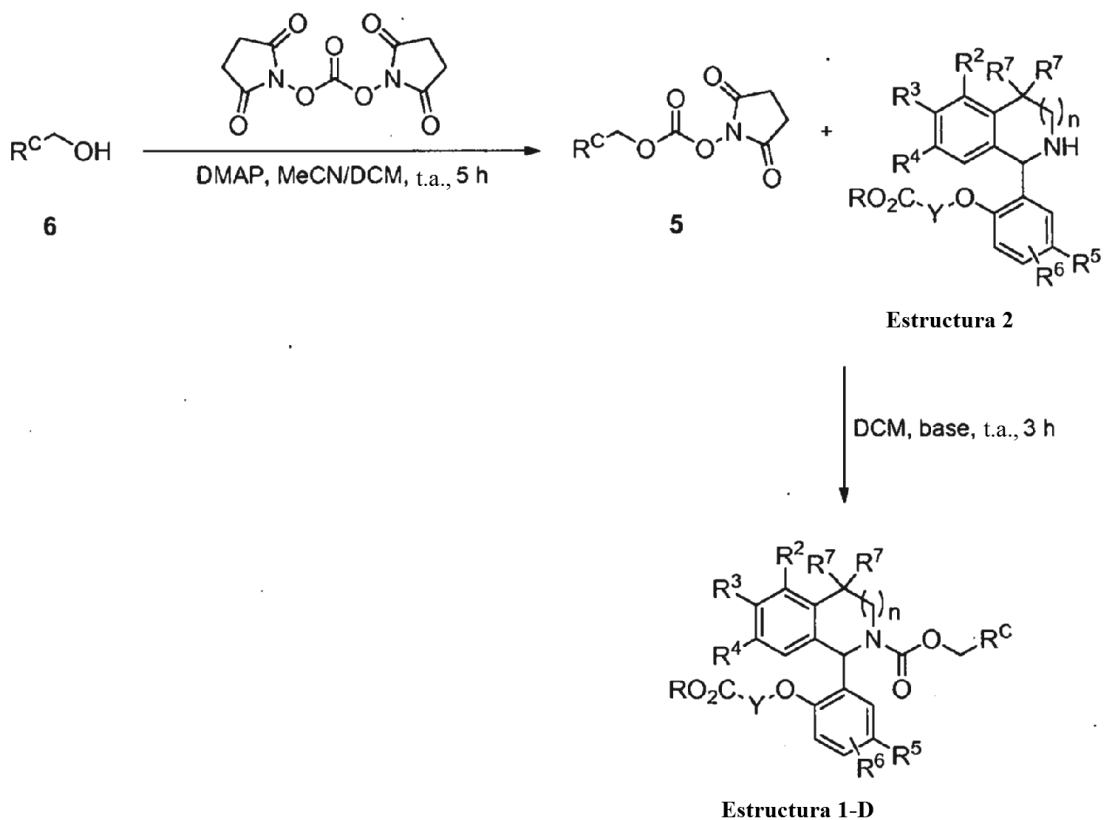
En un aspecto adicional, un intermedio de Estructura 2 se condensa con un ácido carboxílico disponible en mercado o bien conocido en presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDC, TBTU, diisopropilcarbodiimida, HATU, DCC, reactivo de Ghosez o similar, en presencia de una base como NE<sub>3</sub>, DIPEA, o piridina para formar un intermedio de Estructura 1.

En un aspecto adicional, un intermedio de Estructura 2 se hace reaccionar con bromuro de bromoacetilo en presencia de una base como NE<sub>3</sub> o DIPEA para dar el bromuro 3, que se usa después en una reacción de eterificación con alcoholes R<sup>A</sup>OH (en el que R<sup>A</sup> representa aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido) en presencia de una base como hidruro de sodio para dar un compuesto de Estructura 1-A (Esquema 1). De manera alternativa, un intermedio de Estructura 2 se usa en un acoplamiento de amida con un aminoácido N-prottegido para dar una amida 4. La desprotección (por ejemplo hidrógenolisis catalítica de un grupo protector Cbz), seguida de por la reacción de la amina resultante con un cloruro de sulfonilo R<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>Cl (en el que R<sup>B</sup> representa arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido) produce un derivado de Estructura 1-B. La sulfonamida resultante puede alquilarse con Me-L (en el que L es un bromuro o yoduro) en presencia de una base como hidruro de sodio para dar un intermedio de Estructura 1-C (Esquema 2).



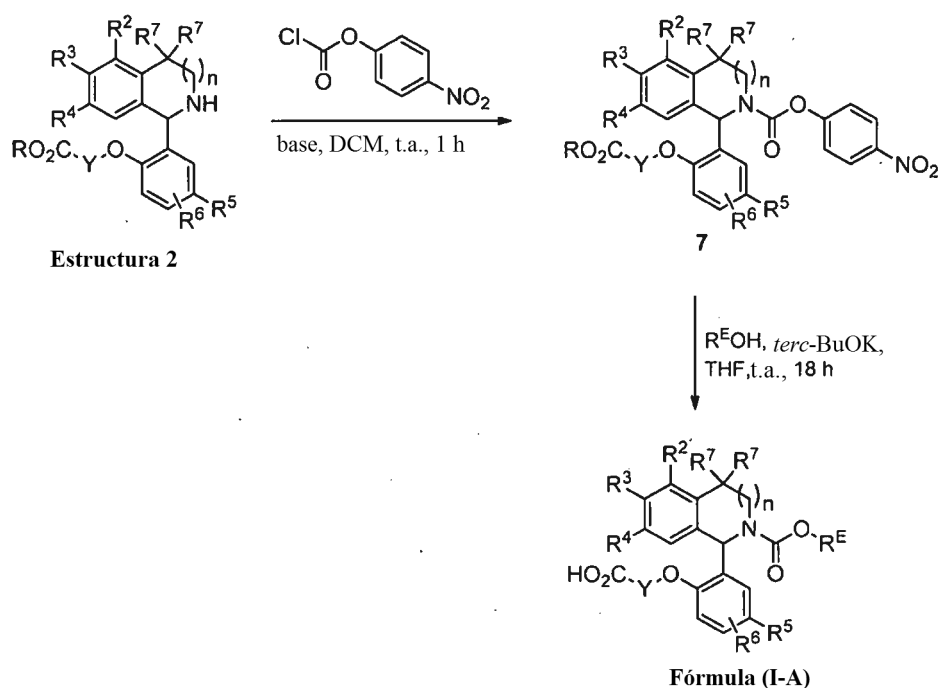
**Esquema 1.** Síntesis de intermedios de Estructura 1-A.**Esquema 2.** Síntesis de intermedios de Estructura 1-B y 1-C.

- 5 En otro aspecto un intermedio de Estructura 2 se hace reaccionar con un carbonato 5 (en el que R<sup>C</sup> representa arilo opcionalmente sustituido) en presencia de una base como NEt<sub>3</sub> o DIPEA para dar un intermedio de Estructura 1-D (Esquema 3). Un carbonato 5 se prepara mediante la reacción de un alcohol bencílico 6 con carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo en presencia de una base tal como DMAP.

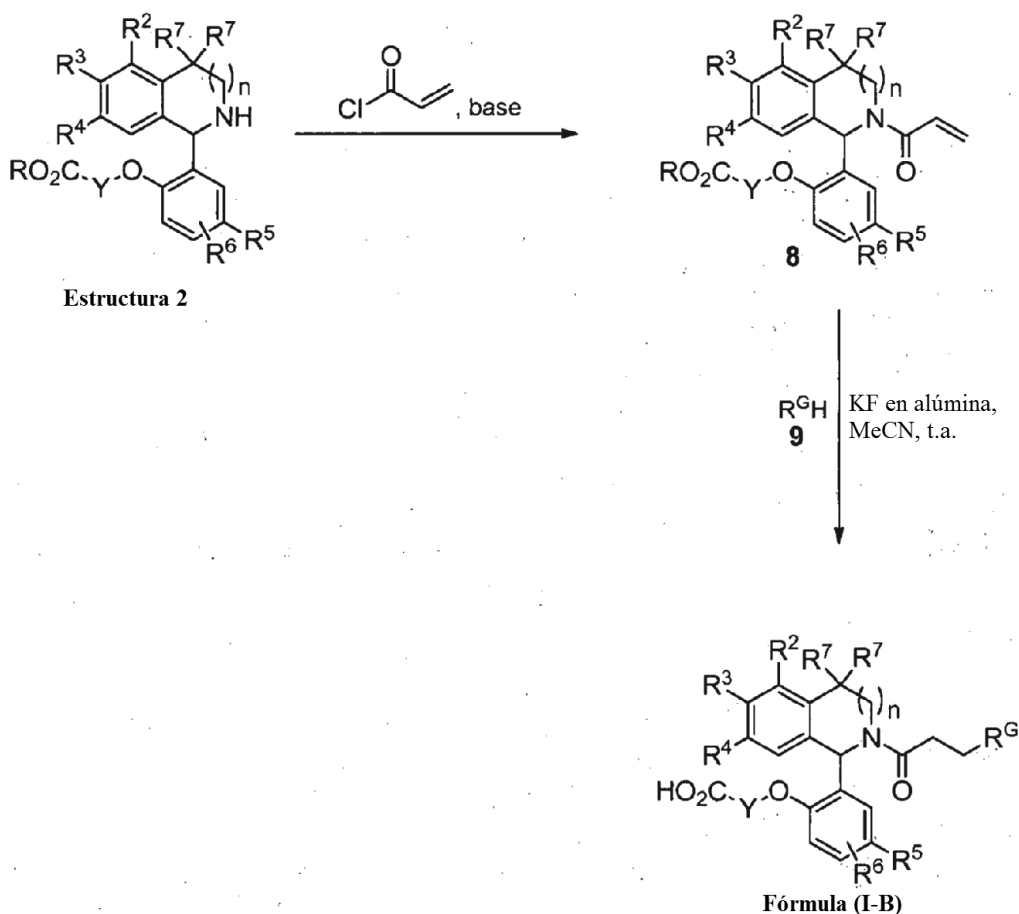


**Esquema 3. Síntesis de intermedios de Estructura 1-D.**

De manera alternativa un intermedio de Estructura 2 se condensa con clorofornato de 4-nitrofenilo en presencia de una base como  $\text{NEt}_3$  o DIPEA para dar un carbamato 7 (Esquema 4). El carbamato 7 se trata después con un alcohol  $\text{R}^{\text{E}}\text{OH}$  (en el que  $\text{R}^{\text{E}}$  representa alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que está mono-sustituido con cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ), alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) opcionalmente sustituido, heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido o  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ) en presencia de *tert*-butóxido de potasio para dar un compuesto de fórmula (I-A). En estas condiciones específicas, la saponificación y la sustitución tienen lugar durante la misma reacción.

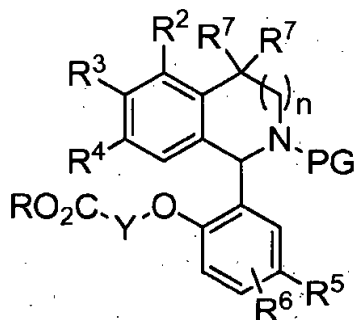
**Esquema 4. Síntesis de un compuesto de fórmula (I-A).**

En otra alternativa, un intermedio de Estructura 2 se trata con cloruro de acrililo en presencia de una base como  $\text{NEt}_3$  o DIPEA para dar la vinil amida 8 (Esquema 5). La vinil amida 8 puede someterse a una adición de Michael con  $\text{R}^{\text{G}}\text{H}$  (9), en el que  $\text{R}^{\text{G}}\text{H}$  representa un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene un átomo de nitrógeno hidrogenado en el sistema anular, como un derivado indol, azaindol o indazol opcionalmente sustituido. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de fluoruro de potasio en alúmina (F. M. Moghaddam y col., *Lett. Org. Chem.* 2006, 3, 157-160) y tiene lugar en el átomo de nitrógeno del grupo heteroarilo para dar un compuesto de fórmula (I-B). En estas condiciones de reacción específicas, se genera hidróxido de potasio y la adición de Michael y la saponificación tienen lugar durante la misma reacción.



**Esquema 5.** Síntesis de intermedios de fórmula (I-B).

Un intermedio de Estructura 2 se obtiene después de la retirada de un grupo protector (PG) a partir de un intermedio de Estructura 10, aplicando condiciones de reacción conocidas por la personas experta. Preferentemente, PG es un grupo tal como *tert*-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo. Un grupo protector benciloxycarbonilo se retira mediante hidrógenolisis o tratamiento con un ácido; un grupo *tert*-butoxicarbonilo se escinde en condiciones ácidas.

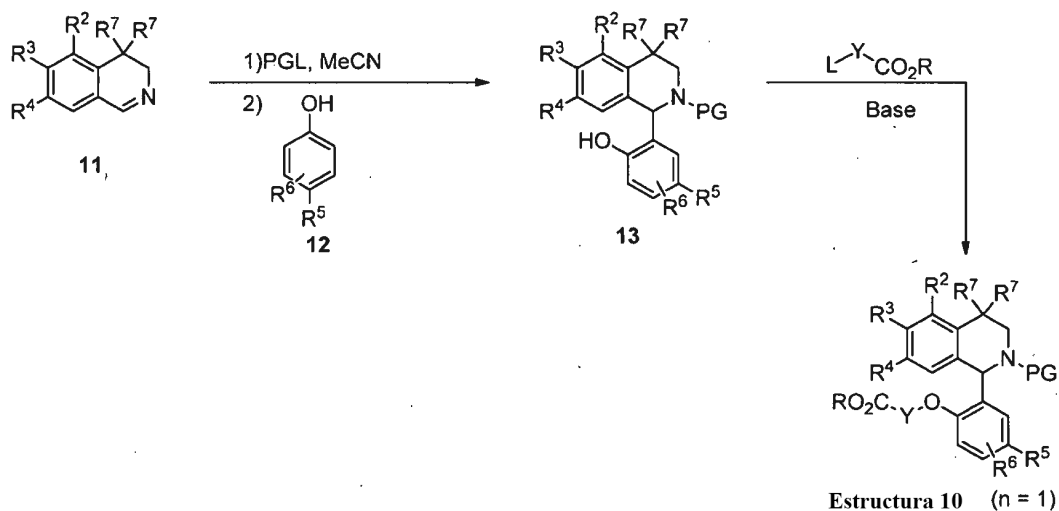


Estructura 10

Un intermedio de Estructura 10, en el que  $n$  representa 1 (una tetrahydroisoquinolina) se obtiene mediante una de las rutas de síntesis descritas a continuación. Por ejemplo, una reacción intermolecular de  $\alpha$ -amidoalquilación entre una 3,4-dihidroisoquinolina 11 y un fenol 12 (Esquema 6) da la tetrahydroisoquinolina 13. En esta reacción, la 3,4-dihidroisoquinolina 11 se activa en primer lugar a temperatura ambiente en MeCN con un precursor de grupo protector PGL tal como di-*tert*-butilo dicarbonato o un clorofornato (tal como clorofornato de bencilo). Las especies activadas resultantes sufren una sustitución electrofílica con un compuesto aromático rico en electrones (tal como el fenol 12) en MeCN a una temperatura de aproximadamente de 60 - 80 °C. Una alquilación subsecuente del fenol 13 con un electrófilo L-Y-CO<sub>2</sub>R, en el que Y es como se define en fórmula (I) y L es un grupo saliente tal como bromuro, en presencia de una base como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> proporciona la obtención de un intermedio de Estructura 10 ( $n =$

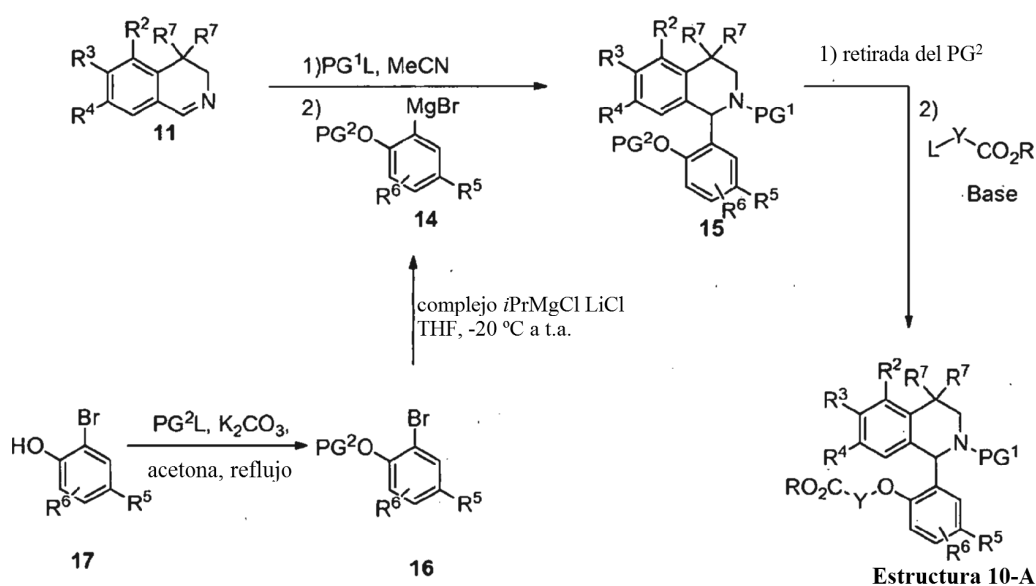


1).



Esquema 6. Síntesis del intermedio de Estructura 10 (n = 1).

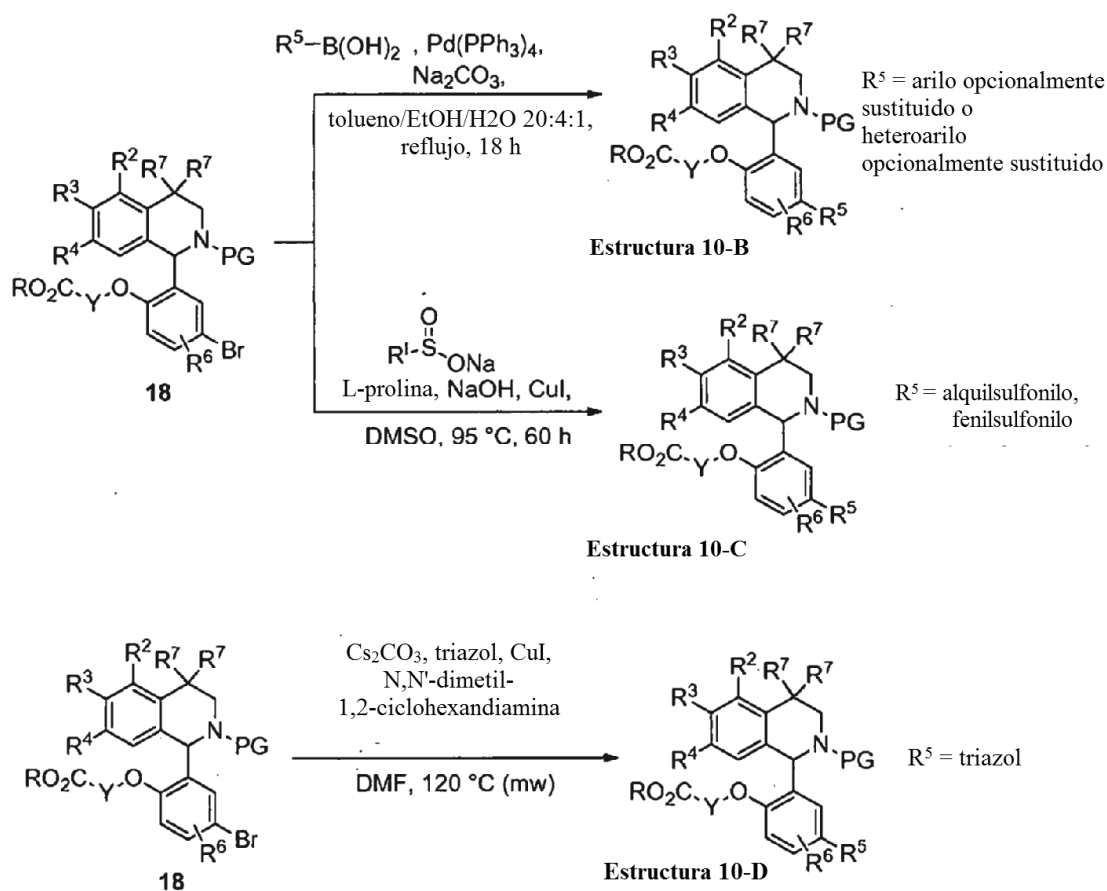
- 5 En otro aspecto, el tratamiento de una dihidroisoquinolina **11** con un precursor de grupo protector PG<sup>1</sup>L tal como di-*tert*-butilo dicarbonato o un clorofornato (tal como clorofornato de bencilo), seguido de la adición de un reactivo de Grignard **14** proporciona la tetrahidroisoquinolina **15** (Esquema 3). El reactivo de Grignard **14** se prepara mediante el
- 10 o un haluro de bencilo (por ejemplo, bromuro de bencilo) como precursor de grupo protector PG<sup>2</sup>L en presencia de una base como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente como acetona. La desprotección selectiva del grupo fenol protector de Estructura **15**, como una retirada selectiva de un grupo alilo en presencia de un grupo carbamato protector (PG<sup>1</sup>) con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y un derivado de ácido barbitúrico y una alquilación posterior con un electrófilo L-Y-CO<sub>2</sub>R, en el que Y es como se define en fórmula (I) y L es un grupo saliente tal como bromuro, en presencia de una base como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o
- 15 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> produce un intermedio de Estructura **10-A**.



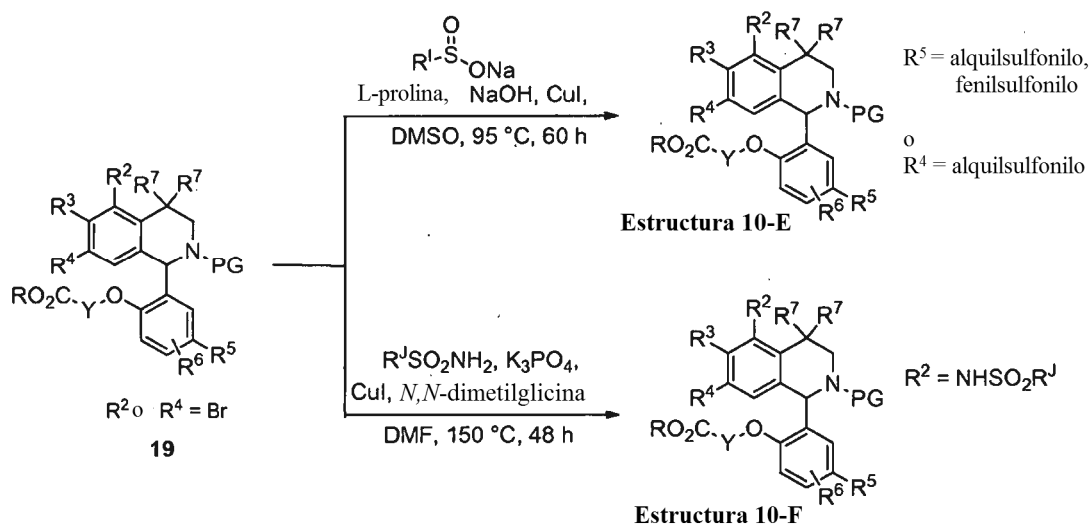
Esquema 7. Síntesis del intermedio de Estructura 10-A.

En otro aspecto, una reacción de Suzuki del bromuro **18** con un ácido borónico  $R^5B(OH)_2$  en presencia de un catalizador de paladio produce un intermedio de Estructura **10-B**. También podría usarse un bromuro **18** en una reacción de acoplamiento cruzado de Stille. Un bromuro **18** también puede convertirse en una sulfona de Estructura **10-C** usando un derivado sulfinato  $R^I S(O)ONa$  (en el que  $R^I$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ ) o fenilo) en presencia de un catalizador de cobre como  $CuI$  y un ligando como prolinato. Finalmente, un bromuro **18** puede convertirse en un derivado triazol de Estructura **10-D** usando un catalizador de cobre como  $CuI$  en presencia de un ligando bidentado como  $N,N'$ -dimetil-1,2-ciclohexandiamina (Esquema 8).

De manera alternativa, un bromuro **19** puede convertirse en una sulfona de Estructura **10-E** usando un derivado sulfinato  $R^I S(O)ONa$  (en el que  $R^I$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ ) o fenilo) en presencia de un catalizador de cobre como  $CuI$  y un ligando como prolinato. Un bromuro **19** puede convertirse en una sulfonamida de Estructura **10-F** usando un derivado sulfonamida  $R^J SO_2NH_2$  (en el que  $R^J$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ )) en presencia de un reactivo de cobre como  $CuI$  en presencia de ligando bidentado como  $N,N'$ -dimetilglicina (Esquema 9).

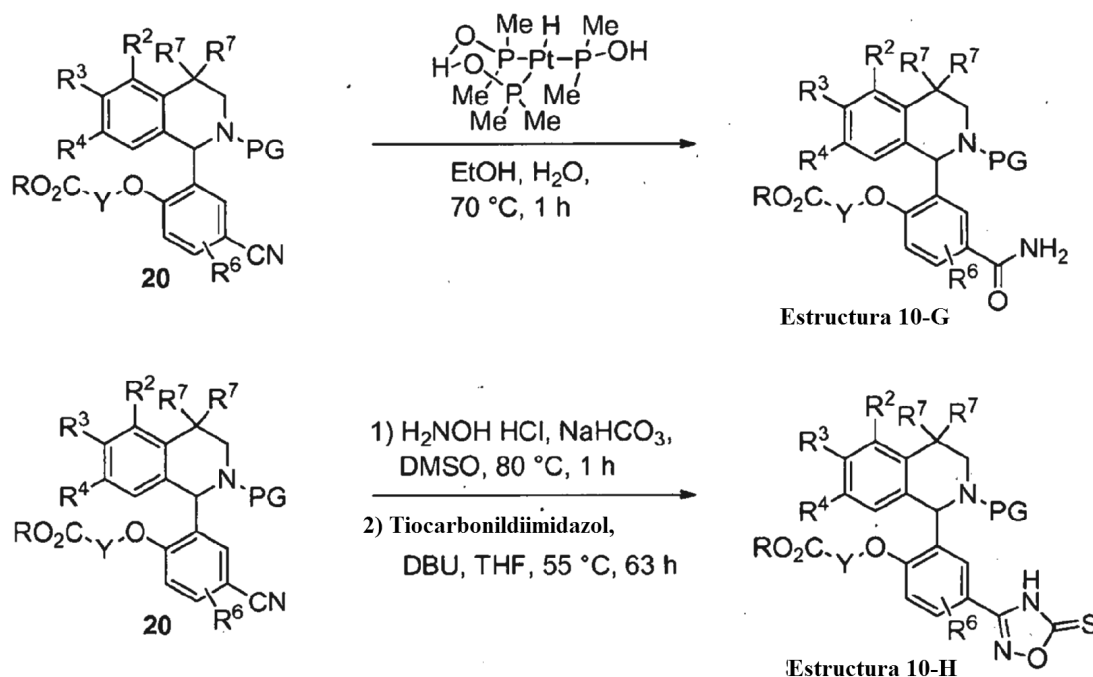


Esquema 8. Síntesis de intermedios de Estructura **10-B**, **10-C** y **10-D**.



Esquema 9. Síntesis de intermedios de Estructura 10-E y 10-F.

En otro aspecto, un nitrilo **20**, que se puede obtener siguiendo la secuencia representada en el Esquema 6 ( $R^5 = CN$ ), se convierte en una amida de Estructura **10-G** mediante una hidrólisis de nitrilo usando agua y el catalizador de platino desarrollado por Ghaffar y col. (*Tet. Lett.* 1995, 36, 8657). De manera alternativa, el nitrilo **20** se transforma en un derivado oxadiazol mediante condensación hidroxilamina y tiocarbonildiimidazol (Esquema 10).

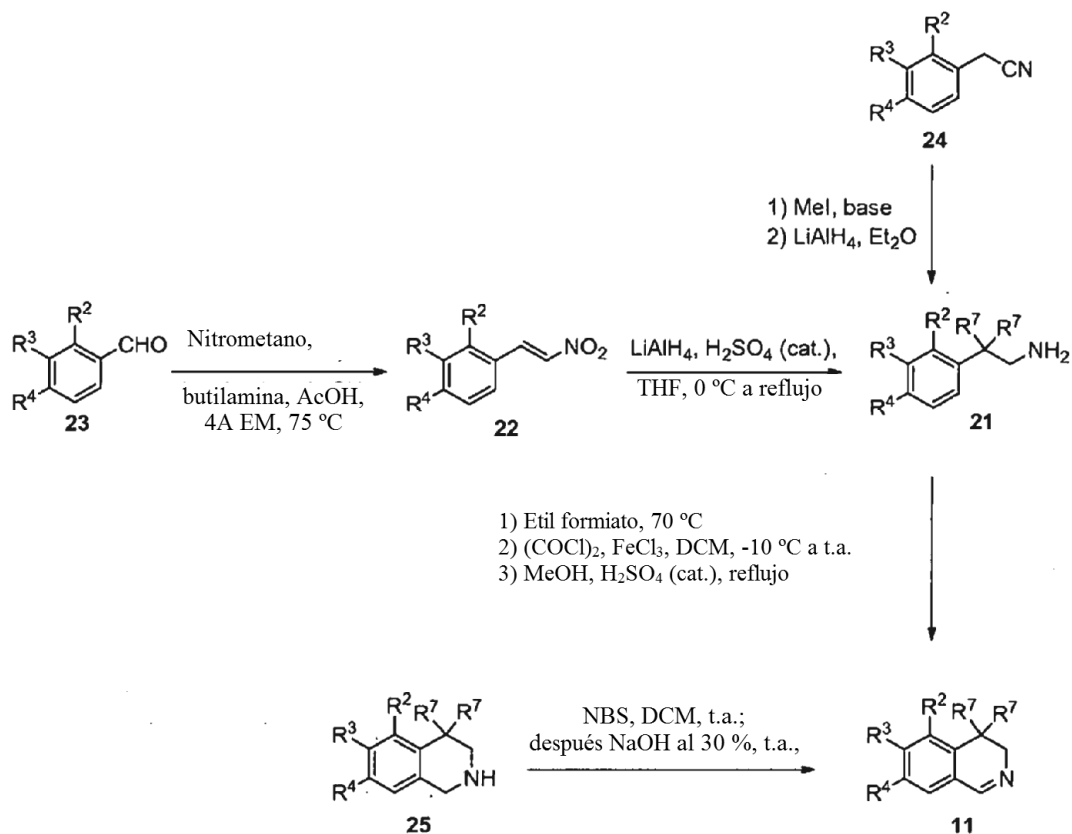


Esquema 10. Síntesis de intermedios de Estructura 10-G y 10-H.

- 10 Las 3,4-dihidroisoquinolinas **11** necesarias se preparan a partir de las fenetilaminas **21** correspondientes (o de las sales de clorhidrato correspondientes) usando una reacción modificada de Bischler-Napieralski (Esquema 11). De esta manera, la reacción de una fenetilamina **21** con formiato de etilo proporciona la formamida correspondiente, que se transforma en un intermedio oxazol tras tratamiento con cloruro de oxalilo y cloruro de hierro (III). El tratamiento del derivado oxazol con metanol en presencia de un ácido como ácido sulfúrico produce las 3,4-dihidroisoquinolinas **11** deseadas. Si no están disponibles en el mercado, las fenetilaminas **21** pueden sintetizarse mediante la reducción de los derivados insaturados nitro  $\alpha,\beta$ - correspondientes **22**, que se preparan a partir de los aldehídos **23** a través de
- 15

una reacción de *Henry*. De manera alternativa, las fenetilaminas **21**, en las que R<sup>7</sup> representa metilo, se obtienen a partir de la bencil cianida **24** correspondiente a través de una doble alquilación con yoduro de metilo en presencia de una base como hidróxido de sodio seguida de la reducción del nitrilo con hidruro de litio y aluminio. Finalmente, las dihidroisoquinolinas **11** pueden obtenerse mediante la oxidación de las tetrahidroisoquinolinas **25** correspondientes con *N*-bromosuccinimida seguido de un trabajo básico (Esquema 11).

5



Esquema 11. Síntesis de las dihidroisoquinolinas **11**.

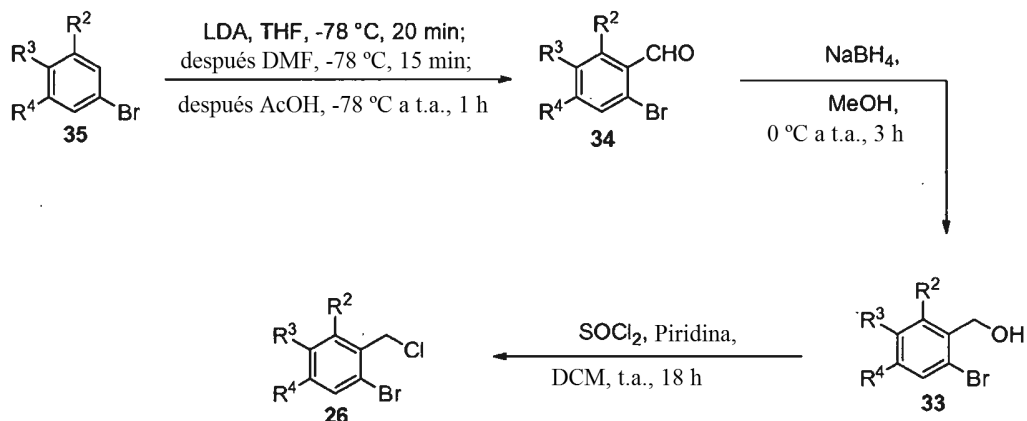
Un intermedio de Estructura **10**, en el que n representa 0 (una isoindolina) puede prepararse como se desvela en el Esquema 12. El bromuro **26** se somete a un intercambio con halógeno de litio mediado por nBuLi y las especies litiadas resultantes se tratan con la sulfenamida **27** para proporcionar la isoindolina **28**. Después el auxiliar sulfenamida se escinde en condiciones ácidas (por ejemplo en presencia de HCl) y la amina resultante se trata con un precursor del grupo protector PG<sup>1</sup>L tal como dicarbonato de di-*tert*-butilo o un cloroformato (tal como cloroformato de bencilo) para dar la isoindolina **29**. Las desprotección selectiva del grupo fenol protector de Estructura **29**, tal como una retirada selectiva de un grupo alilo en presencia de un grupo carbamato protector (PG<sup>1</sup>) con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y un ácido barbitúrico da un fenol **30**. La alquilación del compuesto **30** con un electrófilo L-Y-CO<sub>2</sub>R, en el que Y es como se define en fórmula (I) y L es un grupo saliente tal como bromuro, en presencia de una base como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> produce un intermedio de Estructura **10-J**. El compuesto **27** se prepara a partir de un derivado salicilaldehído **31** mediante la protección del resto de fenol con un haluro de alilo (por ejemplo, PG<sup>2</sup>L = bromuro de alilo) o un haluro de bencilo (por ejemplo, PG<sup>2</sup>L = bromuro de bencilo) en presencia de una base como carbonato de potasio en un disolvente como DMF. El aldehído **32** se trata con *tert*-butilsulfenamida en presencia de Ti(OEt)<sub>4</sub> en un disolvente como THF para dar la sulfenamida **27**.

10

15

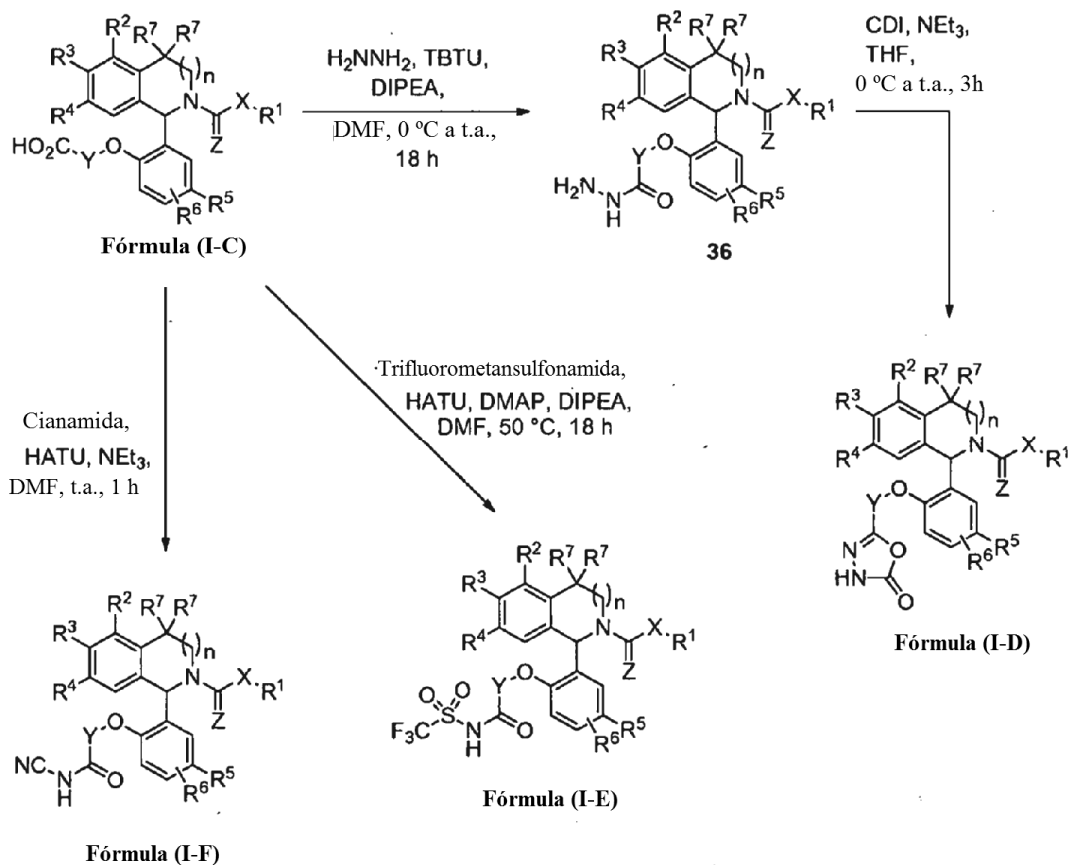
20





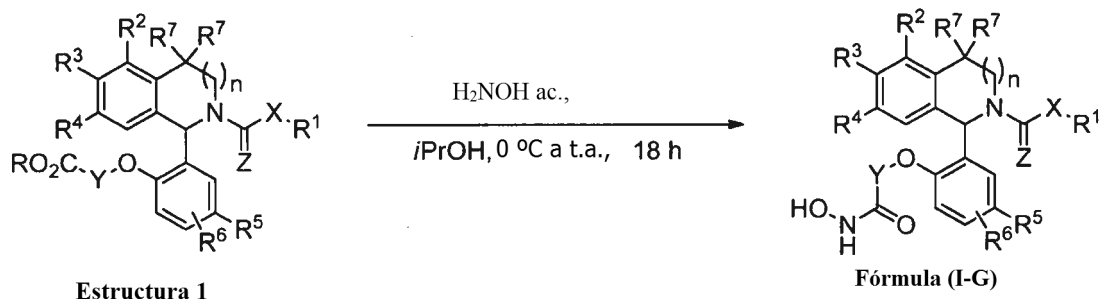
Esquema 13. Síntesis de bromuros **26**.

5 En otro aspecto, la fracción ácido carboxílico en los compuestos de fórmula (I-C) puede reemplazarse por un bioisóster. Por ejemplo, el ácido carboxílico puede someterse a un acoplamiento de amida con una hidrazina en presencia de un agente de acoplamiento como TBTU y de una base tal como DIPEA para dar un intermedio hidrazida **36**. La hidrazida **36** puede someterse después a una ciclización mediada por CDI en presencia de una base como NEt<sub>3</sub> para formar un derivado 5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol de fórmula (I-D) (Esquema 14). De manera alternativa, un acoplamiento de amida entre el resto de ácido carboxílico y trifluorometansulfonamida en presencia de un agente de acoplamiento como HATU y una base tal como DIPEA da un derivado trifluorometilsulfonamido de fórmula (I-E). En otro aspecto, el resto de ácido carboxílico puede someterse a un acoplamiento con cianamida en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU y de una base como NEt<sub>3</sub> para dar un derivado de cianamida de fórmula (I-F) (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de compuestos de fórmula (I-D), (I-E) y (I-F).

De manera alternativa, un éster de Estructura 1 puede tratarse con hidroxilamina acuosa en un disolvente como isopropanol para formar un hidroxamato de fórmula (I-G) (Esquema 15).

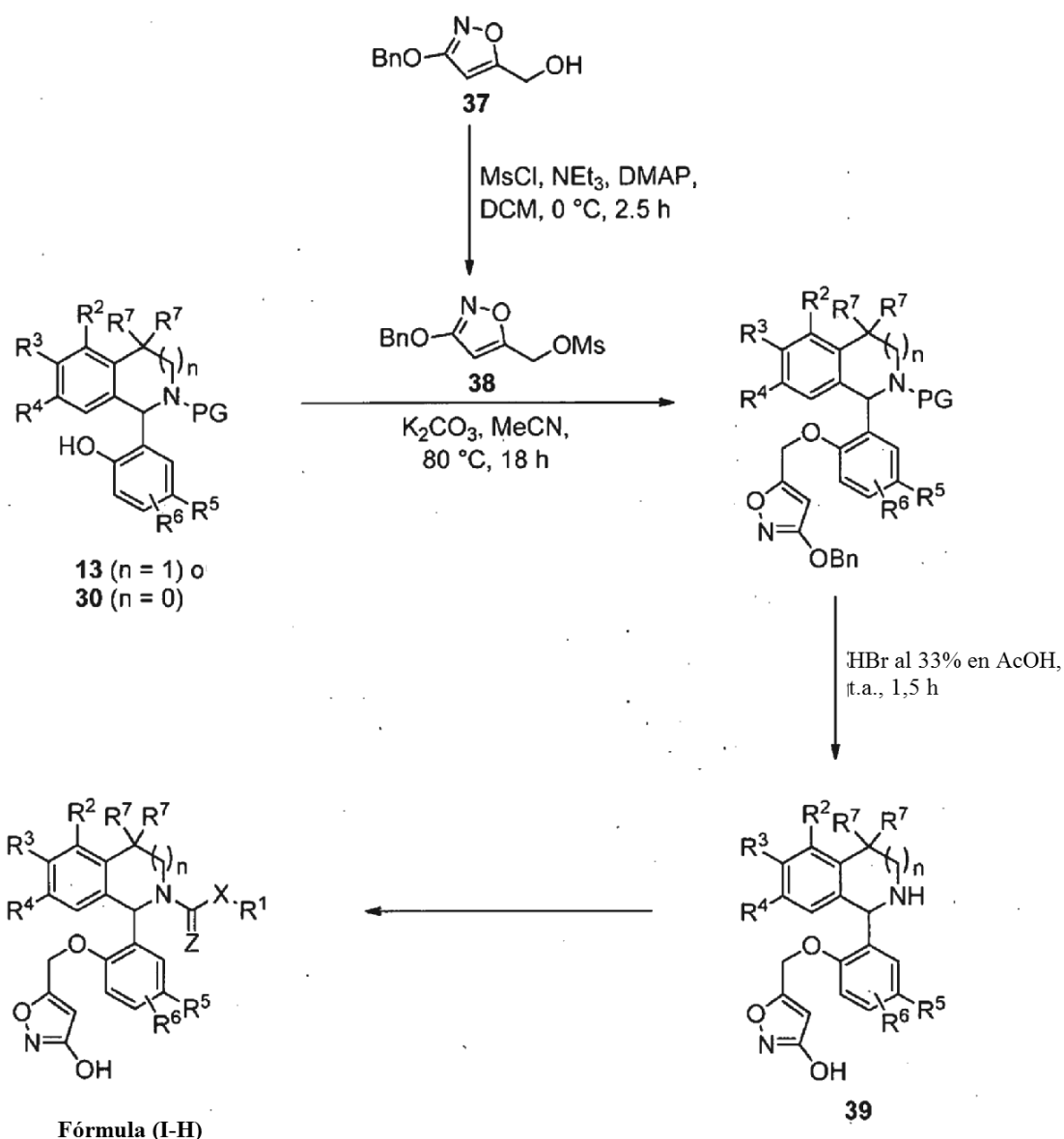


5

**Esquema 15.** Síntesis de compuestos de fórmula (I-G).

10

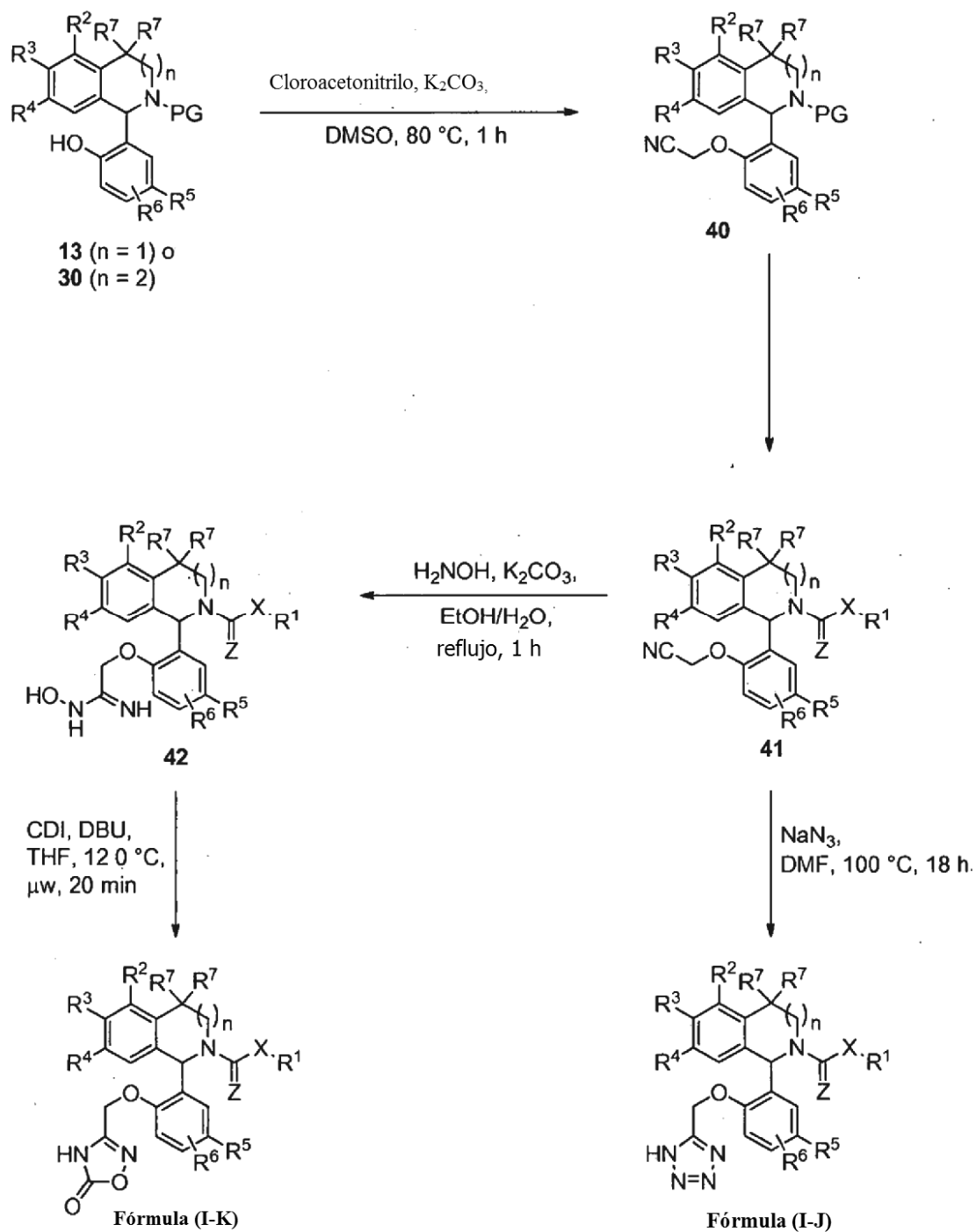
En otro aspecto, el alcohol conocido **37** (R. Riess y *col.*, Eur. J. Org. Chem 1998, 473-479) puede convertirse en el mesilato **38** mediante tratamiento con cloruro de mesilo en presencia de una base como  $\text{NEt}_3$ . El mesilato **38** se usa después para la alquilación de un derivado fenol **13** ( $n = 1$ ) o **30** ( $n = 0$ ) en presencia de una base como carbonato de potasio (Esquema 16). La desprotección global mediada mediante, por ejemplo, ácido bromhídrico en ácido acético conduce a los intermedios **39**, que pueden transformarse en un compuesto de fórmula (I-H) siguiendo una de las rutas de síntesis que desvelan la transformación de un compuesto de Estructura 2 en un compuesto de fórmula I (véase párrafos anteriores).



Esquema 16. Síntesis de compuestos de fórmula (I-H).

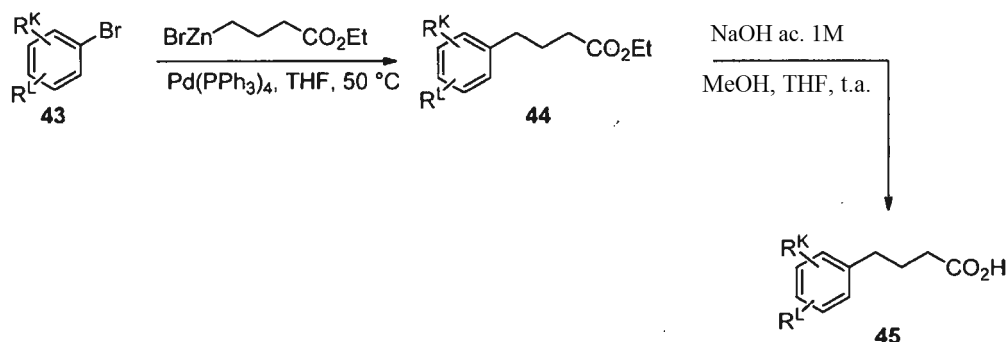
De manera alternativa, un fenol **13** ( $n = 1$ ) o **30** ( $n = 0$ ) puede alquilarse con cloroacetnitrilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio para dar un derivado nitrilo **40** (Esquema 17). La retirada del grupo protector en condiciones ácidas y la introducción del residuo deseado  $\text{R}^1\text{X-C(Z)-}$  como se desvela para la transformación de un compuesto de Estructura **2** en un compuesto de fórmula (I) dan un intermedio **41**. El derivado nitrilo **41** puede convertirse en un tetrazol de fórmula (I-J) mediante tratamiento con azida de sodio. En un enfoque diferente, un compuesto **41** puede reaccionar con hidroxilamina en presencia de una base como carbonato de potasio. El derivado *N*-hidroxicarbamimidóilo **42** resultante puede someterse a ciclización mediada por CDI en presencia de una base como DBU para dar un derivado 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol de fórmula (I-K).



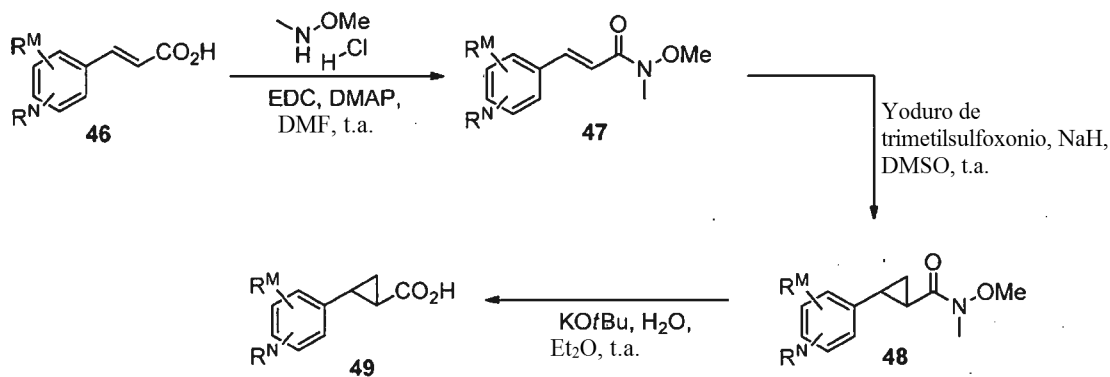


**Esquema 17.** Síntesis de compuestos de fórmula (I-J) y (I-K).

5 Los derivados ácidos usados en el acoplamiento de amida con compuestos de Estructura **2** están disponibles en el mercado, son conocidos en la técnica o pueden obtenerse de acuerdo con los Esquemas **18** y **19**. Una reacción de acoplamiento cruzado de *Negishi* entre el derivado bromo **43**, en el que  $R^k$  y  $R^l$  representan de manera independiente hidrógeno, alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), alcoxi ( $C_1$ - $C_4$ ), cloro, o flúor, y un derivado bromuro de cinc proporcionan el éster **44** que se saponifica en el ácido carboxílico **45** correspondiente (Esquema **18**).

Esquema 18. Síntesis de derivados ácidos **45**.

De manera alternativa, un ácido cinámico **46**, en el que  $R^M$  y  $R^N$  representan de manera independiente hidrógeno, alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), alcoxi ( $C_1$ - $C_4$ ), fluoroalquilo ( $C_1$ - $C_4$ ), o halógeno, es convertido en la amida de *Weinreb* **47**. Una ciclopropanación de *Corey-Chaykovsky* da el ciclopropano **48**, que se hidroliza en el ácido carboxílico **49** correspondiente (Esquema 19).

Esquema 19. Síntesis de derivados ácidos **49**.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se obtienen en la forma de mezclas de enantiómeros o de diastereoisómeros, los enantiómeros o los diastereoisómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por la persona experta en la materia: por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC durante una fase estacionaria quiral tal como una columna Daicel ChiralPak AD-H (5  $\mu$ m), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5  $\mu$ m), una columna Daicel ChiralCel OD (10  $\mu$ m), una columna Daicel ChiralPak IA (5  $\mu$ m), una columna Daicel ChiralPak IB (5  $\mu$ m), una columna Daicel ChiralPak IC (5  $\mu$ m), o una columna (R,R)-Whelk-01 (5  $\mu$ m). Las condiciones típicas de un HPLC quiral son una mezcla isocrática de un eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una base como  $NEt_3$  y/o dietilamina o de un ácido como TFA) y de un eluyente B (heptano), a una caudal de 8 a 34 ml/minutos

### Sección Experimental

#### Abreviaturas (como se usa en el presente documento):

AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
Bdg	que se une
BSA	albúmina de suero Bovino
Bu	<i>n</i> -butilo
aprox..	circa (latin) – aproximadamente
Cbz	benciloxicarbonilo
CC	cromatografía de columna en gel de sílice
CDI	carbonyldiimidazol
comb.	combinadas
conc.	concentrado
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida

DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetil-4-aminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dpm	desintegraciones por minuto
EDTA	ácido etilen diamina tetraacético
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	exceso enantiomérico
equiv.	equivalente
EtOH	etanol
ESI-EM	espectroscopia de masa por ionización de electroaerosol
Reactivo de Ghosez	1-cloro- <i>N,N,2</i> -trimetil-1-propenilamina
h	hora
HATU	O-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
Hept	heptano
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HSA	albúmina de suero humano
hv	alto vacío
iPr	isopropilo
l	litro(s)
LAH	hidruro de litio y aluminio
CL-EM	Cromatografía líquida - Espectroscopia de masa
M	molaridad [mol L <sup>-1</sup> ]
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
Mel	yoduro de metilo
MeOH	metanol
mesil	metansulfonilo
Pro.	procedimiento
min	minuto
EM	espectroscopia de masa
PM	peso molecular
N	normalidad de una solución
NBS	<i>N</i> -bromo-succinimida
NEt <sub>3</sub>	triethylamina
RMN	resonancia magnética nuclear
org.	orgánico
PBS	Solución salina amortiguada con fosfato
PG	grupo protector
PGD <sub>2</sub>	prostaglandina D <sub>2</sub>
PMSF	fluoruro de fenilmetilsulfonilo
prep.	preparativa
t.a.	temperatura ambiente
s	segundo
sat.	saturado
Si-carbonato	carbonato soportado en polímero
Si-DEA	dietil amina soportada en polímero
sol.	solución
sust.	sustituido
TBTU	O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
terc.	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
tosil	toluensulfonilo
t <sub>R</sub>	tiempo de retención
Tris	amortiguador tris-(hidroximetil)aminometano

## Química

### Indicaciones generales

Todos los disolventes y reactivos se usan como se obtienen a partir de las fuentes comerciales salvo que se indique de otra manera.

Las temperaturas se indican en grados Celsius (°C). Salvo que se indique de otra manera, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente (t.a.).

En las mezclas, las relaciones de partes de la mezcla de disolvente o de eluyente o de reactivos en forma líquida se presentan presentados como relaciones de volumen (v/v), salvo que se indique de otra manera.

5 Condiciones analíticas de HPLC como se usan en los ejemplos a continuación:

CL-EM 1

10 Condiciones de CL-EM: Analíticas. Bomba: Waters Acquity Binary Solvent Manager, EM: Detector Waters SQ, DAD: Detector Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 mm 2,1 x 50 mm ID de Waters, termostatzado en el Acquity UPLC Column Manager. Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + 0,05 % de ácido fórmico o TFA; B: MeCN + 0,05 % de ácido fórmico o TFA. Procedimiento: Gradiente: 2 % de B hasta 98 % de B durante 2,00 minutos flujo: 1,2 ml/minutos.

Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t<sub>R</sub> se presenta en minutos.

CL-EM 1FA: Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + 0,05 % de ácido fórmico; B: MeCN + 0,05 % de ácido fórmico

CL-EM 1TFA: Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + 0,05 % de TFA; B: MeCN + 0,05 % de TFA.

15 CL-EM 2 a CL-EM 5

Los análisis HPLC/EM se llevan a cabo en un instrumento de HPLC Ultimate 3000RS Dionex HPLC, equipado con un detector de arreglo de fotodiodos Dionex Ultimate 3000 RS, una bomba Dionex Ultimate 3000RS y un espectrómetro de masa Dionex MSQ<sup>+</sup>.

Los tiempos de retención de LC se obtienen usando las siguientes condiciones de elución:

20 - CL-EM 2: HPLC analítica en una columna Waters X-Bridge C18 (4,6 x 30 mm, 2,5 μm, Waters); Gradiente lineal de agua/ TFA (A) al 0,04 % y MeCN (B) del 5 % al 95 % de B durante 1,5 minutos; caudal 4,5 ml/minutos, detección a 215 nm.

25 - CL-EM 3: HPLC analítica en una columna Zorbax® SB-AQ (4,6 x 50 mm, 3,5 μm, Agilent); Gradiente lineal de agua/ TFA (A) al 0,04 % y MeCN (B) del 5 % al 95 % de B durante 1,5 minutos; caudal 4,5 ml/minutos, detección a 215 nm.

- CL-EM 4: HPLC analítica en una columna Waters Atlantis T3 (4,6 x 30 mm, 5 μm, Waters); Gradiente lineal de agua/ TFA (A) al 0,04 % y MeCN (B) del 5 % al 95 % de B durante 1,5 minutos; caudal de 4,5 ml/minutos, detección a 215 nm.

30 - CL-EM 5: HPLC analítica en una columna Supelco Ascentis Express C18 (5 x 2,1 mm, 2,7 μm, Supelco); Gradiente lineal de agua/ ácido fórmico (A) al 0,05 % y MeCN (B) del 5 % al 95 % de B durante 2,5 minutos; caudal de 1,8 ml/minutos, detección a 214 y 254 nm.

35 Las purificaciones en HPLC/EM preparativas se llevan a cabo en un sistema Gilson HPLC, equipado con un automuestreador Gilson 215, bombas Gilson 333/334, sistema de detección EM Finnigan AQA, y un detector Dionex UV, usando una columna Waters Xbridge C18 o una columna Waters Atlantis, con un gradiente lineal de agua/ ácido fórmico al 0,02 % (A) y MeCN (B) (condiciones ácidas) o agua/ amonio al 0,02 % (A) y MeCN (B) (condiciones básicas).

40 Los espectros RMN <sup>1</sup>H se registran ya sea en un espectrómetro Varian Mercury 300VX FT-RMN o en un espectrómetro Bruker Advance II 400. Todos los espectros se registran a temperatura ambiente, salvo que se indique de otra manera. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) relativos a la resonancia de protones resultante de la deutерación incompleta del disolvente de la RMN, por ejemplo, para DMSO δ(H) 2,49 ppm, y las abreviaturas s, d, t, q, m y a se refieren a singlete, doblete, triplete, quarteto, multiplete, y amplio, respectivamente. La constante de acoplamiento J se presenta en Hz.

**Síntesis de compuestos de fórmula (I):**

45 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención. En primer lugar se desvela la síntesis de los compuestos ejemplo de fórmula (I), seguido por la descripción de la síntesis de los intermedios y de los materiales de partida. Cuando en la sección experimental se utilicen las Estructura genéricas **1**, **2**, **3** etcétera, estas se refieren a las Estructuras respectivas descritas en la descripción general precedente de preparación de los compuestos de fórmula (I).

Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula (I):

#### Saponificación

5 A una solución de un éster de Estructura 1 (0,10 mmol, 1 equiv.) en THF (0,5 ml), se añadió NaOH acuoso 1 M (0,13 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se acidificó con HCl acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

10 En la Tabla 1 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el compuesto correspondiente de Estructura 1 como material de partida.

Tabla 1

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
1	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico.	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> F 435,25	0,87 CL-EM 1FA	436,2
2	bencil éster de ácido 1-[2-((S)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 449,48	0,90 CL-EM 1FA	450,2
3	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-metil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> 431,49	0,90 CL-EM 1FA	432,2
4	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bromo-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> Br 496,36	0,92 CL-EM 1FA	496,0
5	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-7-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> BrF 514,35	0,91 CL-EM 1FA	514,0
6	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-4,5-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 453,44	0,88 CL-EM 1FA	454,1
7	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-5-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> BrF 514,35	0,94 CL-EM 1FA	514,0
8	éster bencílico del ácido 1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 449,48	0,90 CL-EM 1FA	450,2
9	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>3</sub> 471,43	0,88 CL-EM 1FA	472,1
10	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bromo-2-carboximetoxi-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> BrF <sub>2</sub> 532,34	0,93 CL-EM 1FA	532,0
11	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 478,45	0,82 CL-EM 1FA	479,1

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
12	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>4</sub> 503,45	0,93 CL-EM 1FA	504,1
13	éster bencílico del ácido 1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-ciano-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 456,50	0,85 CL-EM 1FA	457,1
14	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>3</sub> 471,43	0,89 CL-EM 1FA	472,1
15	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	0,93 CL-EM 1FA	488,1
16	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 478,45	0,84 CL-EM 1FA	479,1
17	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-dimetilsulfamoil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S 524,59	0,80 CL-EM 1FA	525,1
18	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	0,92 CL-EM 1FA	470,1
19	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F 460,46	0,83 CL-EM 1FA	461,1
20	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>3</sub> 485,46	0,91 CL-EM 1FA	486,1
21	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> Cl 451,91	0,91 CL-EM 1FA	452,1
22	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-isopropil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub> 459,54	0,96 CL-EM 1FA	460,2
23	éster bencílico del ácido (±)-1-(6-carboximetoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub> 461,47	0,85 CL-EM 1FA	462,1
24	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub> 447,49	0,85 CL-EM 1FA	448,2
25	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 442,47	0,81 CL-EM 1FA	443,2
26	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> Cl 451,91	0,91 CL-EM 1FA	452,1

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
27	éster bencílico del ácido (S)-1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 449,48	0,90 CL-EM 1FA	450,1
28	éster bencílico del ácido (S)-1-[2-((S)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 449,48	0,89 CL-EM 1FA	450,2
29	ácido {4-fluoro-2-[(S)-2-((trans)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 1)	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> F 445,49	0,85 CL-EM 1FA	446,2
30	ácido {4-fluoro-2-[(S)-2-((trans)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 2)	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> F 445,49	0,85 CL-EM 1FA	446,2
31	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	0,92 CL-EM 1FA	470,1
32	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F 460,46	0,83 CL-EM 1FA	461,2

*Alquilación de fenol y saponificación subsecuente*

A una solución de un fenol **13** (0,20 mmol, 1,0 equiv.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 mg, 0,60 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (1 ml), se añadió bromoacetato de etilo (33 µl, 0,30 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió NaOH acuoso 1 M (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 89 horas. La solución se neutralizó cuidadosamente con ácido fórmico (0,5 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

En la Tabla 2 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente fenol **13** como material de partida.

**Tabla 2**

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
33	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-3,5-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 453,44	0,87 CL-EM 1FA	454,1
34	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 453,44	0,88 CL-EM 1FA	454,1
35	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> F 465,48	0,89 CL-EM 1FA	466,2
36	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>7</sub> F 495,50	0,82 CL-EM 1FA	496,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
37	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> F 465,48	0,86 CL-EM 1FA	466,1
38	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	0,93 CL-EM 1FA	470,1
39	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 449,48	0,91 CL-EM 1FA	450,1
40	éster bencílico del ácido (±)-5-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> BrF <sub>2</sub> 532,34	0,94 CL-EM 1FA	532,0
41	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 453,44	0,87 CL-EM 1FA	454,1
42	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>3</sub> 471,43	0,89 CL-EM 1FA	472,1
43	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	0,93 CL-EM 1FA	488,1
44	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 478,45	0,84 CL-EM 1FA	479,1

*Acoplamiento de amida y saponificación subsecuente*

Procedimiento A: A una solución de ácido 2-(1,2-benzisoxazol-3-il)acético (20 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,5 ml), se le añadieron TBTU (32 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) y Si-DEA (400 mg, 0,50 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (44 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión resultante se filtró, los sólidos se lavaron con DCM (5 ml), y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y se añadió NaOH acuoso 0,2 M (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 0,2 M de HCl y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

En la Tabla 3 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 3

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
45	ácido (±)-{2-[2-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F 460,46	0,80 CL-EM 1FA	461,1



(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
46	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> F 461,53	0,90 CL-EM 1FA	462,2
47	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-naftalen-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> F 469,51	0,87 CL-EM 1FA	470,2
48	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-quinolin-7-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 470,50	0,61 CL-EM 1FA	471,2
49	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-quinolin-6-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 470,50	0,62 CL-EM 1FA	471,2
50	ácido (±)-{2-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> F 477,49	0,78 CL-EM 1FA	478,1
51	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-1H-indol-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 472,51	0,81 CL-EM 1FA	473,2
52	ácido (±)-(2-{2-[3-(1-etil-2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 514,60	0,92 CL-EM 1FA	515,2
53	ácido (±)-(2-{2-[3-(2,6-dicloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F 502,37	0,91 CL-EM 1FA	502,1
54	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[3-(2-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 467,47	0,84 CL-EM 1FA	468,1
55	ácido (±)-[4-fluoro-2-(2-{2-[4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> F 501,52	0,73 CL-EM 1FA	502,2
56	ácido (±)-(2-{2-[3-(6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ClF 538,96	0,83 CL-EM 1FA	539,1
57	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> FS 440,49	0,73 CL-EM 1FA	441,1
58	ácido (±)-{2-[2-(2-benzo[b]tiofen-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> FS 475,54	0,87 CL-EM 1FA	476,1
59	ácido (±)-{2-[2-(3-benzotiazol-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> FS 490,55	0,83 CL-EM 1FA	491,1

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
60	ácido (±)-{2-[2-(2-bifenil-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> F 495,55	0,92 CL-EM 1FA	496,2
61	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 458,49	0,83 CL-EM 1FA	459,2
62	ácido (±)-{2-[2-(2-1H-benzoimidazol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> F 459,48	0,57 CL-EM 1FA	460,2
63	ácido (±)-{2-[2-(2-1,3-dihidro-isoindol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 460,50	0,64 CL-EM 1TFA	461,2
64	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F 502,54	0,79 CL-EM 1FA	503,2
65	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 486,54	0,83 CL-EM 1FA	487,2
66	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 486,54	0,87 CL-EM 1FA	487,2
67	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-( <i>trans</i> -2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> F 445,49	0,85 CL-EM 1FA	446,2
68	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-ciclopropil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> Cl 399,87	0,81 CL-EM 1FA	400,1
69	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2H-cromen-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> Cl 475,93	0,88 CL-EM 1FA	476,1
70	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-metoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> Cl 403,86	0,75 CL-EM 1FA	404,1
71	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(2-cloro-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 470,35	0,88 CL-EM 1FA	470,0
72	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 474,94	0,87 CL-EM 1FA	475,1
73	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 503,00	0,86 CL-EM 1FA	503,1
74	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 519,00	0,83 CL-EM 1FA	519,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
75	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 480,95	0,58 CL-EM 1FA	481,1
76	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 503,00	0,91 CL-EM 1FA	503,2
77	ácido {4-cloro-2-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> Cl 475,97	0,93 CL-EM 1FA	476,1
78	ácido (±)-{2-[2-(2-benzoimidazol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 475,93	0,63 CL-EM 1FA	476,1
79	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 490,99	0,91 CL-EM 1FA	491,2
80	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-indazol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 475,93	0,80 CL-EM 1FA	476,1
81	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> 517,93	0,93 CL-EM 1FA	518,1
82	ácido (4-cloro-2-{2-[trans-2-(2-clorofenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 496,39	0,91 CL-EM 1FA	496,1
83	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(1-fenil-1H-imidazol-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 516,00	0,64 CL-EM 1FA	516,2
84	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-oxo-2-feniltiazolidin-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClS 551,06	0,84 CL-EM 1FA	551,2
85	ácido (±)-[4-cloro-2-(2-[3-[3-(2,3-dimetilfenil)-3H-imidazol-4-il]-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 544,05	0,66 CL-EM 1FA	544,2
86	ácido (±)-(2-[2-[2-(bifenil-2-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi)-acético	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 528,00	0,95 CL-EM 1FA	528,2
87	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-fluorofenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ClF 483,92	0,88 CL-EM 1FA	484,1

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
88	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-p-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 479,96	0,91 CL-EM 1FA	480,1
89	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(4-cloro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 500,38	0,92 CL-EM 1FA	500,1
90	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(2-trifluorometil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> 517,93	0,93 CL-EM 1FA	518,1
91	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 492,93	0,82 CL-EM 1FA	493,1
92	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> Cl 505,95	0,87 CL-EM 1FA	506,1
93	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[4-(4-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 498,41	0,95 CL-EM 1FA	498,1
94	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-m-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 479,96	0,91 CL-EM 1FA	480,1
95	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(3-cloro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 500,38	0,92 CL-EM 1FA	500,1
96	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 509,39	0,86 CL-EM 1FA	509,1
97	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(4-p-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> Cl 477,99	0,95 CL-EM 1FA	478,2
98	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> S 526,44	0,94 CL-EM 1FA	526,0
99	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 504,97	0,83 CL-EM 1FA	505,1
100	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(5-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 490,94	0,87 CL-EM 1FA	491,1

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
101	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 506,94	0,84 CL-EM 1FA	507,1
102	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ClF 483,92	0,88 CL-EM 1FA	484,1
103	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> ClF 481,95	0,91 CL-EM 1FA	482,1

Procedimiento B: A una solución de ácido 2-metilhidrocinnámico (12 mg, 0,08 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (1 ml), se le añadieron en secuencia DIPEA (34 µl, 0,20 mmol, 4,0 equiv.), y TBTU (24 mg, 0,08 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (17 mg, 0,05 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió NaOH acuoso 1 M (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (0,50 ml), se filtró, y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

- 5
- 10 En la Tabla 4 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 4

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
104	ácido (±)-[4-cloro-2-{2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi]-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> Cl 463,96	0,91 CL-EM 1FA	464,1
105	ácido (±)-[2-[2-(2-benciloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi]-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 465,93	0,85 CL-EM 1FA	466,1
106	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 500,38	0,89 CL-EM 1FA	500,1
107	ácido (±)-[4-cloro-2-{2-[4-(fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi]-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> Cl 463,96	0,91 CL-EM 1FA	464,1
108	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(3-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> ClF 481,95	0,92 CL-EM 1FA	482,1
109	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> 532,85	0,98 CL-EM 1FA	532,0

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
110	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(4-m-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> Cl 477,99	0,95 CL-EM 1FA	478,1
111	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(4-o-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> Cl 477,99	0,94 CL-EM 1FA	478,2
112	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(3-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 498,41	0,95 CL-EM 1FA	498,1
113	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(2-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 498,41	0,95 CL-EM 1FA	498,1
114	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(3-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> Cl 493,99	0,90 CL-EM 1FA	494,2
115	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> ClF 481,95	0,92 CL-EM 1FA	482,1
116	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-( <i>trans</i> -2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> Cl 461,94	0,88 CL-EM 1FA	462,1
117	ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-( <i>trans</i> -2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF 479,93	0,90 CL-EM 1FA	480,1
118	ácido (±)-{4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> ClF 481,95	0,92 CL-EM 1FA	482,1
119	ácido (±)-{2-[2-(2-benciloxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ClF 483,92	0,86 CL-EM 1FA	484,1
120	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> F 518,37	0,90 CL-EM 1FA	518,0
121	ácido (±)-{4-cloro-2-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> ClF 481,95	0,93 CL-EM 1FA	482,1
122	ácido (±)-{4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-fenil-propinoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> ClF 463,89	0,90 CL-EM 1FA	464,1

Procedimiento C: A una solución de ácido 3-fenilpropiónico (23 mg, 0,16 mmol, 1,1 equiv.) en DMF/THF (4:1, 1 ml), se le añadieron HATU (108 mg, 0,28 mmol, 2,0 equiv.) y DIPEA (49 µl, 0,28 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (51 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (49 µl, 0,28 mmol, 2,0 equiv.) en DMF/THF (4:1, 1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La fase orgánica se

concentró al vacío. El residuo es disuelto en THF (2 ml) y se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se acidificó con ácido acético (pH < 5). Se añadieron agua (2 ml) y DCM (2 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

5

En la Tabla 5 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 5

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
123	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> F 433,48	0,84 CL-EM 1FA	434,2
124	ácido (±)-[4-fluoro-2-(2-fenilacetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> F 419,45	0,81 CL-EM 1FA	420,2
125	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> F 435,45	0,80 CL-EM 1FA	436,1
126	ácido (±)-{2-[2-(2-benciloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 449,48	0,81 CL-EM 1FA	450,1
127	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> F 447,50	0,88 CL-EM 1FA	448,2
128	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[3-(2-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50	0,86 CL-EM 1FA	464,1
129	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[3-(3-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50	0,84 CL-EM 1FA	464,2
130	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[3-(4-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50	0,83 CL-EM 1FA	464,2
131	ácido (±)-(2-{2-[3-(2-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF 467,92	0,88 CL-EM 1FA	468,1
132	ácido (±)-(2-{2-[3-(3-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF 467,92	0,89 CL-EM 1FA	468,1
133	ácido (±)-(2-{2-[3-(4-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF 467,92	0,89 CL-EM 1FA	468,1
134	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> F 447,50	0,88 CL-EM 1FA	448,2

10

Procedimiento D: A una suspensión de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (37 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml), se le añadió Si-carbonato (220 mg).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, filtrada, y el filtrado es concentrado al vacío para dar la amina libre.

5 A una solución de ácido 2-naftilacético (28 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (1 ml), se le añadió una solución del reactivo de Ghosez en DCM (0,21 mmol, 2,1 equiv.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de la amina libre y Si-DEA (0,45 mmol, 4,5 equiv.) en DCM (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, filtrada y se concentraron al vacío. El residuo es disuelto en THF (0,5 ml) y se añade una solución de NaOH acuoso 0,2 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, a continuación es neutralizada con una solución acuosa 1 M de HCl, y es concentrada al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

10 En la Tabla 6 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 6

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
135	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-naftalen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> F 469,51	0,87 CL-EM 1FA	470,2
136	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2- <i>o</i> -toliloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 449,48	0,85 CL-EM 1FA	450,2
137	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 472,51	0,84 CL-EM 1FA	473,2
138	ácido (±)-(2-{2-[2-(2-cloro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	0,84 CL-EM 1FA	470,1
139	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> F <sub>2</sub> 451,47	0,85 CL-EM 1FA	452,1
140	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-indan-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> F 459,52	0,89 CL-EM 1FA	460,2
141	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[( <i>E</i> )-3-(2-fluoro-fenil)-acriloil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> F <sub>2</sub> 449,45	0,85 CL-EM 1FA	450,1
142	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[( <i>E</i> )-3- <i>o</i> -tolil-acriloil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> F 445,49	0,87 CL-EM 1FA	446,2
143	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(5-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> F 461,53	0,91 CL-EM 1FA	462,2
144	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-fenoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 449,48	0,84 CL-EM 1FA	450,2
145	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[3-(4-metansulfonil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> FS 511,57	0,73 CL-EM 1FA	512,1



(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
146	ácido (±)-{2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 474,53	0,85 CL-EM 1FA	475,2
147	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3- <i>o</i> -toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50	0,88 CL-EM 1FA	464,2
148	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[2-(2-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 453,44	0,81 CL-EM 1FA	454,1
149	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> F 477,53	0,88 CL-EM 1FA	478,2

**Procedimiento E:** A una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (42 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) y de ácido [(2-clorobencil)oxi]acético (20 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1,2 ml), se le añadieron en secuencia clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (29 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina (31 mg, 0,25 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 86 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt (10 ml). La solución diluida se lavó con una solución acuosa 1 M de HCl (2 x 5 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 5 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en THF (0,5 ml). Se añadió NaOH acuoso 1 M (0,28 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl. La mezcla se extrajo con DCM/THF 2:1 (3 x 6 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 19 x 50 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido como un sólido blanco.

En la Tabla 7 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 7

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
150	ácido (±)-(2-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ClF 483,92	0,86 CL-EM 1FA	484,1
151	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[( <i>trans</i> )-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómero 1)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 496,39	0,94 CL-EM 1FA	496,1
152	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[( <i>trans</i> )-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómero 2)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 496,39	0,92 CL-EM 1FA	496,1
153	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-[( <i>trans</i> )-2- <i>o</i> -tolil-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 1)	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> Cl 475,97	0,93 CL-EM 1FA	476,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
154	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(( <i>trans</i> )-2- <i>o</i> -tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 2)	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> Cl 475,97	0,91 CL-EM 1FA	476,2
155	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[( <i>trans</i> )-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómero 1)	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> 529,94	0,93 CL-EM 1FA	530,2
156	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[( <i>trans</i> )-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómero 2)	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> 529,94	0,92 CL-EM 1FA	530,2
157	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[( <i>trans</i> -2-(4-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 496,39	0,93 CL-EM 1FA	496,1
158	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[( <i>trans</i> -2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> 530,83	0,97 CL-EM 1FA	530,0
159	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[( <i>trans</i> -2-(2-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 491,97	0,89 CL-EM 1FA	492,1
160	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[( <i>trans</i> -2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF 479,93	0,88 CL-EM 1FA	480,1
161	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Cl 516,98	0,80 CL-EM 1FA	517,2
162	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)sulfanil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> ClS 535,02	0,82 CL-EM 1FA	535,2

*Formación de carbamato y saponificación subsecuente*

- 5 Procedimiento A: A una solución de un éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (5 mg, 0,014 mmol, 1,0 equiv.) y NEt<sub>3</sub> (4 µl, 0,028 mmol, 2,0 equiv.) en DCM (1 ml), se le añadió cloroformato de bencilo (2 µl, 0,016 mmol, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó en DMF (0,5 ml). Se añadió NaOH acuoso 1 M (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (0,50 ml) y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 18 x 50 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como un sólido blanco.
- 10 En la Tabla 8 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente cloroformato como materiales de partida.

Tabla 8

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
163	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 453,44	0,87 CL-EM 1FA	454,1
164	2-cloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 486,35	0,94 CL-EM 1FA	486,0
165	2-cloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	0,91 CL-EM 1FA	470,1
166	2,2-dimetil-propilo éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 415,46	0,91 CL-EM 1FA	416,2
167	butil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 401,43	0,88 CL-EM 1FA	402,2
168	2-metoxi-fenil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>6</sub> F 451,45	0,85 CL-EM 1FA	452,1
169	fenil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> F 421,42	0,85 CL-EM 1FA	422,1
170	2-cloro-fenil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> ClF 455,87	0,88 CL-EM 1FA	456,1
171	isobutil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 401,43	0,88 CL-EM 1FA	402,2
172	2-metoxi-etilo éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>6</sub> F 403,41	0,76 CL-EM 2	404,0
173	4-metoxi-fenil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>6</sub> F 451,45	0,85 CL-EM 1FA	452,1
174	2-cloro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 486,35	0,94 CL-EM 1FA	486,1
175	2-cloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> F 504,34	0,96 CL-EM 1FA	504,0

Procedimiento B: A una solución de trifósgeno (22 mg, 0,07 mmol, 0,33 equiv.) en MeCN (0,15 ml) a -10 °C (baño acetona/ hielo), se le añadió una solución de un alcohol (0,25 mmol, 1,10 equiv.) y NEt<sub>3</sub> (41 µl, 0,31 mmol, 1,4 equiv.) en MeCN (0,8 ml) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales a -10 °C y después se añadió lentamente una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (77 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv.) y NEt<sub>3</sub> (87 µl, 0,62 mmol, 2,8 equiv.) en MeCN (0,46 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente (baño de hielo durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de

reacción se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. A una solución del residuo en DMF (0,5 ml), se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido fórmico, a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 5 um, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

En la Tabla 9 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente alcohol como materiales de partida.

Tabla 9

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
176	2-(2-cloro-fenil)-éster etílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 500,38	0,97 CL-EM 1FA	500,1
177	2-(2-cloro-fenil)-éster etílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ClF 483,92	0,94 CL-EM 1FA	484,1
178	3-cloro-fenil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> ClF 455,87	0,90 CL-EM 1FA	456,1
179	2-(2-cloro-fenil)-éster etílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> F 518,37	0,98 CL-EM 1FA	518,0

*Ejemplo 180: éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>Cl, Peso molecular = 479,96)*

Se añadió ácido trifluoroacético (0,92 ml, 11,8 mmol, 20,0 equiv.) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (280 mg, 0,59 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío. A una suspensión enfriada con hielo del residuo y trietilamina (0,41 ml, 2,95 mmol, 5,0 equiv.) en DCM (1 ml), se le añadió clorofórmato de bencilo (0,18 ml, 1,18 mmol, 2,0 equiv.) gota a gota. Tras completarse la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa 1 M de ácido cítrico (5 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 ml), se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (1 ml), filtrada, y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 um, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentraron al vacío para dar el ácido deseado.

CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,98 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 480,1

#### *Sulfonilación mediada por cobre y saponificación subsecuente*

Una mezcla de éster bencílico del ácido (±)-7-bromo-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (54 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.), un sulfonato de sodio (0,10 mmol, 1,0 equiv.), L-prolina (2,3 mg, 0,02 mmol, 0,2 equiv.), NaOH 1 M (20 µl, 0,02 mmol, 0,2 equiv.) y yoduro de cobre (I) (1,9 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.) en DMSO (1 ml) se agitó a 100 °C durante 48 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (15 ml), y H<sub>2</sub>O (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (0,5 ml), se añadió NaOH acuoso 1 M (0,28 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Atlantis, 19 x 50 mm, 10 um, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

En la Tabla 10 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-7-bromo-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-5-bromo-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, o éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bromo-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico y el sulfonato de sodio correspondiente como materiales de partida.

5

Tabla 10

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
181	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-etansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>7</sub> FS 527,57	0,78 CL-EM 1FA	528,1
182	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-metansulfonil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>7</sub> S 495,55	0,74 CL-EM 1FA	496,1
183	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bencensulfonil-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>7</sub> S 557,62	0,84 CL-EM 1FA	558,1
184	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-etansulfonil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>7</sub> S 509,58	0,77 CL-EM 1FA	510,1
185	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>7</sub> FS 513,54	0,75 CL-EM 1FA	514,1
186	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-etansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>7</sub> FS 527,57	0,78 CL-EM 1FA	528,1
187	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-5-bencensulfonil-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>7</sub> FS 575,61	0,85 CL-EM 1FA	576,1

#### Acoplamiento cruzado de suzuki y saponificación subsecuente

10 A una mezcla en N<sub>2</sub> de éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bromo-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (52 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv.), un ácido borónico (0,10 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de sodio (42 mg, 0,40 mmol, 4,00 equiv.) en tolueno/ EtOH/ agua 20:4:1 (2,5 ml), se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfin) paladio (0) (6 mg, 0,005 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (1 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (0,5 ml). Se añadió NaOH acuoso 1 M (0,28 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Atlantis, 19 x 50 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

15

20

En la Tabla 11 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente ácido borónico como material de partida.

Tabla 11

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
188	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-pirimidin-5-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 495,53	0,76 CL-EM 1FA	496,2
189	éster bencílico del ácido (±)-1-(4-carboximetoxi-4'-fluoro-bifenil-3-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 511,55	0,96 CL-EM 1FA	512,2

*Alquilación de alcohol y saponificación subsecuente*

- 5 Procedimiento A: A una solución enfriada con hielo de un alcohol (0,42 mmol, 5,0 equiv.) en DMF (0,6 ml), se le añadió hidruro de sodio (25 mg, 0,62 mmol, 7,0 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de éster etílico del ácido (±)-[2-[2-(2-bromo-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi]-acético (40 mg, 0,09 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (20 µl) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (0,7 ml). Se añade solución acuosa 1 M de NaOH (0,3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl (0,5 ml) y se concentró al vacío. El residuo, redisoluto en DMF (1,2 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado.
- 10
- 15 En la Tabla 12 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente alcohol como material de partida.

Tabla 12

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
190	ácido (±)-[2-[2-(3-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ClF 483,92	0,86 CL-EM 1FA	484,1
191	ácido (±)-[2-[2-(4-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ClF 483,92	0,86 CL-EM 1FA	484,1
192	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(2-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50	0,85 CL-EM 1FA	464,2
193	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(3-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50	0,85 CL-EM 1FA	464,2
194	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(4-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50	0,85 CL-EM 1FA	464,1
195	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(3-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> F 479,50	0,81 CL-EM 1FA	480,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
196	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[2-(4-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> F 479,50	0,80 CL-EM 1FA	480,1

5 Procedimiento B: A una solución de éster etílico del ácido (±)-{2-[2-(2-bromo-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético (50 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) y un alcohol (0,13 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno (1 ml), se le añadieron NaOH acuoso al 30 % (1 ml) y sulfato de tetrabutil amonio e hidrógeno (7,3 mg, 0,02 mmol, 0,2 equiv.). Después de 18 horas de agitación vigorosa a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml), se acidificó con HCl acuoso 1 M y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto, redisuelta en DMF (1,2 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 μm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado.

10

En la Tabla 13 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente alcohol como material de partida.

Tabla 13

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
197	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> F 453,47	0,68 CL-EM 1FA	454,2
198	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[2-(2-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> F 479,50	0,82 CL-EM 1FA	480,2

#### 15 Síntesis de urea y saponificación subsecuente

Procedimiento A: Se añadió un isocianato (0,22 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota en una solución enfriada con hielo de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (73 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) y NEt<sub>3</sub> (0,09 ml, 0,62 mmol, 3,1 equiv.) en DCM (5,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. A una solución del producto en bruto en DMF (0,9 ml), se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,25 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se acidificó con HCl acuoso 1 M (0,25 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado.

20

25 En la Tabla 14 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente isocianato como materiales de partida.

Tabla 14

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
199	ácido (±)-[2-(2-bencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-fluoro-fenoxi]-acético	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 434,47	0,79 CL-EM 1FA	435,2
200	ácido (±)-[4-fluoro-2-(2-fenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> F 448,49	0,82 CL-EM 1FA	449,2
201	ácido (±)-[4-fluoro-2-[2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi]-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F 464,49	0,79 CL-EM 1FA	465,2
202	ácido (±)-[4-cloro-2-[2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi]-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 480,95	0,83 CL-EM 1FA	481,1
203	ácido (±)-[2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi]-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 468,91	0,82 CL-EM 1FA	469,1

Procedimiento B: Ejemplo 204: ácido (±)-[2-[2-(2-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi]-acético (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>ClF, peso molecular = 482,94)

5 A una solución de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol, 0,33 equiv.) en MeCN (0,3 ml) a -10 °C (acetona/ baño de hielo), se le añadió una solución de 2-(2-clorofenil)etilamina (33 µl, 0,22 mmol, 1,10 equiv.) y trietilamina (39 µl, 0,28 mmol, 1,30 equiv.) en MeCN (2 ml) durante un período de 15 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales a 0 °C y después se añadió lentamente una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (73 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (78 µl, 0,56 mmol, 2,80 equiv.) en MeCN (1 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente (baño de hielo durante 30 minutos, después temperatura ambiente) y se agita a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. A una solución del producto en bruto en DMF (0,9 ml), se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,25 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl (0,25 ml) después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) para obtener el compuesto del título.

15 CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,84 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 483,1.

#### Formación de sulfonamida y saponificación subsecuente

20 Se añadieron cloruro de sulfonilo (0,18 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,33 ml, 1,92 mmol, 10,6 equiv.) a una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[2-[2-(2-amino-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi]-acético (81 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3 ml) a la mezcla. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (0,8 ml) y se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se diluyó con agua (2 ml) y una solución acuosa 1 M de HCl (0,4 ml) seguida por DCM. La mezcla se agitó y a continuación las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La mezcla en bruto, redisolta en DMF (1,2 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado.

30 En la Tabla 15 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente cloruro de sulfonilo como material de partida.



Tabla 15

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
205	ácido (±)-{2-[2-(2-bencensulfonilamino-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> FS 498,53	0,75 CL-EM 1FA	499,1
206	ácido (±)-(2-{2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> FS 517,53	0,75 CL-EM 1FA	518,1
207	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[2-(3-fluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> F <sub>2</sub> S 516,52	0,77 CL-EM 1FA	517,1
208	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[2-(2-fluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> F <sub>2</sub> S 516,52	0,76 CL-EM 1FA	517,1
209	ácido (±)-(2-{2-[2-(3,4-difluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> F <sub>3</sub> S 534,51	0,79 CL-EM 1FA	535,1

*Formación de sulfonamida, alquilación, y saponificación subsecuente*

5 Se añadieron cloruro de sulfonilo (0,18 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,33 ml, 1,92 mmol, 10,6 equiv.) a una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-{2-[2-(2-amino-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético (81 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3 ml) a la mezcla. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. A una solución enfriada con hielo del residuo en DMF (1 ml), se le añadió hidruro de sodio (9 mg, 0,22 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (23 µl, 0,36 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se volvió a disolver en DMF (0,8 ml) y se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se diluyó con agua (2 ml) y una solución acuosa 1 M de HCl (0,4 ml) seguido por DCM. La mezcla se agitó y después las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La mezcla en bruto, redisuelta en DMF (1,2 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado.

En la Tabla 16 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente cloruro de sulfonilo como material de partida.

20

Tabla 16

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
210	ácido (±)-(2-{2-[2-(N-bencensulfonil-N-metil-amino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> FS 512,56	0,79 CL-EM 1FA	513,1
211	ácido (±)-[4-fluoro-2-(2-{2-[N-(3-fluoro-bencensulfonil)-N-metil-amino]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> F <sub>2</sub> S 530,55	0,80 CL-EM 1FA	531,1

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
212	ácido (±)-[2-(2-{2-[N-(3,4-difluorobencensulfonyl)-N-metil-amino]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-fluoro-fenoxi]-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> F <sub>3</sub> S 548,54	0,82 CL-EM 1FA	549,1

**Ejemplo 213:** éster bencílico del ácido (±)-1-(5-carbamoyl-2-carboximetoxy-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, peso molecular = 460,49)

- 5 A una solución de éster bencílico del ácido (±)-1-(5-ciano-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (141 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (0,5 ml) y agua (0,12 ml), se le añadió hidrido(ácido dimetilfosfinoso kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (26 mg, 0,06 mmol, 0,2 equiv.) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora, luego se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. La solución producto se filtró después a través de una columna corta que contenía una fase de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sobre una fase de SiO<sub>2</sub> (cada una de 1 cm de espesor), eluyendo con AcOEt (200 ml). El filtrado se concentró al vacío. A una solución del residuo en DMF (2 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (0,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se neutralizó con ácido fórmico (0,5 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 19 x 50 mm, 5 μm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como un sólido blanco.
- 10
- 15 CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,67 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 461,2

**Ejemplo 214:** éster bencílico del ácido (±)-1-[2-carboximetoxy-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S, peso molecular = 517,56)

- Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (139 mg, 2,00 mmol, 10,0 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (202 mg, 2,40 mmol, 12,0 equiv.) en DMSO (1 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora. Se añadió éster bencílico del ácido (±)-1-(5-ciano-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (94 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) y la nueva mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguida por AcOEt. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (1 ml). Se añadieron 1,1'-tiocarbonildiimidazol (39 mg, 0,21 mmol, 1,05 equiv.) y DBU (21 μl, 0,14 mmol, 0,7 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una solución acuosa saturada de NaCl y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. A una solución del residuo en THF (0,9 ml), se le añadió solución acuosa 1 M de NaOH (0,25 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.
- 20
- 25

- La solución se diluyó con agua (2 ml) y una solución acuosa 1 M de HCl (0,25 ml) seguido por DCM. La mezcla se agitó y después las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La mezcla en bruto, redisuelta en DMF (1,2 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 μm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado.
- 30
- CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,79 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 518,1.

**Ejemplo 215:** éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxy-4-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>F, peso molecular = 435,45)

35

- Una mezcla en N<sub>2</sub> de éster bencílico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-4-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (200 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv.), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (150 mg, 0,96 mmol, 2,00 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfin) paladio (0) (28 mg, 0,02 mmol, 0,05 equiv.) en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se repartió entre AcOEt (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1 x 25 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. A una solución del residuo y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (468 mg, 1,44 mmol, 3,00 equiv.) en DMF (3 ml), se le añadió bromoacetato de etilo (79 μl, 0,72 mmol, 1,50 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y AcOEt (50 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1 x 25 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. A una solución del residuo en DMF (2 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (2 ml). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 5 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (1 ml) y a continuación es purificada
- 40
- 45

mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentraron al vacío para dar el ácido deseado.

CL-EM 1FA:  $t_R$  = 0,87 minutos;  $[M+H]^+$  = 436,1.

**Ejemplo 216:** éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-6-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico ( $C_{25}H_{22}NO_5F$ , peso molecular = 435,45)

Una mezcla en  $N_2$  de éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-aliloxi-6-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (60 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv.), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (45 mg, 0,29 mmol, 2,00 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfin) paladio (0) (8 mg, 7  $\mu$ mol, 0,05 equiv.) en MeOH (5 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla se repartió entre AcOEt (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1 x 25 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío. A una solución del residuo y  $CS_2CO_3$  (140 mg, 0,43 mmol, 3,00 equiv.) en DMF (2 ml), se le añadió bromoacetato de etilo (24  $\mu$ l, 0,22 mmol, 1,50 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y AcOEt (50 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1 x 25 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío. A una solución del residuo en DMF (2 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (2 ml). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 5 horas. La solución es neutralizada con ácido fórmico (1 ml) y a continuación purificada mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentraron al vacío para dar el ácido deseado. CL-EM 1FA:  $t_R$  = 0,86 minutos;  $[M+H]^+$  = 436,2.

**Ejemplo 217:** éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-[2-(3-carboxi-propoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico ( $C_{27}H_{26}NO_5F$ , peso molecular = 463,50)

Se añadió etil-4-bromobutirato (45  $\mu$ l, 0,30 mmol, 1,50 equiv.) a una solución de éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (75 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) y  $K_2CO_3$  (83 mg, 0,60 mmol) en DMF (0,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió nuevamente etil-4-bromobutirato (22  $\mu$ l, 0,15 mmol, 0,75 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. A una solución del éster crudo en THF (0,9 ml), se le añadió solución acuosa 1 M de NaOH (0,50 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas. El disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y una solución acuosa 1 M de HCl (0,8 ml) seguido por DCM. La mezcla se agitó y a continuación las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto, redisolta en DMF (1,2 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y evaporada (genevac) para dar el ácido deseado. CL-EM 1FA:  $t_R$  = 0,89 minutos;  $[M+H]^+$  = 464,2.

**Ejemplo 218:** ácido ( $\pm$ )-{4-ciano-2-[2-(trans-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético ( $C_{28}H_{24}N_2O_4$ , peso molecular = 452,51)

A una solución de éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-ciano-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (188 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml), se le añadió una solución de 2-bromo-1,3,2-benzodioxaborol (159 mg, 0,80 mmol, 2,0 equiv.) en DCM (2 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, a continuación se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa de NaOH al 10 % (2 x 15 ml), con una solución acuosa saturada de NaCl (1 x 15 ml) y se secó sobre  $MgSO_4$ . La fase orgánica seca se trató con HCl 4 M en dioxano (4 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con heptano y se filtró para dar la sal HCl como un sólido blanco. A una mezcla de la sal resultante y ácido *trans*-2-fenilciclopropan-1-carboxílico (65 mg, 0,40 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2 ml), se le añadieron en secuencia clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (115 mg, 0,60 mmol, 1,5 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina (147 mg, 1,20 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt (15 ml). La solución diluida se lavó con una solución acuosa 1 M de HCl (2 x 5 ml), solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (2 x 5 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1 x 5 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío. El residuo se es disuelto en THF (1 ml). Se añade NaOH acuoso 1 M (0,56 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es concentrada al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y es acidificado con una solución acuosa 1 M de HCl. La mezcla se extrajo con DCM/THF 2:1 (3 x 6 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 19 x 50 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como una espuma blanca. CL-EM 1FA:  $t_R$  = 0,79 minutos;  $[M+H]^+$  = 453,2.

**Ejemplo 219:** éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico ( $C_{26}H_{22}N_2O_5$ , peso molecular = 442,47)

A una solución de éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bromo-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-

- 5 carboxílico (105 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (10 ml) se le añadieron cianida de cinc (23 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfin) paladio (0) (23 mg, 0,02 mmol, 0,1 equiv.). La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 18 horas. Después del enfriamiento, se añadió Et<sub>2</sub>O (100 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (2 x 120 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. A una solución del producto en bruto en DMF (0,9 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,25 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl (0,25 ml) a continuación purificada mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado. CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,81 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 443,1.
- 10 **Ejemplo 220:** éster bencílico del ácido 1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-cloro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>Cl, peso molecular = 465,93)
- 15 A una solución de éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (192 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (1 ml), se le añadieron éster metílico del ácido (S)-2-(toluen-4-sulfonilo)-propiónico (80 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de potasio anhidro (83 mg, 0,60 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 18 horas. Se añadió nuevamente éster metílico del ácido (S)-2-(toluen-4-sulfonilo)-propiónico (40 mg, 0,15 mmol, 0,5 equiv.) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. A una solución del éster crudo en THF (1,3 ml), se le añadió solución acuosa 1 M de NaOH (0,38 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se diluyó con agua (2 ml) y una solución acuosa 1 M de HCl (0,38 ml) seguida por DCM. La mezcla se agitó y a continuación las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La mezcla en bruto, redisoluelta en DMF (1,2 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 μm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado. CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,93 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 466,1.
- 20
- 25 **Ejemplo 221:** éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>F, peso molecular = 435,45)
- 30 Se separó éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico mediante HPLC quiral preparativa (columna: ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, 5 μm, UV, eluyente: Hept/EtOH + TFA 70/30 al 0,1 %) para dar 30,5 mg del enantiómeros (R) y 26,1 mg del enantiómeros (S). Debido a la presencia de EtOH en la mezcla eluyente, los ácidos se esterificaron parcialmente. A una solución del enantiómeros (S) en THF (0,6 ml), se le añadió solución acuosa 1 M de NaOH (0,18 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y una solución acuosa 1 M de HCl (0,18 ml) seguida por DCM. La mezcla se agitó y a continuación las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo, redisoluelto en DMF (1,2 ml) se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 19 x 50 mm, 5 μm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado. CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,87 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 436,1.
- 35
- 40 **Ejemplo 222:** éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metansulfonilamino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>FS, peso molecular = 528,56)
- 45 Una mezcla en Ar de éster bencílico del ácido (±)-5-bromo-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (108 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), metanosulfonamida (23 mg, 0,24 mmol, 1,20 equiv.), N,N-dimetilglicina (4,3 mg, 0,04 mmol, 0,2 equiv.), fosfato de tribásico de potasio (106 mg, 0,50 mmol, 2,5 equiv.), y yoduro de cobre (I) (7,6 mg, 0,04 mmol, 0,2 equiv.) en DMF (2 ml) se agitó a 150 °C durante 48 horas. Se permite que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (25 ml) y H<sub>2</sub>O (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1,0 ml). Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se neutralizó con una solución acuosa 1 M de HCl (1,0 ml), después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μm, condiciones ácidas, detección: UV/EM) para dar el ácido deseado. CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,72 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 529,1.
- 50
- Ejemplo 223:** éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, peso molecular = 484,51) y
- Ejemplo 224:** éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, peso molecular = 484,51)
- 55 Se añadieron 1H-1,2,3-triazol (23 μl, 0,400 mmol, 2,00 equiv.), yoduro de cobre (I) (1,9 mg, 0,010 mmol, 0,05 equiv.), carbonato de cesio (130, mg, 0,400 mmol, 2,00 equiv.) y N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (7 μl, 0,040 mmol, 0,20 equiv.) a temperatura ambiente a una solución de éster bencílico del ácido (±)-1-(5-bromo-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (105 mg, 0,200 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (0,1 ml)

en un tubo de microondas. El tubo es lavado con N<sub>2</sub>, sellado y calentado a 120 °C durante 60 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con AcOEt. La fase acuosa remanente se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con AcOEt (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto redisolto en DMF (1,2 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,75 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 485,2) y éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,85 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 48,1).

**Ejemplo 225:** ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-metoxi-benciltiocarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>ClS, peso molecular = 497,01)

A una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (76 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) y *N*-etil-diisopropilamina (42 µl, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (2 ml), se le añadió isocianato de 2-metoxibencilo (36 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con AcOH acuoso al 10 % (2x 5 ml) y con NaCl acuoso saturado (1x 5 ml). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 ml). Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La solución se neutralizó cuidadosamente con ácido fórmico (0,5 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 0,89 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 497,1.

**Ejemplo 226:** éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>ClF, peso molecular = 469,90)

Una mezcla en N<sub>2</sub> de éster bencílico del ácido (±)-1-(2-alloxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (65 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv.), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (45 mg, 0,29 mmol, 2,00 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfin) paladio (0) (8,3 mg, 0,007 mmol, 0,05 equiv.) en MeOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre AcOEt (15 ml) y agua (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 15 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. A una solución del residuo y carbonato de potasio anhidro (60 mg, 0,43 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (2 ml), se le añadió bromoacetato de etilo (48 µl, 0,43 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y AcOEt (30 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x 15 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 15 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. A una solución del residuo en DMF (1,1 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (0,6 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se acidificó con ácido fórmico (0,6 ml). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el compuesto del título.

CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,95 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 470,1.

#### Saponificación

A una solución de un éster de Estructura 1 (0,10 mmol, 1 equiv.) en THF (0,5 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (0,13 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se acidificó con HCl acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

En la Tabla 17 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el compuesto correspondiente de Estructura 1 como material de partida.

Tabla 17

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
227	2-bromo-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> BrCl 530,80	1,22 CL-EM 1FA	530,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
228	éster <i>terc</i> -butílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 417,89	1,17 CL-EM 1FA	418,3
229	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	1,19 CL-EM 1FA	488,2
230	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> Cl 437,88	1,09 CL-EM 1FA	438,2
231	éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (enantiómero 1)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> Cl 437,88	1,09 CL-EM 1FA	438,2
232	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> Cl 461,94	0,94 CL-EM 3	462,0

*Formación de carbamato y saponificación*

- Procedimiento A: A una solución de 4-nitro-fenil éster de ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (118 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) y 2,4-dimetoxibencilo alcohol (102 mg, 0,60 mmol, 3,0 equiv.) en THF (4,5 ml), se le añadió *terc*-butóxido de potasio (67 mg, 0,60 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío (genevac). El residuo se disolvió en MeCN/H<sub>2</sub>O (1 ml, 1:1), se añadió ácido fórmico (0,2 ml) seguido por DMF (0,6 ml). La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado.
- 10 En la Tabla 18 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente 4-nitrofenol carbamato 7 y el correspondiente alcohol como materiales de partida.

Tabla 18

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
233	2-metoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> Cl 481,93	0,96 CL-EM 3	481,7
234	2-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,15 CL-EM 1FA	470,2
235	2-metil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 465,93	1,19 CL-EM 1FA	466,2
236	2-trifluorometil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> 519,90	1,22 CL-EM 1FA	520,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
237	3-metoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> Cl 481,93	1,14 CL-EM 1FA	482,3
238	3-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,15 CL-EM 1FA	470,2
239	3-metil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 465,93	1,20 CL-EM 1FA	466,3
240	3-trifluorometil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> 519,90	1,22 CL-EM 1FA	520,2
241	2,4-dicloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> 520,80	1,28 CL-EM 1FA	520,1
242	2,3-dicloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> 520,80	1,25 CL-EM 1FA	520,1
243	2,6-dicloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> 520,80	1,21 CL-EM 1FA	520,2
244	2,6-dimetoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>7</sub> Cl 511,96	1,14 CL-EM 1FA	512,0
245	2,4-dimetil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 479,96	1,24 CL-EM 1FA	480,1
246	2,3-dimetil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 479,96	1,23 CL-EM 1FA	480,2
247	2,6-dimetil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 479,96	1,21 CL-EM 1FA	480,1
248	2,4-difluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	1,17 CL-EM 1FA	488,2
249	2,3-difluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	1,16 CL-EM 1FA	488,2
250	2,6-difluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	1,14 CL-EM 1FA	488,2
251	2,4,6-trimetil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> Cl 493,99	1,27 CL-EM 1FA	494,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
252	2-cloro-6-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> F 504,34	1,18 CL-EM 1FA	504,2
253	2,5-dicloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> 520,80	1,26 CL-EM 1FA	520,1
254	2,4-dimetoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>7</sub> Cl 511,96	1,15 CL-EM 1FA	512,0
255	2,3-dimetoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>7</sub> Cl 511,96	1,14 CL-EM 1FA	512,2
256	2,6-dimetil-piridin-3-iléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 480,95	0,73 CL-EM 1FA	481,3
257	3-ciano-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 476,92	1,09 CL-EM 1FA	477,2
258	2,5-difluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	1,16 CL-EM 1FA	488,2
259	5-cloro-2-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> F 504,34	1,21 CL-EM 1FA	504,1
260	2-cloro-5-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> F 504,34	1,21 CL-EM 1FA	504,2
261	(S)-1-fenil-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 465,93	1,17 CL-EM 1FA	466,3
262	ciclohexiléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> Cl 457,95	1,29 CL-EM 1FA	458,3
263	1-metil-1H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 455,90	0,97 CL-EM 1FA	456,2
264	ciclopentiléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 443,93	1,25 CL-EM 1FA	444,3
265	isobutil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 417,89	1,17 CL-EM 1FA	418,2



(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
266	butil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 417,89	1,17 CL-EM 1FA	418,2
267	2-metoxi-éster etílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>6</sub> Cl 419,86	0,99 CL-EM 1FA	420,2
268	ciclopropiléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> Cl 415,87	1,12 CL-EM 1FA	416,2
269	3,5-dimetil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 469,92	1,03 CL-EM 1FA	470,3
270	5-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 456,88	1,04 CL-EM 1FA	457,2
271	1,5-dimetil-1H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 469,92	1,00 CL-EM 1FA	470,3
272	4-cloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 486,35	1,21 CL-EM 1FA	486,2
273	tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClS 458,92	0,88 CL-EM 3	459,1
274	2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClS 486,98	1,01 CL-EM 1FA	487,2
275	5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClS 472,95	1,06 CL-EM 1FA	473,2
276	4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClS 472,95	1,05 CL-EM 1FA	473,2
277	2-metil-tiazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClS 472,95	1,01 CL-EM 1FA	473,2
278	2-metil-tiazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClS 472,95	1,03 CL-EM 1FA	473,2
279	de ácido de ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 456,88	1,02 CL-EM 1FA	457,1

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
280	4-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 456,88	0,89 CL-EM 3	457,2
281	3,5-dimetil-isoxazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 470,91	0,90 CL-EM 3	471,2
282	pirazin-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 453,88	0,85 CL-EM 3	454,2
283	pirimidin-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 453,88	0,85 CL-EM 3	454,2
284	pirimidin-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 453,88	0,85 CL-EM 3	454,2
285	fenéster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 465,93	1,20 CL-EM 1FA	466,3
286	2-(3-fluoro-fenil)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ClF 483,92	0,98 CL-EM 3	484,2
287	2-metil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 455,90	0,96 CL-EM 1FA	456,2
288	2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 469,92	0,99 CL-EM 1FA	470,2
289	2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 497,98	0,84 CL-EM 3	498,0
290	3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 455,90	0,69 CL-EM 3	456,2
291	2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 483,95	0,85 CL-EM 3	484,2
292	4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 455,90	1,02 CL-EM 1FA	456,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
293	2-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 519,98	0,83 CL-EM 1TFA	520,3
294	benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClS 508,98	1,15 CL-EM 1FA	509,2
295	benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 492,91	0,93 CL-EM 3	493,2
296	1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 505,96	1,11 CL-EM 1FA	506,3
297	indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 491,93	1,09 CL-EM 1FA	492,2
298	benzo[d]isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 492,91	0,95 CL-EM 3	493,2
299	tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> S 494,90	1,05 CL-EM 1FA	495,2
300	2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> S 522,96	0,90 CL-EM 3	523,1
301	5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> S 508,93	0,93 CL-EM 3	509,1
302	4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> S 508,93	1,09 CL-EM 1FA	509,2
303	2-metil-tiazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> S 508,93	0,92 CL-EM 3	509,1
304	2-metil-tiazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> S 508,93	1,07 CL-EM 1FA	509,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
305	3-metil-isoxazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ClF <sub>2</sub> 492,86	0,91 CL-EM 3	493,2
306	4-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ClF <sub>2</sub> 492,86	0,92 CL-EM 3	493,2
307	3,5-dimetil-isoxazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ClF <sub>2</sub> 506,89	0,92 CL-EM 3	507,1
308	pirazin-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 489,86	0,88 CL-EM 3	490,2
309	pirimidin-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 489,86	0,89 CL-EM 3	490,2
310	fenéster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 501,91	0,99 CL-EM 3	502,2
311	2-(3-fluoro-fenil)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> 519,90	0,99 CL-EM 3	520,1
312	2-metil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 491,88	1,01 CL-EM 1FA	492,2
313	2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 505,90	0,90 CL-EM 3	506,2
314	2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 533,96	1,06 CL-EM 1FA	534,3
315	3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 491,88	0,72 CL-EM 3	492,2
316	2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 519,93	0,87 CL-EM 3	520,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
317	4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 491,88	0,90 CL-EM 3	492,1
318	2-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 555,96	0,86 CL-EM 1TFA	556,3
319	benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> S 544,96	1,18 CL-EM 1FA	545,1
320	benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ClF <sub>2</sub> 528,89	0,95 CL-EM 3	529,0
321	1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 541,94	1,14 CL-EM 1FA	542,3
322	indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 527,91	0,94 CL-EM 3	528,1
323	benzo[d]isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ClF <sub>2</sub> 528,89	0,96 CL-EM 3	529,0
324	tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClFS 476,91	1,02 CL-EM 1FA	477,2
325	2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClFS 504,97	1,02 CL-EM 1FA	505,2
326	5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClFS 490,94	1,07 CL-EM 1FA	491,2
327	4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClFS 490,94	1,06 CL-EM 1FA	491,2
328	2-metil-tiazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClFS 490,94	1,02 CL-EM 1FA	491,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
329	2-metil-tiazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClFS 490,94	1,04 CL-EM 1FA	491,2
330	3-metil-isoxazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ClF 474,87	1,03 CL-EM 1FA	475,2
331	4-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ClF 474,87	0,90 CL-EM 3	475,2
332	pirazin-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 471,87	0,96 CL-EM 1FA	472,2
333	pirimidin-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 471,87	0,94 CL-EM 1FA	472,2
334	pirimidin-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 471,87	0,86 CL-EM 3	472,2
335	fenéster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ClF 483,92	1,20 CL-EM 1FA	484,2
336	2-(3-fluoro-fenil)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 501,91	0,98 CL-EM 3	502,2
337	2-metil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 473,89	0,98 CL-EM 1FA	474,2
338	2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 487,91	1,00 CL-EM 1FA	488,3
339	2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 515,97	0,85 CL-EM 3	516,2
340	3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 473,89	0,71 CL-EM 3	474,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
341	2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 501,94	1,04 CL-EM 1FA	502,3
342	4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 473,89	0,89 CL-EM 3	474,2
343	2-(2-metil-benzimidazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 537,97	0,84 CL-EM 1TFA	538,3
344	benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClFS 526,97	1,15 CL-EM 1FA	527,2
345	benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ClF 510,90	0,94 CL-EM 3	511,1
346	1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 523,95	1,11 CL-EM 1FA	524,3
347	indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ClF 509,92	0,93 CL-EM 3	510,1
348	benzo[d]isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ClF 510,90	0,95 CL-EM 3	511,1

Procedimiento B: A una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido [4-cloro-2-((S)-5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (91 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (90 µl, 0,53 mmol, 2,5 equiv.) en DCM (3,3 ml), se le añadieron 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo éster 2-fluoro-éster bencílico del ácido carbónico (70 mg, 0,25 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con una solución acuosa 1 M de ácido cítrico (3,3 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas son concentradas al vacío (genevac). A una solución del residuo en DMF (1 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (0,55 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido fórmico (0,1 ml). La solución ácida resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y evaporada (genevac) para dar el ácido deseado.

En la Tabla 19 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente carbonato 5 como materiales de partida.

Tabla 19

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
349	2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> 505,88	1,19 CL-EM 1FA	506,2
350	3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> 505,88	1,19 CL-EM 1FA	506,1
351	2,3-difluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>4</sub> 523,87	1,19 CL-EM 1FA	524,2
352	2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	1,16 CL-EM 1FA	488,2
353	3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	1,16 CL-EM 1FA	488,2
354	2,3-difluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> 505,88	1,17 CL-EM 1FA	506,2
355	3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,15 CL-EM 1FA	470,2
356	2-metoxi-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> Cl 481,93	1,16 CL-EM 1FA	482,1
357	2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,15 CL-EM 1FA	470,2
358	3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	1,17 CL-EM 1FA	488,1
359	2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 487,89	1,17 CL-EM 1FA	488,2
360	4-metil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 465,93	1,20 CL-EM 1FA	466,2
361	4-metoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> Cl 481,93	1,14 CL-EM 1FA	482,2



(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
		Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
362	4-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,15 CL-EM 1FA	470,2
363	4-trifluorometil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> 519,90	1,23 CL-EM 1FA	520,2
364	3-cloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 486,35	1,21 CL-EM 1FA	486,2

Procedimiento C: A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de éster etílico del ácido de (±)-[4-cloro-2-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (378 mg, 0,94 mmol, 1,0 equiv.) y NEt<sub>3</sub> (0,39 ml, 2,83 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (10 ml), se le añadió clorformato de bencilo (0,17 ml, 1,13 mmol, 1,2 equiv.). La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora y adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se detuvo con una solución acuosa 1 M de ácido cítrico (20 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. A una solución del residuo en DMF (3 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido fórmico (aprox. 1,5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Agua X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado.

En la Tabla 20 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 como material de partida.

Tabla 20

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
		Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
365	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,15 CL-EM 1FA	470,2
366	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> 417,46	1,09 CL-EM 1FA	418,3
367	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,16 CL-EM 1FA	470,2

#### 15 Adición de Michael y Saponificación Subsecuente

Se añadió fluoruro de potasio al 40 % en peso sobre alúmina (216 mg, 3,72 mmol, 17,2 equiv.) a una mezcla de éster etílico del ácido (±)-[2-(2-acrilil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético (100 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) y 5-fluoro-3-metilindol (33 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (1 ml). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentraron al vacío para dar el producto deseado como una espuma blanca.

En la Tabla 21 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente vinil amida 8 y el correspondiente heterociclo 9

como materiales de partida.

Tabla 21

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
368	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> ClF 520,99	1,19 CL-EM 1FA	521,3
369	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 489,96	1,01 CL-EM 1FA	490,3
370	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-trifluorometil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> 556,97	1,23 CL-EM 1FA	557,1
371	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-ciano-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 513,98	1,06 CL-EM 1FA	514,2
372	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-pirrol[2,3-c]piridin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 489,96	0,70 CL-EM 1FA	490,0
373	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-metoxi-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 519,98	0,70 CL-EM 1FA	520,3
374	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-metoxi-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 519,98	1,15 CL-EM 1FA	520,3
375	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-cloro-6-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 553,44	1,17 CL-EM 1FA	553,1
376	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4,6-dimetoxi-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> Cl 550,01	1,12 CL-EM 1FA	550,3
377	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4,6-dimetoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 549,02	1,11 CL-EM 1FA	549,3
378	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 488,97	1,15 CL-EM 1FA	489,3
379	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 506,96	1,14 CL-EM 1FA	507,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
380	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(7-cloro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 523,42	1,21 CL-EM 1FA	523,1
381	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-pirrol[3,2-b]piridin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 489,96	0,66 CL-EM 1FA	490,3
382	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 519,00	1,12 CL-EM 1FA	519,3
383	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-cloro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 524,40	1,16 CL-EM 1FA	524,2
384	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 503,00	1,19 CL-EM 1FA	503,3
385	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-cloro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 523,42	1,20 CL-EM 1FA	523,1
386	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 523,42	1,20 CL-EM 1FA	523,3
387	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 506,96	1,15 CL-EM 1FA	507,2
388	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 506,96	1,15 CL-EM 1FA	507,3
389	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2,3-dimetil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 517,02	1,23 CL-EM 1FA	517,3
390	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 519,00	1,13 CL-EM 1FA	519,3
391	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF <sub>2</sub> 539,97	1,11 CL-EM 1FA	540,3
392	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(7-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF <sub>2</sub> 539,97	1,11 CL-EM 1FA	540,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
393	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(6-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF <sub>2</sub> 539,97	1,10 CL-EM 1FA	540,3
394	ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(6-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F 556,42	1,16 CL-EM 1FA	556,2
395	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF <sub>2</sub> 525,94	1,07 CL-EM 1FA	526,3
396	ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(5-cloro-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F 542,39	1,13 CL-EM 1FA	542,2
397	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 521,97	1,09 CL-EM 1FA	522,3
398	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(6-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF <sub>2</sub> 525,94	1,08 CL-EM 1FA	526,2
399	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(4-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF <sub>2</sub> 525,94	1,08 CL-EM 1FA	526,2
400	ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(7-cloro-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F 542,39	1,09 CL-EM 1FA	542,2
401	ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(6-cloro-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F 542,39	1,13 CL-EM 1FA	542,2
402	ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(4-cloro-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F 542,39	1,13 CL-EM 1FA	542,1
403	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(7-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF <sub>2</sub> 525,94	1,08 CL-EM 1FA	526,3
404	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-cloro-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 525,39	1,04 CL-EM 1FA	525,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
405	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2-trifluorometil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> 556,97	1,25 CL-EM 1FA	557,1

*Acoplamiento de amida y saponificación subsecuente*

Procedimiento A: A una solución de ácido (2-metoxifenoxi)acético (22 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (0,3 ml), se agregan TBTU (39 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) y Si-DEA (400 mg, 0,50 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxy]-acético de (38 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en DCM/DMF 5:1 (0,6 ml) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión resultante se filtró, los sólidos se lavaron con DCM (5 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y se añadió NaOH acuoso 1 M (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidificó con una solución acuosa 2 M de HCl y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

En la Tabla 22 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 22

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
406	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-metoxifenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> Cl 481,93	1,28 CL-EM 5	482,1
407	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(4-fluorofenoxy)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,07 CL-EM 1FA	470,2
408	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-metilpiridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 464,95	0,71 CL-EM 1FA	465,3
409	ácido (±)-[4-cloro-2-[2-(2-fenoxy-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxy]-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 451,91	1,06 CL-EM 1FA	452,2
410	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-fluorofenoxy)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,07 CL-EM 1FA	470,2
411	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(quinolin-8-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 502,95	0,80 CL-EM 1FA	503,3
412	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(4-clorofenoxy)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 486,35	1,12 CL-EM 1FA	486,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
413	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(3-cloro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 486,35	1,12 CL-EM 1FA	486,2
414	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-(2-p-toliloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 465,93	1,11 CL-EM 1FA	466,2
415	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(4-metoxi-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> Cl 481,93	1,05 CL-EM 1FA	482,2
416	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 452,89	0,70 CL-EM 1FA	453,2
417	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 491,97	1,10 CL-EM 1FA	492,3
418	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF 479,93	1,14 CL-EM 1FA	480,3
419	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> 529,94	1,20 CL-EM 1FA	530,2
420	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-p-tolil-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> Cl 475,97	1,17 CL-EM 1FA	476,3
421	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 496,39	1,17 CL-EM 1FA	496,1
422	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-o-tolil-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> Cl 475,97	1,15 CL-EM 1FA	476,3
423	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> 529,94	1,17 CL-EM 1FA	530,2
424	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF 479,93	1,12 CL-EM 1FA	480,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
425	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(3-metoxi-fenil)-ciclopropan-carbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 491,97	1,11 CL-EM 1FA	492,2
426	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropan-carbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> 529,94	1,19 CL-EM 1FA	530,3
427	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-( <i>trans</i> -2-m-tolil-ciclopropan-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> Cl 475,97	1,18 CL-EM 1FA	476,3
428	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-( <i>trans</i> -2-fenil-ciclopropan-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF 479,93	1,12 CL-EM 1FA	480,2
429	ácido (±)-(4-cloro-2-{6-fluoro-2-[ <i>trans</i> -2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropan-carbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> ClF <sub>4</sub> 547,93	1,17 CL-EM 1FA	548,2
430	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-( <i>trans</i> -2-cloro-fenil)-ciclopropan-carbonil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F 514,38	1,16 CL-EM 1FA	514,2
431	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-( <i>trans</i> -2-o-tolil-ciclopropan-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> ClF 493,96	1,16 CL-EM 1FA	494,3
432	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF 498,94	0,73 CL-EM 1FA	499,3
433	ácido (±)-(4-cloro-2-{6-fluoro-2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF 536,99	1,05 CL-EM 1FA	537,2
434	ácido (±)-(4-cloro-2-{6-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 520,99	1,15 CL-EM 1FA	521,3
435	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> ClF 481,95	1,37 CL-EM 5	482,2
436	ácido (±)-(4-cloro-2-{6-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> ClF <sub>2</sub> 499,94	1,16 CL-EM 1FA	500,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
437	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> F 518,37	1,13 CL-EM 1FA	518,2
438	ácido (±)-(4-cloro-2-{6-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 501,91	1,12 CL-EM 1FA	502,2
439	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(metil-fenil-amino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 464,95	1,09 CL-EM 1FA	465,3
440	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 470,95	0,89 CL-EM 1FA	471,3
441	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 490,99	1,13 CL-EM 1FA	491,3
442	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> 555,41	1,10 CL-EM 1FA	555,0
443	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-fenilamino-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 450,92	1,06 CL-EM 1FA	451,3
444	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-1,3-dihidro-isoindol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 476,96	0,83 CL-EM 1TFA	477,2
445	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 504,97	0,96 CL-EM 1FA	505,3
446	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 503,00	1,18 CL-EM 1FA	503,3
447	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 503,00	1,20 CL-EM 1FA	503,3
448	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 489,96	1,06 CL-EM 1TFA	490,3
449	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 505,01	1,19 CL-EM 1FA	505,3



(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
450	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-isobutoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> Cl 445,94	1,12 CL-EM 1FA	446,3
451	ácido (±)-{2-[2-(3-benzoimidazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 489,96	0,80 CL-EM 1TFA	490,2
452	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(4-metil-2-oxo-tiazol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClS 486,98	0,97 CL-EM 1FA	487,2
453	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(2-oxo-tiazolidin-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClS 474,96	0,92 CL-EM 1FA	475,2

Procedimiento B: A una solución de ácido 3-(2,4-dimetilfenil)propiónico (18 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) y clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (41 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1,2 ml), se le añadieron DMAP (49 mg, 0,40 mmol, 4,0 equiv.) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (29 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió NaOH acuoso 1 M (0,6 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó (genevac) para dar el ácido deseado.

En la Tabla 23 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 23

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
454	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> Cl 477,99	1,21 CL-EM 1FA	478,3
455	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 478,97	0,69 CL-EM 1FA	479,3
456	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(2,4-dimetil-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 479,96	1,18 CL-EM 1FA	480,3
457	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 517,02	1,17 CL-EM 1FA	517,3
458	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 533,02	1,12 CL-EM 1FA	533,3
459	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(5-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 519,00	1,11 CL-EM 1FA	519,3

Procedimiento C: A una solución de ácido ( $\pm$ )-*trans*-2-etil-ciclopropanocarboxílico (35 mg, 0,31 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (2 ml), se le añadieron DIPEA (4 equiv.) y TBTU (98 mg, 0,31 mmol, 1,3 equiv.) en secuencia. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de éster etílico del ácido ((S)-4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético (90 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (1 ml) y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentraron al vacío (Genevac). A una solución del derivado éster de etilo en DMF (1 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (1 ml) y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío (Genevac) para dar el ácido deseado.

En la Tabla 24 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 24

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
460	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-( <i>trans</i> -2-etil-ciclopropanocarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> Cl 413,90	1,09 CL-EM 1FA	414,2
461	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-( <i>trans</i> -2-etoxi-ciclopropanocarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> Cl 429,90	1,01 CL-EM 1FA	430,2
462	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-( <i>trans</i> -2-metil-ciclopropanocarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> Cl 399,87	1,04 CL-EM 1FA	400,2
463	ácido ( $\pm$ )-{4-cloro-2-[2-(3-1H-indol-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 488,97	0,92 CL-EM 3	489,1

**Ejemplo 464:** ácido {4-cloro-2-[(S)-2-(*trans*-2-isopropil-ciclopropanocarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómero 1) (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>Cl, peso molecular = 427,93) y

**Ejemplo 465:** ácido {4-cloro-2-[(S)-2-(*trans*-2-isopropil-ciclopropanocarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómero 2) (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>Cl, peso molecular = 427,93)

A una solución de ácido ( $\pm$ )-*trans*-2-isopropil-ciclopropanocarboxílico (39 mg, 0,31 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (2 ml), se le añadieron DIPEA (4 equiv.) y TBTU (98 mg, 0,31 mmol, 1,3 equiv.) en secuencia. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de éster etílico del ácido ((S)-4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético (90 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (1 ml) y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío (Genevac). A una solución del derivado éster de etilo en DMF (1 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (1 ml) y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 19 x 50 mm, 5  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío (Genevac) para dar ácido {4-cloro-2-[(S)-2-(*trans*-2-isopropil-ciclopropanocarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómero 1) (CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 1,13 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 428,3) y ácido {4-cloro-2-[(S)-2-(*trans*-2-isopropil-ciclopropanocarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómero 2) (CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 1,15 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 428,3).

**Ejemplo 466:** ácido ( $\pm$ )-{4-cloro-2-[2-(2,2-dimetil-ciclopropanocarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>Cl, peso molecular = 413,90)

A una solución de ácido ( $\pm$ )-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (26 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) y éster etílico del ácido ( $\pm$ )-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético (73 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2,4 ml), se le añadieron DMAP (37 mg, 0,30 mmol, 1,5 equiv.) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (58 mg, 0,30 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 62

horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1,2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 19 x 50 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas). Se separaron los dos diastereoisómeros racémicos (CL-EM 3:  $t_R$  ( $\pm$ )-dia1 = 0,91 y  $t_R$  ( $\pm$ )-dia2 = 0,93). El compuesto del título presenta:  $t_R$  = 0,93.

5 CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,09 minutos;  $[M+H]^+$  = 414,3.

**Ejemplo 467:** ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-{2-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético ( $C_{26}H_{25}N_2O_4ClS$ , peso molecular = 497,01)

10 A una solución de ácido ( $\pm$ )-*trans*-2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-ciclopropanocarboxílico (42 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) y acético éster etílico del ácido ( $\pm$ )-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]- (73 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2,4 ml), se le añadieron DMAP (37 mg, 0,30 mmol, 1,5 equiv.) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (58 mg, 0,30 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1,2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 19 x 50 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas). Se separaron los dos diastereoisómeros racémicos (CL-EM 3:  $t_R$  ( $\pm$ )-dia1 = 0,81 y  $t_R$  ( $\pm$ )-dia2 = 0,82). El compuesto del título presenta:  $t_R$  = 0,82.

15 CL-EM 1FA:  $t_R$  = 0,99 minutos;  $[M+H]^+$  = 497,3.

#### Alquilación de alcohol y saponificación subsecuente

20 Procedimiento A: A una mezcla de 3-hidroxi-6-metilpiridina (13 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de potasio (22 mg, 0,16 mmol, 1,6 equiv.) en MeCN (0,8 ml) a 75 °C, se le añadió una solución de éster etílico del ácido ( $\pm$ )-[2-[2-(2-bromo-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi]-acético (47 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas y adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó con una solución acuosa de HCl 2 M y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

25

En la Tabla 25 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente alcohol como material de partida.

Tabla 25

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	$t_R$ [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
468	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-{2-[2-(6-metil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	$C_{25}H_{23}N_2O_5Cl$ 466,92	0,74 CL-EM 1FA	467,3
469	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-{2-[2-(2-metil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	$C_{25}H_{23}N_2O_5Cl$ 466,92	0,72 CL-EM 1FA	467,3
470	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-{2-[2-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	$C_{24}H_{20}N_2O_5Cl_2$ 487,34	1,00 CL-EM 1FA	487,2
471	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	$C_{24}H_{20}N_2O_5Cl_2$ 487,34	0,99 CL-EM 1FA	487,2
472	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-{2-[2-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	$C_{24}H_{20}N_2O_5Cl_2$ 487,34	1,01 CL-EM 1FA	487,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
473	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dicloro-piridin-4-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> 521,78	1,09 CL-EM 1FA	521,1

5 Procedimiento B: A una solución de 3-hidroxi-5-metilpiridina (12 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1,0 ml), se le añadieron hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (4,4 mg, 0,11 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de éster etílico del ácido (±)-{2-[2-(2-bromo-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxy}-acético (47 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa 2 M de HCl (1,0 ml) y se concentró al vacío. El residuo, redisoluto en DMF (1,2 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 μm, UV/EM, condiciones ácidas) para dar el ácido deseado.

10 En la Tabla 26 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente alcohol como material de partida.

Tabla 26

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
474	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-metil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 466,92	0,78 CL-EM 1FA	467,3
475	ácido (±)-[4-cloro-2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-3-iloxi]-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Cl 512,95	0,90 CL-EM 1FA	513,2
476	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Cl 512,95	1,07 CL-EM 1FA	513,2
477	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-metoxi-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 482,92	0,87 CL-EM 1FA	483,3
478	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-fluoro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF 470,88	0,95 CL-EM 1FA	471,2
479	ácido (±)-{2-[2-[2-(2-carbamoil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxy}-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> Cl 495,92	0,82 CL-EM 1FA	496,2
480	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-ciano-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il}-fenoxy)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> Cl 477,90	0,95 CL-EM 1FA	478,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
481	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> 520,89	1,06 CL-EM 1FA	521,2
482	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-fluoro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ClF 470,88	0,97 CL-EM 1FA	471,2
483	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> Cl 506,95	0,90 CL-EM 5	507,2
484	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-metoxi-5-metil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 496,95	1,02 CL-EM 1FA	497,3
485	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5,6-dimetoxi-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> Cl 512,95	0,98 CL-EM 1FA	513,3
486	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(6-metoxi-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 482,92	0,99 CL-EM 1FA	483,3
487	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(4-cloro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 487,34	0,97 CL-EM 1FA	487,2

*Alquilación y saponificación subsecuente*

- 5 A una solución de éster etílico del ácido (±)-{2-[2-(2-bromo-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético (47 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (65 mg, 0,20 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (0,8 ml), se le añadió 3-metilindol (13 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 17 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa 1 M de NaOH (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se neutralizó con ácido fórmico (aprox. 0,2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Agua X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío (Genevac) para dar el ácido deseado.
- 10

En la Tabla 27 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente indol como material de partida.

Tabla 27

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
488	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-metil-indol-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 488,97	1,15 CL-EM 1FA	489,3
489	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(5-metoxi-indol-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 504,97	1,07 CL-EM 1FA	505,2

*Formación de urea y saponificación subsecuente*

- 5 A una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (50 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv.) y NEt<sub>3</sub> (55 µl, 0,39 mmol, 3,00 equiv.) en MeCN (1 ml), se le añadió 2-clorobencilo isocianato (23 mg, 0,14 mmol, 1,05 equiv.) en MeCN (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió NaOH acuoso 1 M (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío (Genevac) para dar el ácido deseado.
- 10 En la Tabla 28 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente isocianato como materiales de partida.

Tabla 28

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
490	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-clorobencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 485,37	1,08 CL-EM 1FA	485,2
491	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-fluorobencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 468,91	1,05 CL-EM 1FA	469,2
492	ácido (±)-[2-(2-bencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 450,92	1,04 CL-EM 1FA	451,2
493	ácido (±)-[4-cloro-2-(2-fenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 464,95	1,08 CL-EM 1FA	465,3
494	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(4-fluorobencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 468,91	1,05 CL-EM 1FA	469,2
495	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-fluorobencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 468,91	1,05 CL-EM 1FA	469,2
496	ácido (±)-[2-(2-butilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 416,90	1,04 CL-EM 1FA	417,3

*Acoplamiento cruzado de suzuki y saponificación subsecuente*

- 15 A una mezcla en N<sub>2</sub> de éster bencilico del ácido (±)-7-bromo-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (113 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), ácido 4-fluorobencenborónico (29 mg, 0,20 mmol,

1,00 equiv.) y carbonato de sodio (85 mg, 0,80 mmol, 4,00 equiv.) en tolueno/MeOH/agua 20:4:1 (4 ml), se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfin) paladio (0) (12 mg, 0,01 mmol, 0,05 equiv.) y la mezcla se agitó a 100 °C en un frasco sellado durante 18 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. A una solución del residuo en DMF (0,9 ml), se le añadió una solución de NaOH acuoso 1 M (0,25 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se acidificó con ácido fórmico (0,25 ml). La mezcla en bruto se filtró sobre celite y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 50 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y evaporada (genevac) para dar el ácido deseado.

En la Tabla 29 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente ácido borónico como material de partida.

Tabla 29

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
497	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-(4-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 529,54	1,24 CL-EM 1FA	530,3
498	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> F 513,52	1,00 CL-EM 1FA	514,3

#### Alquilación de fenol y saponificación subsecuente

A una suspensión de éster bencílico del ácido (±)-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (14 mg, 0,038 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (37 mg, 0,115 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (1 ml), se le añadió bromoacetato de etilo (6 µl, 0,057 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y AcOEt (30 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x 10 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió NaOH acuoso 1 M (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (1,00 ml), se filtró y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado.

En la Tabla 30 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente fenol **30** como material de partida.

Tabla 30

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
499	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> F 421,42	0,89 CL-EM 3	422,0
500	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> ClF 455,87	1,10 CL-EM 1FA	456,2
501	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> ClF 455,87	1,12 CL-EM 1FA	456,2

*Acoplamiento amida y saponificación subsecuente*

A una solución de ácido (2-metoxifenoxi)acético (22 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (1 ml), se le añadieron TBTU (39 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) y DIPEA (51  $\mu$ l, 0,30 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido ( $\pm$ )-[4-cloro-2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-fenoxi]-acético (37 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaOH acuoso 1 M (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado como un sólido blanco.

- 10 En la Tabla 31 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 31

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
502	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-{2-[2-(2-metoxifenoxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>6</sub> Cl 467,90	0,97 CL-EM 1FA	468,2
503	ácido {4-cloro-2-[2- <i>trans</i> -(2-fenilciclopropancarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> Cl 447,92	1,03 CL-EM 1FA	448,2
504	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-{2-[2-(4-fluorofenoxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> ClF 455,87	1,00 CL-EM 1FA	456,2
505	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-[2-(3-piridin-3-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 436,89	0,65 CL-EM 1FA	437,3
506	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-[2-(3- <i>o</i> -tolil-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> Cl 449,93	1,08 CL-EM 1FA	450,2
507	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-[2-(2-indol-1-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 460,92	1,28 CL-EM 5	461,2
508	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-{2-[3-(1-etil-2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 517,02	1,13 CL-EM 1FA	517,3
509	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-{2-[2-(quinolin-8-iloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 488,93	0,75 CL-EM 1FA	489,2
510	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-[2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 488,97	1,01 CL-EM 1FA	489,3
511	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-[2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 504,97	0,96 CL-EM 1FA	505,3
512	ácido ( $\pm$ )-(4-cloro-2-[2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl 466,92	0,66 CL-EM 1FA	467,3



(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
513	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 488,97	1,07 CL-EM 1FA	489,2
514	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3,3-dihidroindol-1-il-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 476,96	1,05 CL-EM 1FA	477,3
515	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3,3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 490,99	1,10 CL-EM 1FA	491,3
516	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-indazol-1-il-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 475,93	0,99 CL-EM 1FA	476,3
517	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-fluorofenoxi)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,30 CL-EM 5	469,8
518	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl 492,91	0,99 CL-EM 1FA	493,2
519	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 488,97	1,12 CL-EM 1FA	489,3
520	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4-fluorofenoxi)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,29 CL-EM 5	469,8
521	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-clorobenciloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> 486,35	1,06 CL-EM 1FA	486,2
522	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2-fluorofenoxi)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> ClF 469,90	1,03 CL-EM 1FA	470,2
523	ácido (4-cloro-2-{2-trans-[2-(3-fluorofenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> ClF 465,91	1,03 CL-EM 1FA	466,2
524	ácido (4-cloro-2-{2-trans-[2-(3-clorofenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 482,36	1,08 CL-EM 1FA	482,1
525	ácido (4-cloro-2-{2-trans-[2-(2-fluorofenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> ClF 465,91	1,03 CL-EM 1FA	466,2

**Ejemplo 526:** ácido (±)-(4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético (C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>ClF, peso molecular = 493,92)

- 5 A una solución de ácido 3-indazol-1-il-propiónico (34 mg, 0,17 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (4 ml), se le añadieron DIPEA (0,12 ml, 0,70 mmol, 5,0 equiv.) y TBTU (54 mg, 0,17 mmol, 1,2 equiv.) en secuencia. La solución resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de éster etílico del ácido ( $\pm$ )-[4-cloro-2-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-fenoxy]-acético (60 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío. El derivado éster resultante se disolvió es disuelto en DMF (0,50 ml) y se añadió NaOH acuoso 1 M (0,50 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se acidificó con ácido fórmico (1,0 ml), se filtró, y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado. CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,00 minutos;  $[M+H]^+$  = 494,2.

#### 10 Adición de Michael

Se añadió fluoruro de potasio al 40 % en peso sobre alúmina (218 mg, 3,75 mmol, 25 equiv.) a una mezcla de éster etílico del ácido [2-((S)-2-acrilolil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-4-cloro-fenoxy]-acético (58 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) y 5-fluoro-1H-indazol (25 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv.) en MeCN (1 ml). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el producto deseado como una espuma blanca.

En la Tabla 32 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente vinil amida **8** y el correspondiente heterociclo **9** como materiales de partida.

20

Tabla 32

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	$t_R$ [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
527	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 493,92	1,00 CL-EM 1FA	494,2
528	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 507,95	1,05 CL-EM 1FA	508,3
529	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 524,40	1,11 CL-EM 1FA	524,2
530	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 507,95	1,04 CL-EM 1FA	508,2
531	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 507,95	1,03 CL-EM 1FA	508,2
532	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 524,40	1,09 CL-EM 1FA	524,2
533	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 489,96	1,02 CL-EM 1FA	490,3
534	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 493,92	1,00 CL-EM 1FA	494,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
535	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 493,92	1,02 CL-EM 1FA	494,3
536	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-cloro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 510,38	1,02 CL-EM 1FA	510,2
537	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 1)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 493,92	1,01 CL-EM 1FA	494,2
538	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 507,95	1,05 CL-EM 1FA	508,3
539	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 524,40	1,11 CL-EM 1FA	524,2
540	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 507,95	1,04 CL-EM 1FA	508,2
541	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 507,95	1,03 CL-EM 1FA	508,2
542	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 524,40	1,09 CL-EM 1FA	524,2
543	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 493,92	1,00 CL-EM 1FA	494,2
544	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-cloro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 510,38	1,06 CL-EM 1FA	510,2
545	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 489,96	1,02 CL-EM 1FA	490,3
546	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 493,92	1,00 CL-EM 1FA	494,2
547	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 493,92	1,02 CL-EM 1FA	494,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
548	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-cloro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 510,38	1,02 CL-EM 1FA	510,2
549	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 510,38	1,06 CL-EM 1FA	510,2
550	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-cloro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 510,38	1,07 CL-EM 1FA	510,2
551	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ClF 493,92	1,01 CL-EM 1FA	494,2

*Formación de urea y saponificación subsecuente*

- 5 A una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-fenoxi]-acético (40 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv.) y NEt<sub>3</sub> (45 µl, 0,33 mmol, 3,00 equiv.) en MeCN (1 ml), se le añadió una solución de 2-fluorobencilo isocianato (17 mg, 0,11 mmol, 1,05 equiv.) en MeCN (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió NaOH acuoso 1 M (0,50 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (aprox. 1 ml) y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío (Genevac) para dar el ácido deseado.
- 10 En la Tabla 33 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con la correspondiente amina de Estructura 2 y el correspondiente isocianato como materiales de partida.

Tabla 33

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
552	ácido (±)-[4-cloro-2-[2-(2-fluorobencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi]-acético	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 454,88	0,97 CL-EM 1FA	455,2
553	ácido (±)-[4-cloro-2-[2-(3-fluorobencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi]-acético	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 454,88	0,98 CL-EM 1FA	455,2
554	ácido (±)-[4-cloro-2-[2-(4-fluorobencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi]-acético	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ClF 454,88	0,98 CL-EM 1FA	455,2
555	ácido (±)-[2-(2-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-4-cloro-fenoxi]-acético	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 436,89	0,97 CL-EM 1FA	437,2
556	ácido (±)-[4-cloro-2-(2-fenetilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi]-acético	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl 450,92	1,00 CL-EM 1FA	451,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
557	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 471,34	1,01 CL-EM 1FA	471,2

*Alquilación de fenol y saponificación subsecuente*

- 5 A una solución de éster bencílico del ácido (±)-4,5-dicloro-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (25 mg, 0,06 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (37 mg, 0,11 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (1,0 ml), se le añadió bromoacetato de etilo (7,5 µl, 0,07 mmol, 1,2 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió NaOH acuoso 1 M (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (0,50 ml) y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 18 x 50 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado.
- 10 En la Tabla 34 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente fenol **30** como materiales de partida.

Tabla 34

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
558	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,5-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> 506,77	1,24 CL-EM 1FA	506,1
559	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,5-difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 473,86	1,14 CL-EM 1FA	474,1

15 **Ejemplo 560:** ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>Cl, peso molecular = 475,97) y

**Ejemplo 561:** ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>Cl, peso molecular = 475,97)

20 Se separó ácido {4-cloro-2-[(S)-2-(trans-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (mezcla de 2 diastereoisómeros) mediante HPLC quiral preparativa (columna: (R,R)-Whelk-01, 5 µm, 21,1 x 250 mm, Hept/EtOH + TFA al 0,1 % 6:4, flujo 16 ml/min) para dar ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 1,15 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 476,3) y ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 1,18 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 476,3).

25 **Ejemplo 562:** ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>, peso molecular = 529,94) y

**Ejemplo 563:** ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>, peso molecular = 529,94)

30 Se separó el ácido (4-cloro-2-[(S)-2-(trans-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (mezcla de 2 diastereoisómeros) mediante HPLC quiral preparativa (columna: (R,R)-Whelk-01, 5 µm, 21,1 x 250 mm, Hept/EtOH + TFA al 0,1 % 7:3, flujo 16 ml/min) para dar ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 1,17 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 530,3) y ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (CL-EM 1FA: t<sub>R</sub> = 1,19 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 530,3).

35 **Ejemplo 564:** ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, peso molecular = 496,39)

Se separó ácido (4-cloro-2-((S)-2-[*trans*-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético (mezcla de 2 diastereoisómeros) HPLC quirál preparativa (columna: Daicel, ChiralPak IA, 5  $\mu$ m, 20 x 250 mm, Hept/EtOH + TFA al 0,1 % 85:15, flujo 16 ml/minutos) para dar ácido (4-cloro-2-((S)-2-[(1R,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético (CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,17 minutos;  $[M+H]^+$  = 496,2).

**Ejemplo 565:** ácido (4-cloro-2-((S)-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético ( $C_{27}H_{23}NO_4ClF$ , peso molecular = 479,93)

Se separó ácido (4-cloro-2-((S)-2-[*trans*-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético (mezcla de 2 diastereoisómeros) mediante HPLC quirál preparativa (columna: Daicel, ChiralPak IA, 5  $\mu$ m, 20 x 250 mm, Hept/EtOH + TFA al 0,1 % 8:2, flujo 16 ml/minutos) para dar ácido (4-cloro-2-((S)-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético (CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,12 minutos;  $[M+H]^+$  = 480,3).

**Ejemplo 566:** ácido (4-cloro-2-((S)-2-[(1R,2R)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético ( $C_{27}H_{23}NO_4ClF$ , peso molecular = 479,93)

Se separó (4-cloro-2-((S)-2-[*trans*-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético (mezcla de 2 diastereoisómeros) mediante HPLC quirál preparativa (columna: Daicel, ChiralPak IA, 5  $\mu$ m, 20 x 250 mm, Hept/EtOH + TFA al 0,1 % 75:25, flujo 16 ml/minutos) para dar (4-cloro-2-((S)-2-[(1R,2R)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético (CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,12 minutos;  $[M+H]^+$  = 480,3).

**Ejemplo 567:** (S)-bencilo 1-(5-cloro-2-(2-cyanamido-2-oxoetoxi)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato ( $C_{26}H_{22}N_3O_4Cl$ , peso molecular = 475,93)

A una solución de éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (138 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.), cianamida (16 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv.), y  $NEt_3$  (84  $\mu$ l, 0,60 mmol, 2 equiv.) en DMF (3,3 ml), se le añadió HATU (137 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones básicas) y se evaporó para dar un aceite amarillo pálido, contaminado con  $NEt_3$ . El producto contaminado se volvió a disolver en AcOEt y se lavó con una solución acuosa 1 M de HCl y una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado como un aceite amarillo pálido.

CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,27 minutos;  $[M+H]^+$  = 476,1.

**Ejemplo 568:** éster bencílico del ácido (S)-1-[5-cloro-2-(2-oxo-2-trifluorometansulfonilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico ( $C_{26}H_{22}N_2O_6ClF_3S$ , peso molecular = 582,98)

A una solución de éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (138 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1,2 ml), se le añadieron trifluorometansulfonamida (47 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.), HATU (125 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv.), DIPEA (103  $\mu$ l, 0,60 mmol, 2,0 equiv.) y DMAP (punta de espátula). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se purificó después mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones básicas) y se evaporó para dar un sólido blancuzco, contaminado con algo de DIPEA. El producto contaminado se volvió a disolver en AcOEt y se lavó con una solución acuosa 1 M de HCl y una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado como un sólido blancuzco.

CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,19 minutos;  $[M+H]^+$  = 583,1.

**Ejemplo 569:** éster bencílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-hidroxicarbamoilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico ( $C_{25}H_{23}N_2O_5Cl$ , peso molecular = 466,92)

A una solución enfriada con hielo de éster bencílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (144 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.) en isopropanol (1,5 ml), se le añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50 % peso/peso, 1,5 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad y se añadió agua (5 ml). La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco.

CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,13 minutos;  $[M+H]^+$  = 467,3.

**Ejemplo 570:** éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico ( $C_{25}H_{22}N_5O_3Cl$ , peso molecular = 475,94)

Se añadió azida de sodio (49 mg, 0,75 mmol, 3 equiv.) a una solución de éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-cloro-2-cianometoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (108 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) en DMF (4,6 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó a esa temperatura durante 18 horas. Se dejó que la mezcla se

enfriara hasta temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones básicas) y se evaporó (genevac) para dar el producto deseado como un sólido blanco.

CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,21 minutos;  $[M+H]^+$  = 476,3.

5 **Ejemplo 571:** éster bencílico del ácido (S)-1-[5-cloro-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico ( $C_{26}H_{22}N_3O_5Cl$ , peso molecular = 491,93)

A una solución enfriada con hielo de éster bencílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (137 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) y  $NEt_3$  (82  $\mu$ l, 0,59 mmol, 2,0 equiv.) en THF (3 ml), se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (72 mg, 0,44 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. El residuo, redisoluto en DMF (2,4 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y es evaporado para dar el producto deseado como una espuma blanca.

CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,14 minutos;  $[M+H]^+$  = 492,3.

15 **Ejemplo 572:** éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-[5-cloro-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico ( $C_{26}H_{22}N_3O_5Cl$ , peso molecular = 491,93)

Una solución de éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-[5-cloro-2-(N-hidroxycarbamimidoylmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (93 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.), 1,1'-carbonyldiimidazol (39 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (33  $\mu$ l, 0,22 mmol, 1,1 equiv.) en THF (2,7 ml) se calentó a 120 °C bajo radiación de microondas durante 20 minutos. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y una solución acuosa de HCl 0,5 M. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 0,5 M y una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco.

CL-EM 1FA:  $t_R$  = 1,21 minutos;  $[M+H]^+$  = 492,3.

25 **Ejemplo 573:** éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-[5-cloro-2-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico ( $C_{27}H_{23}N_2O_5Cl$ , peso molecular = 490,94)

A una solución enfriada con hielo de ( $\pm$ )-5-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoximetil]-isoxazol-3-ol (49 mg, 0,138 mmol, 1,0 equiv.) y  $NEt_3$  (58  $\mu$ l, 0,414 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (3,8 ml), se le añadió clorofornato de bencilo (23  $\mu$ l, 0,152 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota. Al completar la adición, se retiró del baño frío y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa 1 M de ácido cítrico (3,8 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo, redisoluto en DMF, se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó (genevac) para dar el producto deseado como un sólido amarillo pálido.

CL-EM 1TFA:  $t_R$  = 1,16 minutos;  $[M+H]^+$  = 491,2

### Síntesis de precursores e intermedios

#### Procedimiento general para la síntesis de nitroestirenos **22**.

Se disolvió un benzaldehído **23** (40,00 mmol, 1 equiv.) en nitrometano (23,8 ml). Se añadieron tamices moleculares 4A (766 mg), butilamina (0,47 ml, 4,72 mmol, 0,12 equiv.) y ácido acético (0,47 ml, 8,16 mmol, 0,20 equiv.) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla se transfirió en un nuevo matraz para retirar los tamices moleculares. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante CC ( $SiO_2$ , eluyente: Hept/AcOEt) para dar el nitroestireno deseado.

En la Tabla 35 a continuación se encuentran los nitroestirenos **22**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente benzaldehído **23** como material de partida.

45

Tabla 35

Nitroestireno <b>22</b>	Fórmula	$t_R$ [minutos]	Datos EM m/z $[M+H]^+$
	Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
1,2-difluoro-4-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	$C_8H_5NO_2F_2$ 185,13	0,86 CL-EM 2	sin ionización
2-bromo-1-fluoro-3-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	$C_8H_5NO_2BrF$ 246,04	0,78 CL-EM 3	sin ionización

(continuación)

Nitroestireno 22	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
	Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
1,2-difluoro-3-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	0,76	sin ionización
	185,13	CL-EM 2	
2,4-difluoro-1-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	0,84	sin ionización
	185,13	CL-EM 3	

Procedimiento general para la preparación de las fenetilaminas (o la sal clorhidrato correspondiente) 21.

5 Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,870 ml) gota a gota a una suspensión agitada de LiAlH<sub>4</sub> (4,30 g, 107,6 mmol, 4,46 equiv.) en THF (162 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitarse durante 20 minutos, se añadió gota a gota una solución de un nitroestireno 22 (24,1 mmol, 1,00 equiv.) en THF (17 ml) durante 20 minutos de enfriamiento con hielo. Después de 10 minutos se retira el baño de enfriamiento y la mezcla se calentó suavemente mediante el uso de una pistola de calor hasta que la mezcla hierve suavemente. Después de 5 minutos la mezcla es nuevamente enfriada hasta 0 °C. La reacción es cuidadosamente apagada mediante la adición gota a gota de iPrOH (18 ml), seguida por NaOH acuoso 2 M (13 ml). La suspensión resultante es retirada mediante filtración y la torta de filtrado se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío para dar la fenetilamina deseada.

10 La amina libre se disolvió en Et<sub>2</sub>O (88 ml) que contenía iPrOH (3 ml) y se acidificó con una solución de HCl 2 M en Et<sub>2</sub>O (46 ml). La suspensión resultante se retiró mediante filtración. Los sólidos blancos se lavaron con Et<sub>2</sub>O y se secaron a alto vacío. La sal fenetilamina deseada se usó sin purificación adicional.

15 Listadas en la Tabla 36 a continuación se encuentran las fenetilaminas 21 y los clorhidratos de fenetilamina 21, preparados de acuerdo con los correspondientes nitroestirenos 22 como material de partida.

Tabla 36

Intermedios 21	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
	Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
clorhidrato de 2-(3,4-difluoro-fenil)-etilamina	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NF <sub>2</sub>	0,40	sin ionización
	157,07	CL-EM 2	
2-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-etilamina	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NBrF	0,40	218,1
	218,07	CL-EM 3	
clorhidrato de 2-(2,3-difluoro-fenil)-etilamina	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NF <sub>2</sub>	0,37	158,2
	157,07	CL-EM 2	
clorhidrato de 2-(2,4-difluoro-fenil)-etilamina	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NF <sub>2</sub>	0,43	158,0
	157,07	CL-EM 3	

Síntesis de 2-metil-2-fenil-propilamina (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N, peso molecular = 149,24)

20 Etapa 1: A una suspensión de bencil cianida (2,34 ml, 20,0 mmol, 1,0 equiv.) y NaOH (3,22 g, 80,5 mmol, 4,0 equiv.) en una mezcla de DMSO (19 ml) y agua (3,2 ml), se le añadió metil yoduro (5,0 ml, 80,0 mmol, 4,0 equiv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre Et<sub>2</sub>O (125 ml) y agua (125 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 25 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 2-metil-2-fenil-propionitrilo. El producto se usó sin purificación adicional.

25 Etapa 2: A una suspensión enfriada con hielo de LAH (1,43 g, 35,7 mmol, 1,5 equiv.) en Et<sub>2</sub>O seco (70,0 ml) en N<sub>2</sub>, se le añadió gota a gota una solución de 2-metil-2-fenil-propionitrilo (3,46 g, 23,8 mmol, 1,0 equiv.) en Et<sub>2</sub>O seco (3,0 ml) durante 30 minutos. Después de 30 minutos se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se detuvo cuidadosamente



mediante la adición gota a gota de iPrOH (35 ml) y después NaOH acuoso 2 M (20 ml). La suspensión resultante se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió usando DCM (125 ml) y NaOH acuoso 1 M (125 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 25 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La 2-metil-2-fenil-propilamina se usó sin purificación adicional. CL-EM 2: t<sub>R</sub> = 0,39 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 150,2 (Waters X-Bridge).

Procedimiento general para la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas 11.

Procedimiento A: Una mezcla de clorhidrato de fenetilamina 21 (12,45 mmol, 1,0 equiv.), trietilamina (3,47 ml, 24,89 mmol, 2,0 equiv.) y formiato de etilo (1,01 g, 13,69 mmol, 1,1 equiv.) se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (65 ml) y agua (65 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (1x 65 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 65 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para dar la formamida correspondiente. La formamida se disolvió en DCM (125 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (1,18 ml, 13,69 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se enfrió hasta -10 °C. Se añadió cloruro de hierro (III) anhidro (2,42 g, 14,94 mmol, 1,2 equiv.) a la mezcla fría. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa 2 M de HCl (125 ml) y el sistema bifásico se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (1x 65 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 65 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el intermedio oxazol. El intermedio oxazol se disolvió en MeOH (142 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (7,5 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Se permite que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y es concentrada al vacío. El residuo es particionado usando agua (65 ml) y AcOEt (65 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con HCl acuoso 2 M (2x 30 ml). Las tres fases acuosas ácidas combinadas son alcalinizadas con NH<sub>3</sub> al 25 % y se extrajo con DCM (3x 65 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 65 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y son concentradas al vacío para dar la 3,4-dihidro-isoquinolina deseada como un sólido amarillo. El residuo se usó sin purificación adicional.

En la Tabla 37 a continuación se encuentran las 3,4-dihidroisoquinolinas 11, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes fenetilaminas (o la sal clorhidrato correspondiente) 21 como material de partida.

**Tabla 37**

Intermedios 11	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
	Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
7-bromo-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> NBr 210,07	0,44 CL-EM 2	212,3
5-bromo-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> NBr 210,07	0,45 CL-EM 2	212,2
6,7-difluoro-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NF <sub>2</sub> 167,16	0,31 CL-EM 2	168,0
5-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO 161,20	0,41 CL-EM 3	162,1
5-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> NF 149,17	0,26 CL-EM 2	150,2
6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> 191,23	0,42 CL-EM 3	192,5
7-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO 161,20	0,40 CL-EM 3	161,9
5-cloro-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> NCl 165,62	0,37 CL-EM 3	166,0
5-metil-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N 145,20	0,36 CL-EM 3	146,1
5-trifluorometil-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> NF <sub>3</sub> 199,18	0,40 CL-EM 2	200,3
7-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> NF 149,17	0,24 CL-EM 3	150,1
5-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NBrF 228,06	0,38 CL-EM 3	228,0
5,6-difluoro-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NF <sub>2</sub> 167,16	0,32 CL-EM 2	168,0
5,7-difluoro-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NF <sub>2</sub> 167,16	0,38 CL-EM 3	168,0
4,4-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N 159,23	0,45 CL-EM 3	160,1
6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolina	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> NF 149,17	0,36 CL-EM 3	150,2

Procedimiento B: Síntesis de 3,4-dihidro-isoquinolina ( $C_9H_9N$ , peso molecular = 131,18): Se añadió *N*-bromosuccinimida (9,89 g, 55,0 mmol, 1,1 equiv.) cuidadosamente y poco a poco durante 20 minutos en una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (6,34 ml, 50,0 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (130 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió NaOH acuoso al 30 % (35 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica es separada y se lavó con agua (1x 70 ml). El producto se extrajo con HCl acuoso al 10 % (2x 80 ml). Los extractos ácidos combinados se lavaron con DCM (1x 80 ml) y alcalinizados con  $NH_3$  al 25 %. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar la 3,4-dihidroisoquinolina como un aceite naranja. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 2:  $t_R = 0,23$  minutos;  $[M+H]^+ = 132,1$ .

#### Procedimiento general para la síntesis de las tetrahidroisoquinolinas **13**.

Procedimiento A: Se añade cloroformato de bencilo (0,33 ml, 2,17 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de una 3,4-dihidroisoquinolina **11** (2,17 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (4 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de 30 min de agitación, se añadió un fenol **12** (2,17 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt, se lavó con HCl acuoso 2 M, agua y una solución acuosa saturada de NaCl, secada sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía maestro (Hept/AcOEt) para dar la tetrahidroisoquinolina deseada **13** como una espuma blanca.

En la Tabla 38 a continuación se encuentran las tetrahidroisoquinolinas **13**, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes 3,4-dihidroisoquinolinas **11** y fenoles **12** como materiales de partida.

Tabla 38

Intermedios <b>13</b>	Fórmula Peso molecular	$t_R$ [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z $[M+H]^+$
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	$C_{23}H_{20}NO_3F$ 377,41	1,07 CL-EM 2	378,1
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	$C_{23}H_{20}NO_3Cl$ 393,87	1,11 CL-EM 2	394,0
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	$C_{23}H_{20}NO_3Br$ 438,32	1,12 CL-EM 2	439,8
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-Hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	$C_{24}H_{20}NO_3F_3$ 427,42	1,10 CL-EM 2	428,1
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-Hidroxi-5-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	$C_{24}H_{23}NO_4$ 389,45	1,04 CL-EM 2	390,1
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-Hidroxi-5-metil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	$C_{24}H_{23}NO_3$ 373,45	1,09 CL-EM 2	374,1
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-Hidroxi-5-isopropil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	$C_{26}H_{27}NO_3$ 401,50	1,16 CL-EM 2	401,7
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(6-Hidroxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	$C_{24}H_{21}NO_5$ 403,43	1,05 CL-EM 2	404,0
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-7-bromo-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	$C_{23}H_{19}NO_3BrF$ 456,31	1,11 CL-EM 2	456,0

(continuación)

<b>Intermedios 13</b>	<b>Fórmula Peso molecular</b>	<b>t<sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM</b>	<b>Datos EM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
éster bencílico del ácido (±)-1-(4,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>2</sub> 395,40	1,10 CL-EM 2	396,0
éster bencílico del ácido (±)-5-fluoro-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>2</sub> 395,40	0,98 CL-EM 3	396,0
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> F 407,44	0,99 CL-EM 3	407,9
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F 437,47	0,95 CL-EM 3	438,2
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> F 407,44	0,97 CL-EM 3	408,0
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-ciano-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 384,43	0,90 CL-EM 2	385,3
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>3</sub> F 391,44	1,08 CL-EM 4	392,0
éster bencílico del ácido (±)-5-cloro-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ClF 411,86	1,09 CL-EM 4	412,0
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> BrF <sub>2</sub> 474,30	1,02 CL-EM 2	473,8
éster bencílico del ácido (±)-6,7-difluoro-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>3</sub> 413,39	0,97 CL-EM 2	413,9
éster bencílico del ácido (±)-5-bromo-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> BrF 456,31	1,15 CL-EM 2	455,8
éster bencílico del ácido (±)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>2</sub> 395,40	0,89 CL-EM 3	395,9
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-ciano-2-hidroxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F <sub>2</sub> 420,41	0,93 CL-EM 2	421,6
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-dimetilsulfamoiil-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 466,56	0,90 CL-EM 2	467,2
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>4</sub> 445,41	1,02 CL-EM 2	446,0
éster bencílico del ácido (±)-5-bromo-6-fluoro-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> BrF <sub>2</sub> 474,30	0,93 CL-EM 3	sin ionización

(continuación)

Intermedios 13	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ClF 411,86	1,03 CL-EM 2	412,2
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-ciano-2-hidroxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F 402,42	0,92 CL-EM 2	403,3
éster bencílico del ácido (±)-5,6-difluoro-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>3</sub> 413,39	0,99 CL-EM 2	414,2
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> ClF <sub>2</sub> 429,85	1,03 CL-EM 2	430,8
éster bencílico del ácido (±)-1-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>2</sub> 395,40	0,99 CL-EM 2	396,2
éster bencílico del ácido (±)-5,7-difluoro-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> F <sub>3</sub> 413,39	0,99 CL-EM 3	414,1
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> ClF <sub>2</sub> 429,85	1,01 CL-EM 3	430,0
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-ciano-2-hidroxi-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F <sub>2</sub> 420,41	0,99 CL-EM 4	421,2
éster bencílico del ácido (±)-5-bromo-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> BrClF 490,76	1,04 CL-EM 3	492,0

Procedimiento B: A una solución de a 3,4-dihidroisoquinolina 11 (5,0 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (15 ml), se le añadió di-*tert*-butil dicarbonato (1,09 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió un fenol 12 (5,0 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt (50 ml) y se lavó con HCl acuoso al 10 % (1x 25 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1x 25 ml), agua (2x 25 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 25 ml), secado usando MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 40 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt) para dar la tetrahidroisoquinolina deseada 13 como una espuma blanca.

- 5
- 10 En la Tabla 39 a continuación se encuentran las tetrahidroisoquinolinas **13**, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes 3,4-dihidroisoquinolinas **11** y fenoles **12** como materiales de partida.

Tabla 39

Intermedios 13	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [min] Procedimiento CL-EM	Datos MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster <i>tert</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>3</sub> Cl 359,85	1,06 CL-EM 2	360,2

(continuación)

Intermedios 13	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [min] Procedimiento CL-EM	Datos MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ClF 377,84	1,03 CL-EM 3	378,3
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>3</sub> Cl 387,91	1,09 CL-EM 3	388,3
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ClF 377,84	1,02 CL-EM 3	378,2
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ClF 377,84	1,03 CL-EM 2	378,2
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> ClF <sub>2</sub> 395,83	1,03 CL-EM 3	396,1
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-5-bromo-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> BrClF 456,74	1,06 CL-EM 3	457,7

Síntesis de 2-aliloxi-1-bromo-4-fluoro-benceno (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>OBrF, peso molecular = 231,06) y 1-aliloxi-2-bromo-3-fluoro-benceno (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>OBrF, peso molecular = 231,06)

- 5 A una mezcla de 2-bromo-5-fluorofenol (2,01 g, 10,5 mmol, 1,00 equiv.) y carbonato de potasio anhidro (1,60 g, 11,6 mmol, 1,10 equiv.) en acetona (25 ml), se le añadió bromuro de alilo (0,97 ml, 11,1 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (150 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (flujo: 40 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt) para dar el fenol protegido como un aceite incoloro.
- 10 CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = sin ionización.

Siguiendo el mismo procedimiento, pero a partir de 2-bromo-3-fluorofenol, se obtuvo 1-aliloxi-2-bromo-3-fluoro-benceno.

CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = sin ionización.

- 15 Síntesis de éster bencílico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-4-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>F, peso molecular = 417,48) y éster bencílico del ácido (±)-1-(2-Aliloxi-6-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>F, peso molecular = 417,48)

- 20 A una solución en N<sub>2</sub> de 2-aliloxi-1-bromo-4-fluoro-benceno (462 mg, 2,00 mmol, 2,0 equiv.) en THF (2 ml) enfriada a -20 °C, se le añadió un complejo cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio en THF (1:1), aprox. 14 % en THF (320 mg, 2,20 mmol, 2,2 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó a -20 °C durante 30 minutos y aún más a 0 °C durante 2 horas y adicionalmente a temperatura ambiente durante 6 horas. → Solución de Grignard A.

- 25 A una solución de 3,4-dihidro-isoquinolina (131 mg, 1,00 mmol, 1,0 equiv.) en THF (5 ml), se le añadió cloroformato de bencilo (0,15 ml, 1,00 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 0 °C y la solución de Grignard A se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción es cuidadosamente apagada con NH<sub>4</sub>Cl acuoso 1 M (50 ml) y con AcOEt (50 ml). La suspensión resultante se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con agua y AcOEt. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1 x 50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío.

- 30 El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Agua X-bridge, 30 x 75 mm, 10 um, UV/EM, condiciones básicas) y se concentró al vacío.

CL-EM 2: t<sub>R</sub> = 1,05 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 417,8.

Siguiendo el mismo procedimiento, pero a partir de 1-aliloxi-2-bromo-3-fluoro-benceno, se obtiene éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-aliloxi-6-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico.

CL-EM 3:  $t_R = 1,04$  minutos;  $[M+H]^+ = 417,9$ .

5 Síntesis de éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-ciano-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F<sub>2</sub>, peso molecular = 506,50)

10 A una solución de éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bromo-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (126 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv.) en *N,N*-dimetilacetamida (0,45 ml) se le añadió poli(metilhidrosiloxano) (5  $\mu$ l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se añadieron tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (4,5 mg, 0,005 mmol, 0,002 equiv.) y luego 1,1'-bis-(difenilfosfin)-ferroceno (3,4 mg, 0,006 mmol, 0,027 equiv.). Después se añadió cianida de cinc (6,6 mg, 0,056 mmol, 0,25 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 25 minutos en un microondas. Se añadieron de nuevo cianida de cinc (3,3 mg, 0,028 mmol, 0,13 equiv.), tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (2,3 mg, 0,002 mmol, 0,001 equiv.) y 1,1'-bis-(difenilfosfin)-ferroceno (1,7 mg, 0,003 mmol, 0,014 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 25 minutos en un microondas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se filtró sobre celite. El filtrado es lavado con agua, secado usando MgSO<sub>4</sub>, filtrado y concentrado al vacío. El residuo se purificó mediante CC (SiO<sub>2</sub>, eluyente: Hept/AcOEt) para dar el derivado nitrilo como un aceite amarillo pálido.

15 CL-EM 2:  $t_R = 0,97$  minutos;  $[M+H]^+ = 507,3$ .

Procedimiento general para la síntesis de ésteres de estructura 10.

20 Se añadió bromoacetato de etilo (0,44 ml, 3,97 mmol, 1,5 equiv.) a una solución de un fenol **13** (2,65 mmol, 1,0 equiv.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,10 g, 7,95 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CC (SiO<sub>2</sub>, Hept./AcOEt) para dar el éster etílico deseado.

25 En la Tabla 40 a continuación se encuentran los ésteres de Estructura **10**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes tetrahydroisoquinolinas **13** como material de partida.

**Tabla 40**

Intermedios de Estructura 10	Fórmula Peso molecular	$t_R$ [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z $[M+H]^+$
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50	0,99 CL-EM 2	464,0
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-metil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub> 459,54	1,11 CL-EM 2	460,1
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>6</sub> 475,54	1,07 CL-EM 2	476,0
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>3</sub> 513,51	1,12 CL-EM 2	513,5
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bromo-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Br 524,41	1,13 CL-EM 2	525,9
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-isopropil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub> 487,59	1,17 CL-EM 2	488,2
éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(6-etoxicarbonilmetoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>7</sub> 489,52	1,06 CL-EM 2	490,1

(continuación)

Intermedios de Estructura 10	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 479,96	1,04 CL-EM 2	480,1
éster bencílico del ácido (±)-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-4,5-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 481,49	1,10 CL-EM 2	481,5
éster bencílico del ácido (±)-5-bromo-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> BrF 542,40	1,16 CL-EM 2	541,9
éster bencílico del ácido (±)-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>3</sub> 499,48	1,01 CL-EM 2	500,2
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-ciano-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 470,52	0,94 CL-EM 2	471,0
éster bencílico del ácido (±)-7-bromo-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> BrF 542,39	1,14 CL-EM 2	541,9
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-bromo-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> BrF <sub>2</sub> 560,38	1,06 CL-EM 2	559,8
éster bencílico del ácido (±)-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>4</sub> 531,50	1,05 CL-EM 2	532,1
éster bencílico del ácido (±)-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>3</sub> 499,48	1,03 CL-EM 2	500,2
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 515,94	1,06 CL-EM 2	516,2
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-ciano-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 506,50	0,98 CL-EM 2	507,5
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-dimetilsulfamoil-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S 552,65	0,94 CL-EM 2	553,5
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> ClF 497,95	1,05 CL-EM 2	498,0
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-ciano-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F 488,51	0,96 CL-EM 2	489,3
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> Cl 445,94	1,05 CL-EM 2	446,2

(continuación)

Intermedios de Estructura 10	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> ClF 463,93	1,05 CL-EM 3	464,1
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> NO <sub>5</sub> Cl 474,00	1,09 CL-EM 3	474,3
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> ClF 463,93	1,04 CL-EM 3	464,3
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 481,92	1,05 CL-EM 3	482,1
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> ClF 463,93	1,05 CL-EM 2	464,3

Éster bencilico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>ClF, peso molecular = 497,95)

- 5 A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (900 mg, 2,25 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (1,16 ml, 6,75 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (30 ml), se le añadió cloroformato de bencilo (0,43 ml, 2,92 mmol, 1,3 equiv.) gota a gota. Al completar la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa 1 M de ácido cítrico (25 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 50 g, flujo: 40 ml/minutos, Heptano + EtOAc al 10 % a Heptano + EtOAc al 50 %) para dar el compuesto del título.
- 10 CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 1,05 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 498,4.

Procedimiento general para la síntesis de ésteres de estructura 10.

Etapas 1: éster metílico del ácido (S)-2-(toluen-4-sulfonilo)-propiónico (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>S, peso molecular = 258,29)

- 15 A una solución enfriada con hielo de (S)-(-)-lactato de metilo (4,6 ml, 47,07 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (25 ml), se le añadieron clorhidrato de trimetilamina (450 mg, 4,71 mmol, 0,1 equiv.) y trietilamina (7,35 ml, 52,81 mmol, 1,1 equiv.). Una solución de p-toluencloruro de sulfonilo (9,06 g, 47,07 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (25 ml) se añadió lentamente durante 40 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó en N<sub>2</sub> a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con MeCN. El filtrado se concentró al vacío y después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el tosilato como un líquido amarillo. El producto se usó en bruto para la etapa siguiente.
- 20 CL-EM 2: t<sub>R</sub> = 0,84 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 259,1.

- 25 A partir de (R)-(+)-lactato de metilo, se obtuvo éster metílico del ácido (R)-2-(toluen-4-sulfonilo)-propiónico (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>S, peso molecular = 258,29).

- 30 Etapas 2: A una solución de éster bencilico del ácido (±)-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (500 mg, 1,33 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (5 ml), se le añadieron un tosilato (1,33 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de potasio anhidro (366 mg, 2,65 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante FC (SiO<sub>2</sub>, eluyente: Hept/ACOEt) para dar el éster como una mezcla de 2 diastereoisómeros.

En la Tabla 41 a continuación se encuentran los ésteres de Estructura 10, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes tetrahydroisoquinolinas 13 y el correspondiente



tosilato como materiales de partida.

Tabla 41

Intermedios de Estructura 10	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster bencílico del ácido 1-[5-fluoro-2-((R)-1-metoxicarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50	0,99 CL-EM 2	464,0
éster bencílico del ácido 1-[5-fluoro-2-((S)-1-metoxicarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50	1,08 CL-EM 2	464,2
éster bencílico del ácido 1-[5-ciano-2-((R)-1-metoxicarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 470,52	0,94 CL-EM 2	471,2

Procedimiento general para la síntesis de aminas de estructura 2 o de la sal clorhidrato correspondiente

- 5 Procedimiento A: A una solución de éster bencílico del ácido (±)-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (760 mg, 1,64 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH en N<sub>2</sub>, se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 76 mg). El matraz se evacuó cuidadosamente y se rellenó con H<sub>2</sub> (3x). La suspensión negra se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 18 horas. La suspensión negra se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con EtOH. El filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto se disolvió en HCl 4 M en dioxano (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró al vacío. La nueva sal cruda se disolvió en EtOH y se concentró al vacío (3 veces) para obtener la sal deseada.

En la Tabla 42 a continuación se encuentran las sales clorhidrato de Estructura 2, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes tetrahidroisoquinolinas protegidas Cbz de Estructura 10 como material de partida.

15

Tabla 42

Intermedios de Estructura 2	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> F 329,14	0,59 CL-EM 2	330,4
clorhidrato de éster etílico del ácido ((S)-4-fluoro-2-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il-fenoxi)-acético	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> F 329,14	0,60 CL-EM 2	330,3

- 20 Procedimiento B: A una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,27 g, 2,84 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (12 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con EtOH (3x). El producto se trituró con Et<sub>2</sub>O/pentano para obtener la sal del título.

En la Tabla 43 a continuación se encuentran las sales clorhidrato de Estructura 2, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes tetrahidroisoquinolinas protegidas Boc de Estructura 10 como material de partida.

25

Tabla 43

Intermedios de Estructura 2	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> Cl 345,11	0,64 CL-EM 2	346,1
clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ClF 363,10	0,64 CL-EM 2	364,2
clorhidrato de éster etílico del ácido [4-cloro-2-((S)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ClF 363,10	0,74 CL-EM 3	364,0
clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ClF 363,10	0,74 CL-EM 3	363,8
clorhidrato de éster etílico del ácido [4-cloro-2-((S)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ClF 363,10	0,72 CL-EM 3	364,2
clorhidrato de éster etílico del ácido [4-cloro-2-((S)-5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> ClF <sub>2</sub> 381,09	0,73 CL-EM 3	382,2

- Procedimiento C: A una solución de tetrahidroisoquinolina protegida con Cbz de Estructura 10 (1,04 mmol, 1,0 equiv.) en AcOH (10 ml), se le añadió ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 45 ml/minutos, Heptano a AcOEt con 10 % de NEt<sub>3</sub>). La amina resultante se diluyó en EtOH (20 ml) y se añadió cloruro de acetilo (0,11 ml, 1,48 mmol, 1,4 equiv.). La solución resultante se sometió a reflujo durante 2 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar la sal clorhidrato deseada.
- 10 En la Tabla 44 a continuación se encuentran las sales clorhidrato de Estructura 2, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes tetrahidroisoquinolinas protegidas Cbz de Estructura 10 como material de partida.

Tabla 44

Intermedios de Estructura 2	Fórmula Peso Molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ClF 363,10	0,71 CL-EM 3	364,1
clorhidrato de éster etílico del ácido ((S)-4-cloro-2-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il-fenoxi)-acético	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> Cl 345,11	0,71 CL-EM 3	346,1
clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> Cl 345,11	0,64 CL-EM 2	346,1

- 15 Procedimiento D: éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>Cl, peso molecular = 345,83): A una solución de éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,03 g, 2,15 mmol, 1,0 equiv.) en AcOH (30 ml), se

le añadió ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético (7,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 45 ml/minutos, Heptano a AcOEt con 10 % de NEt<sub>3</sub>) para dar la amina del título.

CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,71 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 346,3.

- 5 Procedimiento E: éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>2</sub>, peso molecular = 347,36): A una solución de éster bencílico del ácido (±)-5-bromo-6-fluoro-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 mg, 0,32 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (1 ml), se le añadió bromoacetato de etilo (18 µl, 0,16 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. A una solución en N<sub>2</sub> del residuo en EtOH (4 ml), se le añade paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 10 mg). El matraz se evacuó y se relleno con H<sub>2</sub> (3x). La suspensión negra se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de Celite, el Celite se lavó con EtOH, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge, 19 x 50 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones básicas) para dar la amina del título.
- 10  
15
- CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,62 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 348,2.

Síntesis de éster etílico del ácido ((S)-4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>Cl, peso molecular = 345,83)

- 20 A una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (790 mg, 1,77 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (3 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (7,4 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con EtOH (3x). A una solución del residuo en EtOH (2 ml), se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,18 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua y una solución acuosa al 5 % de NaOH y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado.
- 25
- CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,67 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 346,1.

Síntesis de éster etílico del ácido [4-cloro-2-((S)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>ClF, peso molecular = 363,82)

- 30 A una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (640 mg, 1,38 mmol, 1 equiv.) en EtOH (2,5 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar la amina libre.
- 35
- CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,73 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 364,2

Síntesis de éster etílico del ácido (±)-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, peso molecular = 311,15)

- 40 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (446 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (4,8 ml) en N<sub>2</sub>, se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 106 mg). El matraz se evacuó cuidadosamente y se relleno con H<sub>2</sub> (3x). La suspensión negra se agitó a 50 °C en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 48 horas. La suspensión negra se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con EtOH. El filtrado se concentró al vacío. A una solución enfriada en hielo del residuo en DCM (1,8 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (2,6 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con EtOH (3x). El residuo, redisoluto en DMF (2 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 19 x 30 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar la amina deseada como un aceite amarillo.
- 45
- CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,69 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 312,1.

Síntesis de éster bencílico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>ClF, peso molecular = 451,92)

- 50 Etapa 1: A una mezcla de éster bencílico del ácido (±)-5-bromo-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (150 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43 mg, 0,31 mmol, 1,10 equiv.) en acetona (0,7 ml), se le añadió bromuro de alilo (26 µl, 0,29 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla se calentó a 60 °C en un frasco sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (4 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó parcialmente mediante cromatografía maestro (columna: 10 g, flujo: 15 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt al 10 %) para dar éster bencílico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-5-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico como un aceite incoloro.
- 55

Etapa 2: A una solución en N<sub>2</sub> de éster bencílico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-5-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (90 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv.) en THF (0,28 ml) enfriada a -20 °C, se le añadió un complejo cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio al 14 % en THF (0,32 ml, 0,14 mmol, 1,00 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se detuvo cuidadosamente con una solución acuosa 1 M de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y con AcOEt (10 ml). La suspensión resultante se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con agua y AcOEt. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1 x 10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 10 g, flujo: 15 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt al 10 %) para dar éster bencílico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico como un aceite incoloro.

CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 1,07 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 452,1.

Síntesis de 2-bromo-éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>BrCl, peso molecular = 558,85)

A una solución de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (836 mg, 2,00 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,86 ml, 5,00 mmol, 2,5 equiv.) en DCM (30 ml), se le añadió éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il del éster 2-bromo-bencílico del ácido carbónico (787 mg, 2,40 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa 1 M de ácido cítrico (30 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. A una solución de la mezcla precedente en EtOH (1,1 ml), se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y una solución acuosa de NaOH al 5 % y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado como un aceite amarillo pálido.

CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 1,06 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 560,0.

Síntesis general de vinil amida 8.

A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (4,57 g, 10,6 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (43 ml), se le añadieron cloruro de acrililoilo (0,98 ml, 11,7 mmol, 1,1 equiv.) y DIPEA (3,99 ml, 23,3 mmol, 2,2 equiv.) en secuencia. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (200 ml) y una solución acuosa 1 M de ácido cítrico (1x 200 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 200 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 45 ml/minutos, Heptano + AcOEt al 20 % a Heptano + AcOEt al 52 %) para dar el derivado vinil amida deseado.

En la Tabla 45 a continuación se encuentran las vinil amidas **8**, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes aminas de Estructura **2** como materiales de partida.

**Tabla 45**

Vinil amidas <b>8</b>	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster etílico del ácido (±)-[2-(2-acrililoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> Cl 399,87	0,93 CL-EM 3	400,3
éster etílico del ácido [2-((S)-2-acrililoil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> ClF 417,86	0,95 CL-EM 3	417,9

Procedimiento general para la síntesis del carbonato 5.

A una solución de 2-bromoalcohol bencílico (2,83 g, 15,0 mmol, 1,0 equiv.) y DMAP (916 mg, 7,5 mmol, 0,5 equiv.) en MeCN/DCM 1:1 (45 ml), se le añadió carbonato de N,N'-disuccinimidilo (3,84 g, 15,0 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O (1x 45 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 45 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de iPrOH.

En la Tabla 46 a continuación se encuentran los carbonatos **5**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes bencilo alcoholes **6** como materiales de partida.

Tabla 46

Carbonatos 5	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del 2-bromobencil éster del ácido carbónico	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>5</sub> Br 328,12	0,82 CL-EM 3	Sin ionización
4-metoxi-éster bencílico del 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido carbónico	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>6</sub> 279,25	0,56 CL-EM 2	Sin ionización
4-fluoro-éster bencílico del 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido carbónico	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>5</sub> F 267,21	0,69 CL-EM 2	Sin ionización
4-trifluorometil-éster bencílico del 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido carbónico	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>3</sub> 317,22	0,78 CL-EM 2	Sin ionización
2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del 3-clorobencil éster de ácido carbónico	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>5</sub> Cl 283,67	0,74 CL-EM 2	Sin ionización
4-metil-éster bencílico del 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido carbónico	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> 263,25	0,73 CL-EM 2	Sin ionización
2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo éster del 2,3-difluoro-bencil éster del ácido carbónico	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub> F <sub>2</sub> 285,20	0,78 CL-EM 3	Sin ionización
3-fluoro-éster bencílico del 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido carbónico	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>5</sub> F 267,21	0,78 CL-EM 3	Sin ionización
2-fluoro-éster bencílico del 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido carbónico	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>5</sub> F 267,21	0,78 CL-EM 3	Sin ionización
2-metoxi-éster bencílico del 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido carbónico	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>6</sub> 279,25	0,80 CL-EM 3	Sin ionización

Procedimiento general para la síntesis de isoindolina 28.

5 A una solución de cloruro de 2-bromobencilo (424 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF (15 ml) enfriada a -78 °C, se le  
añadió una solución 2,5 M de butillitio en hexanos (0,80 ml, 2,0 mmol, 1,0 equiv.). La solución amarilla resultante se  
agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una solución de 1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-metilidenamida de ácido (±)-2-metil-  
propan-2-sulfínico (600 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF (5 ml) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución amarillo  
oscuro se agitó a -78 °C durante 1 hora y adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió H<sub>2</sub>O  
10 (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se  
lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío.  
El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 45 ml/minutos, Heptano a Heptano +  
AcOEt al 30 %) para dar la isoindolina deseada 28 como un sólido beis.

15 En la Tabla 47 a continuación se encuentran las isoindolinas 28, preparadas de acuerdo con el procedimiento  
mencionado anteriormente, con los correspondientes derivados cloruro de 2-bromobencilo 26 como materiales de  
partida.

Tabla 47

Isoindolinas 28	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
	Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-2-(2-metil-propan-2-sulfinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>2</sub> ClS 389,95	0,99 CL-EM 2	390,2
1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-2-(2-metil-propan-2-sulfinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> ClFS 407,94	0,99 CL-EM 3	408,3
1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-4-fluoro-2-(2-metil-propan-2-sulfinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> ClFS 407,94	1,00 CL-EM 3	408,3
1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-4,5-difluoro-2-(2-metil-propan-2-sulfinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> ClF <sub>2</sub> S 425,93	1,02 CL-EM 3	426,1
1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-4,5-dicloro-2-(2-metil-propan-2-sulfinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> S 458,84	1,07 CL-EM 3	458,2

Síntesis de 1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-metilidenamida de ácido (±)-2-metil-propan-2-sulfinico (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>ClS, peso molecular = 299,82)

5 Etapa 1: A una mezcla de 5-clorosalicilaldehído (8,20 g, 52,37 mmol, 1,00 equiv.) y carbonato de potasio anhidro (8,69 g, 62,85 mmol, 1,20 equiv.) en DMF (100 ml), se le añadió bromuro de alilo (4,7 ml, 54,99 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (150 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 2-aliloxi-5-cloro-benzaldehído. El producto se usó sin purificación adicional.

15 Etapa 2: A una mezcla de 2-aliloxi-5-cloro-benzaldehído (8,55 g, 43,48 mmol, 1,0 equiv.) y 2-metil-2-propansulfinamida (6,86 g, 56,64 mmol, 1,3 equiv.) en THF (200 ml), se le añadió etóxido de titanio (IV) (52,3 ml, 49,84 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y DCM (300 ml). La mezcla de reacción se filtró. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x 250 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 150 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se usó sin purificación adicional.  
CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,98 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 300,0.

Procedimiento general para la síntesis de isoindolina 29.

20 A una solución de 1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-2-(2-metil-propan-2-sulfinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol (230 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A una solución del residuo y DIPEA (0,30 ml, 1,69 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (10 ml), se le añadió clorofornato de bencilo (0,10 ml, 0,68 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa 1 M de ácido cítrico (10 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar la isoindolina deseada.

30 Listadas en la Tabla 48 a continuación se encuentran las isoindolinas 29, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes derivados isoindolina 28 como materiales de partida.

Tabla 48

Isoindolinas 29	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster bencílico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ClF 437,90	1,06 CL-EM 3	438,2
éster bencílico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ClF 437,90	1,06 CL-EM 3	438,2
éster bencílico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-4,5-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> 488,80	1,11 CL-EM 3	488,1
éster bencílico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-4,5-difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> ClF <sub>2</sub> 455,89	1,07 CL-EM 3	456,1

Síntesis de éster *terc*-butilico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>Cl, peso molecular = 385,89)

- 5 A una solución de (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-2-(2-metil-propan-2-sulfinil)-2,3-dihidro-1H-isoindol (10,77 g, 27,6 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (300 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (40,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A una solución del residuo y DIPEA (14,5 ml, 82,9 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (300 ml), se le añadió di-*terc*-butilo dicarbonato (7,23 g, 33,1 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido cítrico acuoso 1 M (100 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 340 g, flujo: 90 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt al 20 %) para dar el producto deseado como una espuma blanca.
- 10 CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 1,04 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 386,1.

15 Procedimiento general para la síntesis de isoindolina 30.

- Una mezcla en N<sub>2</sub> de éster *terc*-butilico del ácido (±)-1-(2-aliloxi-5-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (10,35 g, 26,8 mmol, 1,00 equiv.), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (8,38 g, 53,6 mmol, 2,00 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfin) paladio (0) (1,55 g, 1,34 mmol, 0,05 equiv.) en MeOH (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se repartió entre AcOEt (250 ml) y agua (250 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 250 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 340 g, flujo: 90 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt al 50 %) para dar el fenol deseado 30.
- 20

- Listadas en la Tabla 49 a continuación se encuentran isoindolinas 30, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes derivados isoindolina 29 como materiales de partida.
- 25

Tabla 49

Isoindolinas 30	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster <i>terc</i> -butilico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> Cl 345,85	0,93 CL-EM 3	346,3
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> ClF 397,83	0,96 CL-EM 3	398,2
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> ClF 397,83	0,95 CL-EM 3	398,2

(continuación)

<b>Isoindolinas 30</b>	<b>Fórmula</b> <b>Peso molecular</b>	<b>t<sub>R</sub> [minutos]</b> <b>Procedimiento CL-EM</b>	<b>Datos EM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
éster bencílico del ácido (±)-4,5-dicloro-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> 448,73	1,01 CL-EM 3	449,6
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-4,5-difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> ClF <sub>2</sub> 415,82	0,97 CL-EM 3	416,0

**Síntesis general de isoindolina de estructura 10**

5 A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (7,47 g, 21,6 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de potasio anhidro (4,48 g, 32,4 mmol, 1,5 equiv.) en acetona (400 ml), se le añadió bromoacetato de etilo (2,63 ml, 23,8 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml). La mezcla se extrajo con AcOEt (2x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 340 g, flujo: 90 ml/minutos, Heptano a Heptano + EtOAc al 50 %) para dar el producto del título como un aceite amarillo.

10 Listadas en la Tabla 50 a continuación se encuentran las isoindolinas de Estructura 10, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes derivados isoindolina 30 como materiales de partida.

**Tabla 50**

<b>Isoindolinas de Estructura 10</b>	<b>Fórmula</b> <b>Peso molecular</b>	<b>t<sub>R</sub> [minutos]</b> <b>Procedimiento CL-EM</b>	<b>Datos EM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 431,91	1,01 CL-EM 3	432,3
éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ClF 483,92	1,02 CL-EM 3	484,3

15 **Síntesis de éster etílico del ácido [2-(2-acriloil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético (enantiómeros 1)**  
(C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>Cl, peso molecular = 385,85)

20 A una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (2,16 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (100 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (25 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A una solución del residuo y NEt<sub>3</sub> (3,48 ml, 25 mmol, 5,0 equiv.) en DCM (100 ml), se le añadió cloruro de acrililoilo (0,45 ml, 5,5 mmol, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 45 ml/minutos, Heptano + AcOEt al 20 % a Heptano + AcOEt al 70 %) para dar el compuesto del título.

25 CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 385,9

30 Siguiendo el mismo procedimiento, pero a partir de éster *terc*-butílico del ácido 1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (enantiómero 2), se preparó éster etílico del ácido [2-(2-acriloil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético (enantiómero 2).

CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 385,9.



Síntesis de éster bencílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>Cl, peso molecular = 465,93)

- 5 A una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (86 mg, 0,2 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (5 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A una solución del residuo y NEt<sub>3</sub> (0,14 ml, 1,0 mmol, 5,00 equiv.) en DCM (5 ml), se le añadió clorofornato de bencilo (30 µl, 0,21 mmol, 1,05 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 18 x 50 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío.
- 10 CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 1,03 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 465,9.

Siguiendo el mismo procedimiento, pero a partir de éster *terc*-butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico, se prepara éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico.  
CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 1,03 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 466,9.

15 Síntesis de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-fenoxi]-acético (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>Cl, peso molecular = 331,10)

- 20 A una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (2,26 g, 5,23 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (100 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (25 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con metil *terc*-butil éter frío (50 ml), se filtró y se lavó con metil *terc*-butil éter frío (20 ml) para dar la sal deseada como un sólido blanco.  
CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,70 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 332,2.

Síntesis de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-cloro-2-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-fenoxi]-acético (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>ClF, peso molecular = 349,09)

- 25 A una solución de éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (165 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) en AcOH (3,0 ml), se le añadió ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético (3,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se agitó en HCl 1,25 M en etanol (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar la sal deseada como un aceite incoloro.
- 30 CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,71 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 350,1.

Síntesis de éster bencílico del ácido (±)-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>F, Peso molecular 363,39)

- 35 Etapa 1: A una mezcla de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 35,69 mmol, 1,00 equiv.) y carbonato de potasio (7,97 g, 57,10 mmol, 1,60 equiv.) en DMF (60 ml), se le añadió bromuro de bencilo (4,54 ml, 37,47 mmol, 1,05 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua fría y se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaOH y una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 45 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt al 30 %) para dar 2-benciloxi-5-fluoro-benzaldehído como un aceite amarillo.

- 40 Etapa 2: A una solución en N<sub>2</sub> de 2-yodobenzoato de metilo (1,0 g, 3,82 mmol) en THF (20 ml) enfriada a -78 °C, se le añadió un complejo cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio en THF (1:1), aprox. 14 % en THF (554 mg, 3,82 mmol, 1,0 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. ==> solución de Grignard A

- 45 A la solución de Grignard A enfriada hasta -78 °C, se le añadió una solución de 2-benciloxi-5-fluoro-benzaldehído (879 mg, 3,82 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo cuidadosamente con una solución acuosa 1 M de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y se añadió AcOEt (100 ml). La suspensión resultante se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con agua y AcOEt. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1 x 100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 45 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt al 45 %) para dar (±)-3-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-3H-  
50 isobenzofuran-1-ona como un sólido blanco.

- 55 Etapa 3: A una suspensión enfriada con hielo y agitada de hidruro de aluminio y litio (170 mg, 4,49 mmol, 1,5 equiv.) en THF (30 ml), se le añadió (±)-3-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-3H-isobenzofuran-1-ona (1,0 g, 2,99 mmol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se hidrolizó cuidadosamente mediante la adición gota a

gota de iPrOH (15 ml) y NaOH acuoso 2 M (6 ml). La suspensión resultante se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con una solución acuosa 2 M de HCl (150 ml) y DCM (150 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x 150 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar (±)-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-(2-hidroximetil-fenil)-metanol como un aceite incoloro.

Etapa 4: A una solución enfriada con hielo de (±)-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-(2-hidroximetil-fenil)-metanol (500 mg, 1,48 mmol, 1,00 equiv.) y DMAP (9 mg, 0,07 mmol, 0,05 equiv.) en DCM (30 ml), se le añadieron gota a gota NEt<sub>3</sub> (0,82 ml, 5,91 mmol, 4,00 equiv.) y cloruro de metanosulfonilo (0,24 ml, 3,10 mmol, 2,10 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y DCM (50 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x 150 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 2-[(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-metanosulfoniloxi-metil]-éster bencílico del ácido (±)-metanosulfónico.

Etapa 5: A una solución de 2-[(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-metanosulfoniloxi-metil]-éster bencílico del ácido (±)-metanosulfónico (650 mg, 1,31 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (15 ml), se le añadieron bencilamina (0,19 ml, 1,71 mmol, 1,3 equiv.) y DIPEA (0,69 ml, 3,94 mmol, 3,0 equiv.) en secuencia. La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se filtró y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Agua X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 um, UV/EM, condiciones básicas) y es concentrado al vacío para dar (±)-2-bencil-1-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol.

Etapa 6: A una solución en N<sub>2</sub> de (±)-2-bencil-1-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol (181 mg, 0,44 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (20 ml), se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 60 mg). El matraz se evacuó y se rellenó con H<sub>2</sub> (3x). La suspensión negra se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de Celite, el Celite se lavó con EtOH. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se filtró y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 um, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar (±)-2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-4-fluoro-fenol.

Etapa 7: A una solución enfriada con hielo de (±)-2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-4-fluoro-fenol (13 mg, 0,055 mmol, 1,00 equiv.) y DIPEA (37 µl, 0,218 mmol, 4,00 equiv.) en DCM (2 ml), se le añadió cloroformato de bencilo (8 µl, 0,057 mmol, 1,05 equiv.) gota a gota. Tras completarse la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa 1 M de ácido cítrico (5 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 um, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar éster bencílico del ácido (±)-1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico.

CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 364,1.

Síntesis de éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-cianometoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Cl, peso molecular = 432,91)

Una mezcla de éster bencílico del ácido (±)-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,9 g, 5,00 mmol, 1,00 equiv.) y cloroacetnitrilo (0,34 ml, 5,19 mmol, 1,04 equiv.) en DEMO (1,5 ml) se añadió a una suspensión de carbonato de potasio (980 mg, 7,09 mmol, 1,42 equiv.) en DEMO (1,5 ml) (exotérmico). La mezcla se calentó a 80 °C y agitada a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo. Después de fundirse el hielo, la mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con agua. La goma amarilla resultante se secó a alto vacío. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 1,00 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 433,1.

Síntesis de éster bencílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl, peso molecular = 465,94)

A una solución de éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (165 mg, 0,36 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,9 ml), se le añadieron en secuencia TBTU (138 mg, 0,43 mmol, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,19 ml, 1,08 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió hidrazina 1 M en THF anhidro (1,99 ml, 1,99 mmol, 5,6 equiv.) a 0 °C (exotérmico). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo una vez con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 um, UV/EM, condiciones básicas) y se evaporó para dar el producto deseado como una espuma marrón.

CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 466,3.

Síntesis de éster bencilico del ácido ( $\pm$ )-1-[5-cloro-2-(N-hidroxycarbamimidometoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl, peso molecular = 465,94)

5 A una solución de éster bencilico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-cloro-2-cianometoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (866 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (25 ml), se le añadieron en secuencia agua (6 ml), clorhidrato de hidroxilamina (542 mg, 7,6 mmol, 3,8 equiv.) y carbonato de potasio (485 mg, 3,5 mmol, 1,8 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre usando agua y DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo, redisolto en DMF (5 ml), se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones básicas) y se evaporó para dar el producto del título como una espuma blanca.

10 CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,84 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 466,2.

Síntesis de ( $\pm$ )-5-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoximetil]-isoxazol-3-ol (C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl, peso molecular = 356,81)

15 Etapa 1: A una solución enfriada con hielo de (3-benciloxi-isoxazol-5-il)-metanol (500 mg, 2,44 mmol, 1,00 equiv., preparada como se desvela en R. Riess y col. Eur. J. Org. Chem. 1998, 473-479) en DCM (5,1 ml), se le añadieron en secuencia NEt<sub>3</sub> (0,39 ml, 2,8 mmol, 1,15 equiv.), DMAP (3 mg, 0,02 mmol, 0,01 equiv.) y cloruro de metanosulfonilo (0,22 ml, 2,8 mmol, 1,15 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 horas, después se concentró al vacío para proporcionar 3-benciloxi-isoxazol-5-iléster metílico del ácido metanosulfónico. El producto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 Etapa 2: A una solución de éster bencilico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (159 mg, 0,4 mmol, 1 equiv.) en MeCN (0,8 ml), se le añadieron carbonato de potasio (166 mg, 1,2 mmol, 3 equiv.) y 3-benciloxi-isoxazol-5-iléster metílico del ácido metanosulfónico (113 mg, 0,4 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con MeCN/H<sub>2</sub>O 1:1 (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y son concentradas al vacío para dar éster bencilico del ácido ( $\pm$ )-1-[2-(3-benciloxi-isoxazol-5-ilmetoxi)-5-cloro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico.

25

30 Etapa 3: Una solución de éster bencilico del ácido ( $\pm$ )-1-[2-(3-benciloxi-isoxazol-5-ilmetoxi)-5-cloro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (70 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético (0,64 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo, redisolto en MeCN/MeOH, se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10  $\mu$ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó (genevac) para dar ( $\pm$ )-5-[4-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoximetil]-isoxazol-3-ol.

30 CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,66 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 357,2.

Procedimiento General para la Síntesis de Ácido Fenil Butírico 45.

35 A una solución en N<sub>2</sub> de un bromobenceno 43 (5,00 mmol, 1,00 equiv.) y *tetraquis*(trifenilfosfin) paladio (0) (289 mg, 0,25 mmol, 0,05 equiv.) en THF (10 ml), se le añadió bromuro de 4-etoxi-4-oxobutircinc 0,5 N en THF (20 ml, 10,00 mmol, 2,00 equiv.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 45 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt) para dar el éster fenil propiónico deseado. A una solución del éster en THF (8 ml) y MeOH (2 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (4 ml). La solución amarillo pálido se agitó a 50 °C durante 18 horas, después los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. La fase acuosa resultante se acidificó cuidadosamente con HCl acuoso 2 N. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el ácido deseado. El producto se usó sin purificación adicional.

40

45 En la Tabla 51 a continuación se encuentran el ácido fenil butíricos 45, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes bromobencenos 43 como material de partida.

Tabla 51

Intermedios 45	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
	Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
ácido 4-(2-fluoro-fenil)-butírico	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> F 182,19	0,71 CL-EM 4	Sin ionización
ácido 4-(3-metoxi-fenil)-butírico	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> 194,23	0,73 CL-EM 3	Sin ionización
ácido 4-(2-cloro-fenil)-butírico	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> Cl 198,65	0,78 CL-EM 3	Sin ionización

(continuación)

Intermedios 45	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
	Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
ácido 4-(3-cloro-fenil)-butírico	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> Cl 198,65	0,77 CL-EM 3	Sin ionización
ácido 4-o-tolil-butírico	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> 178,23	0,75 CL-EM 3	Sin ionización
ácido 4-m-tolil-butírico	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> 178,23	0,76 CL-EM 3	Sin ionización
ácido 4-(2,3-dicloro-fenil)-butírico	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 233,09	0,81 CL-EM 3	Sin ionización
ácido 4-(3-fluoro-fenil)-butírico	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> F 182,19	0,73 CL-EM 3	Sin ionización

Procedimiento general para la síntesis de derivados ácido ciclopropanocarboxílico 49.

Etapa 1: Una solución de ácido 2-clorocinámico (1,84 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (995 mg, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (60 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (4,89 g, 40,0 mmol, 4,0 equiv.) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2,88 g, 15,0 mmol, 1,5 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (1 l). La solución diluida se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl (3x 400 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x 400 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 400 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar la amida deseada como un aceite amarillo pálido. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 0,80 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 226,2.

Etapa 2: A una solución en N<sub>2</sub> de trimetilsulfoxonio (2,20 g, 10,0 mmol, 2,0 equiv.) en DEMO (10 ml) mantenida a temperatura ambiente con un baño de agua, se le añadió poco a poco hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 400 mg, 10,0 mmol, 2,0 equiv.) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de (E)-3-(2-cloro-fenil)-N-metoxi-N-metil-acrilamida (1,14 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv.) en DEMO (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y se extrajo con DCM (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante CC (SiO<sub>2</sub>, Hept/AcOEt) para dar el ciclopropilo deseado como un aceite incoloro.

CL-EM 2: t<sub>R</sub> = 0,75 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 240,2.

Etapa 3: A una solución de metoxi-metil-amida de ácido (±)-(trans)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (1,00 g, 4,20 mmol, 1,0 equiv.) en Et<sub>2</sub>O (30 ml), se le añadió *tert*-butóxido (2,54 g, 22,66 mmol, 5,4 equiv.) y H<sub>2</sub>O (0,15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó en H<sub>2</sub>O y la solución se acidificó cuidadosamente con HCl concentrado. La mezcla se extrajo con DCM (3x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el ácido deseado como un aceite incoloro que se solidifica al dejarlo estar. El residuo se usó sin purificación adicional.

Listados en las Tablas 52a y 52b a continuación se encuentran los ácidos ciclopropilo 49, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente ácido α,β-insaturado 46 como material de partida.

Tabla 52a

Intermedios 49	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
	Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
ácido (±)-(trans)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> Cl 196,63	0,67 CL-EM 2	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> F 180,18	0,71 CL-EM 3	Sin ionización

(continuación)

<b>Intermedios 49</b>	<b>Fórmula Peso molecular</b>	<b>t<sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL- EM</b>	<b>Datos EM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
ácido (±)-(trans)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> F <sub>3</sub> 230,18	0,78 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-o-tolil-ciclopropanocarboxílico	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> 176,21	0,73 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(2-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> 192,21	0,71 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 231,08	0,80 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> Cl 196,63	0,76 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> Cl 196,63	0,76 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> F 180,18	0,71 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(3-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> 192,21	0,70 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> F <sub>3</sub> 230,18	0,80 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(4-Metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> 192,21	0,61 CL-EM 2	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> F 180,18	0,63 CL-EM 2	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> F <sub>3</sub> 230,18	0,74 CL-EM 2	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-p-tolil-ciclopropanocarboxílico	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> 176,21	0,69 CL-EM 2	Sin ionización
ácido (±)-(trans)-2-m-tolil-ciclopropanocarboxílico	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> 176,21	0,74 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-2,2-Dimetil-ciclopropanocarboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> 114,14	0,44 CL-EM 3	114,1
ácido (±)-(trans)-2-(2,4-Dimetil-tiazol-5-il)-ciclopropanocarboxílico	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S 197,26	0,33 CL-EM 2	198,1

Tabla 52b

Intermedios 49	Fórmula Peso molecular	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> )
ácido (±)-(trans)-2-etil-ciclopropanocarboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> 114,14	0,76 (ddd, J = 8,1, 6,0, 3,9, 1H); 0,97 (t, J = 7,3, 3H); 1,16 - 1,45 (m, 5H).
ácido (±)-(trans)-2-etoxi-ciclopropanocarboxílico	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 130,14	0,80 - 0,92 (m, 1H); 1,24 - 1,31 (m, 5H); 1,70 - 1,76 (m, 1H); 3,60 - 3,64 (m, 2H).
ácido (±)-(trans)-2-Isopropil-ciclopropanocarboxílico	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> 128,17	0,80 (ddd, J = 8,1, 6,4, 3,2, 1H); 0,96 - 0,99 (m, 6H); 0,99 - 1,09 (m, 1H); 1,15 - 1,21 (m, 1H); 1,23 - 1,32 (m, 1H); 1,35 - 1,41(m, 1H).
ácido (±)-(trans)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 100,12	0,73 (ddd, J = 8,0, 6,4, 4,0, 1H); 1,11 (d, J = 6,0, 3H); 1,18 - 1,25 (m, 1H); 1,28-1,34 (m, 1H); 1,38 - 1,49 (m, 1H).

Síntesis de éster etílico del ácido {4-cloro-2-[(S)-2-(trans-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>Cl, peso molecular = 490,00)

- 5 Una solución de la amina éster etílico del ácido ((S)-4-cloro-2-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il-fenoxi)-acético (456 mg, 1,31 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (±)-(trans)-2-fenilciclopropan-1-carboxílico (219 mg, 1,31 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (8 ml) se trató con DMAP (240 mg, 1,97 mmol, 1,5 equiv.) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (377 mg, 1,97 mmol, 1,5 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (150 ml). La solución diluida se lavó con HCl acuoso 1 N (3x 50 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x 50 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada y se concentró al vacío para dar la amida deseada.
- 10 CL-EM 3: t<sub>R</sub> = 1,04 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 490,0.

Procedimiento general para el acoplamiento de amida entre un ácido ciclopropanocarboxílico 49 y clorhidrato de éster etílico del ácido ((S)-4-cloro-2-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il-fenoxi)-acético y saponificación subsecuente

- 15 Una solución de la amina clorhidrato de éster etílico del ácido ((S)-4-cloro-2-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il-fenoxi)-acético (210 mg, 0,50 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (±)-(trans)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (116 mg, 0,50 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (3 ml) se trató con DMAP (490 mg, 4,00 mmol, 8,0 equiv.) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (288 mg, 1,50 mmol, 3,0 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (50 ml). La solución diluida se lavó con HCl acuoso 1 N (3x 20 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x 20 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. A una solución del residuo en THF (2 ml), se le añadió NaOH acuoso 1 M (0,64 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se lavó con AcOEt. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 2 N. La mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el ácido deseado.
- 20
- 25

En la Tabla 53 a continuación se encuentran los ejemplos de compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente ácido como material de partida.

Tabla 53

Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
ácido (4-cloro-2-[(S)-2-[trans-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> 529,94	0,98 CL-EM 3	531,1
ácido {4-cloro-2-[(S)-2-(trans-2-o-tolil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> Cl 475,97	0,97 CL-EM 3	476,1

(continuación)

Compuesto de fórmula (I)	Fórmula Peso molecular	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
ácido (4-cloro-2-((S)-2-[trans-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF 479,93	0,95 CL-EM 3	480,3
ácido (4-cloro-2-((S)-2-[trans-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> 496,39	0,97 CL-EM 3	496,3
ácido (4-cloro-2-((S)-2-[trans-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ClF 479,93	0,95 CL-EM 3	480,3

Síntesis de éster etílico del ácido (±)-{2-[2-(2-bromo-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>BrF, peso molecular = 450,30)

- 5 A una solución enfriada con hielo en N<sub>2</sub> de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (2,0 g, 5,2 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (13 ml), se le añadió *N*-etil-diisopropilamina (2,7 ml, 15,6 mmol, 3,0 equiv.). Una solución de bromuro de bromoacetilo (0,5 ml, 5,7 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota. Se retiró el baño de enfriamiento y la solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con AcOEt (170 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1x 90 ml), con una solución acuosa saturada de NaCl (1x 90 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 35 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt) para dar el compuesto del título como un aceite marrón.
- 10 CL-EM 2: t<sub>R</sub> = 0,86 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 449,6.

- 15 Síntesis de éster etílico del ácido (±)-{2-[2-(2-benciloxycarbonilamino-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F, peso molecular = 520,56)

- Una solución de *N*-carbocenciloxiglicina (1,07 g, 5,00 mmol, 1,0 equiv.) y clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-[4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético (1,93 g, 5,00 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (30 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (2,44 g, 20,00 mmol, 4,0 equiv.) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,44 g, 7,50 mmol, 1,5 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (500 ml). La solución diluida se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl (3x 200 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x 200 ml), solución acuosa saturada de NaCl (1x 200 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía maestro (columna: 100 g, flujo: 35 ml/minutos, Heptano a Heptano + AcOEt) para dar el producto del título como una espuma blanca.
- 20 CL-EM 2: t<sub>R</sub> = 0,92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 521,1.

Síntesis de clorhidrato de éster etílico del ácido (±)-{2-[2-(2-Amino-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>ClF, peso molecular = 422,88)

- A una solución en N<sub>2</sub> de éster etílico del ácido (±)-{2-[2-(2-benciloxycarbonilamino-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético (1,81 g, 3,48 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (17 ml), se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso., 181 mg). El matraz se evacuó cuidadosamente y se relleno con H<sub>2</sub> (3x). La suspensión negra se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 18 horas. La suspensión negra se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con EtOH. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó en HCl 4 M en dioxano (20 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró al vacío. La sal en bruto se disolvió en EtOH y se concentró al vacío (3 veces) para dar la sal del título como una espuma amarillo pálido.
- 30 CL-EM 2: t<sub>R</sub> = 0,64 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 387,2.

Procedimiento general para la síntesis de indazoles 9.

- A una solución de 4'-cloro-2'-fluoroacetofenona (0,7 ml, 5 mmol, 1 equiv.) en DME (5 ml), se le añadió hidrazina monohidrato (5 ml, 5 mmol, 1 equiv.) a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se sometió después a reflujo en un frasco sellado para microondas durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua. La suspensión resultante se retiró mediante filtración y los sólidos se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM,
- 40

condiciones ácidas) y se evaporó para dar el indazol deseado como un sólido blanco.

En la Tabla 54 a continuación se encuentran los indazoles **9**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con la correspondiente 2'-fluoroacetofenona como material de partida.

**Tabla 54**

Intermedios <b>27</b>	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
	Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
6-cloro-3-metil-1H-indazol	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> Cl 166,61	0,74 CL-EM 3	167,1
4-cloro-3-metil-1H-indazol	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> Cl 166,61	0,75 CL-EM 3	167,1
7-fluoro-3-metil-1H-indazol	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> F 150,16	0,68 CL-EM 3	151,2
4-fluoro-3-metil-1H-indazol	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> F 150,16	0,70 CL-EM 3	151,2
6-fluoro-3-metil-1H-indazol	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> F 150,16	0,68 CL-EM 3	151,2

5

#### Separación quiral

En la Tabla 55 se encontraron los enantiómeros o diastereoisómeros que se separaron mediante HPLC preparativa usando una fase estacionaria quiral. Las condiciones para la separación eran:

- 10 Procedimiento CS1: Columna DaiCel ChiralPak IB (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A Heptano al 90 % y eluyente B EtOH al 10 %, flujo 16 ml/minutos
- Procedimiento CS2: Columna DaiCel ChiralPak IB (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A Heptano al 95 % y eluyente B EtOH al 15 %, flujo 16 ml/minutos
- 15 Procedimiento CS3: Columna DaiCel ChiralPak OD (20 x 250 mm, 10 µm), eluyente A Heptano al 95 % y eluyente B EtOH al 5 %, flujo 16 ml/minutos
- Procedimiento CS4: Columna DaiCel ChiralPak AD-H (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A Heptano al 60 % y eluyente B EtOH al 40 %, flujo 16 ml/minutos
- Procedimiento CS5: Columna DaiCel ChiralPak AD-H (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A Heptano al 95 % y eluyente B EtOH al 5 %, flujo 16 ml/minutos
- 20 Procedimiento CS6: Columna DaiCel ChiralPak OD-H (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A Heptano al 85 % y eluyente B EtOH al 15 %, flujo 16 ml/minutos
- Procedimiento CS7: Columna DaiCel ChiralPak AD-H (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A Heptano al 85 % y eluyente B EtOH al 15 %, flujo 16 ml/minutos
- Procedimiento CS8: Columna DaiCel ChiralPak AD-H (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A Heptano al 80 % y eluyente B EtOH al 20 %, flujo 16 ml/minutos
- 25 Procedimiento CS9: Columna DaiCel ChiralPak AD-H (30 x 250 mm, 5 µm), eluyente A Heptano al 90 % y eluyente B EtOH al 10 %, flujo 34 ml/minutos

**Tabla 55**

Intermedios ópticamente puros	Fórmula	t <sub>R</sub> [minutos]	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
	Peso molecular	Procedimiento CL-EM	
éster bencílico del ácido (S)-1-(5-ciano-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0,94	471,1
	470,52 CS1	CL-EM 2	
éster bencílico del ácido (S)-1-(2-etoxicarbonilmetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F	0,99	464,0
	463,50 CS2	CL-EM 2	



(continuación)

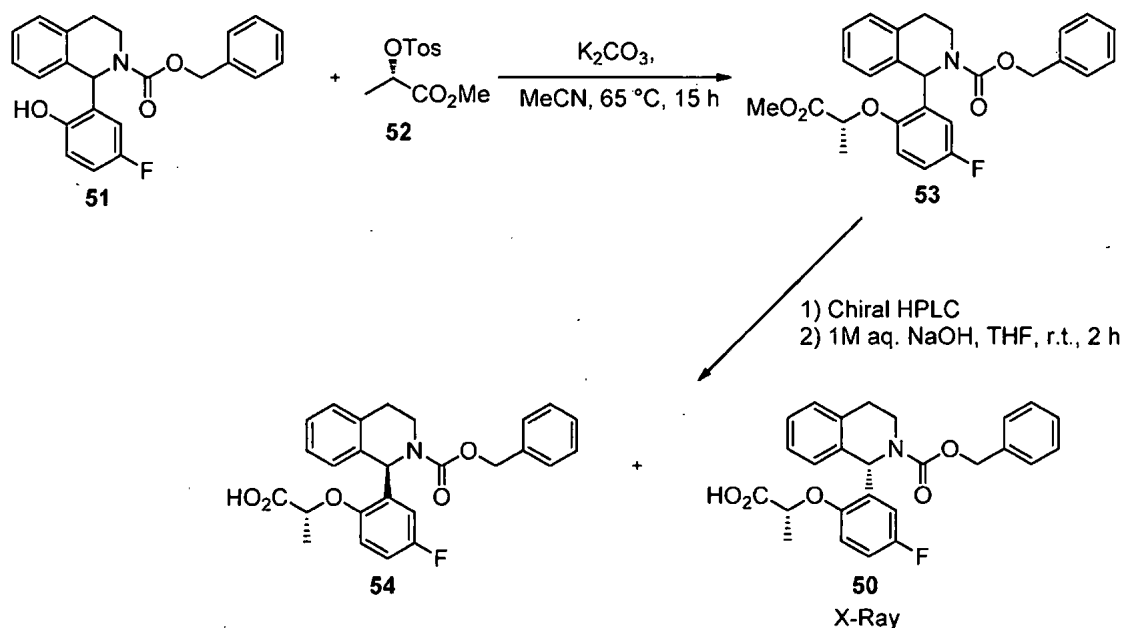
Intermedios ópticamente puros	Fórmula Peso molecular Procedimiento HPLC	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster bencílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 479,96 CS2	1,04 CL-EM 2	480,1
éster bencílico del ácido (S)-1-[5-fluoro-2-((S)-1-metoxicarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50 CS3	1,08 CL-EM 2	464,2
éster bencílico del ácido (S)-1-[5-fluoro-2-((R)-1-metoxicarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> F 463,50 CS3	1,09 CL-EM 2	464,1
éster bencílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> ClF 497,95 CS4	1,06 CL-EM 3	498,1
éster etílico del ácido {4-fluoro-2-[(S)-2-((trans)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 1)	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> F 473,54 CS1	0,97 CL-EM 2	474,1
éster etílico del ácido {4-fluoro-2-[(S)-2-((trans)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 2)	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> F 473,54 CS1	0,97 CL-EM 2	474,1
éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> F 460,46 CS5	0,90 CL-EM 3	461,1
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> ClF 463,93 CS5	1,04 CL-EM 3	464,1
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> Cl 445,94 CS6	1,04 CL-EM 3	446,0
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 481,92 CS7	1,05 CL-EM 3	482,1

(continuación)

Intermedios ópticamente puros	Fórmula Peso molecular Procedimiento HPLC	t <sub>R</sub> [minutos] Procedimiento CL-EM	Datos EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
éster <i>terc</i> -butílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub> ClF 463,93 CS7	1,04 CL-EM 3	464,3
éster bencílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> 515,94 CS8	1,05 CL-EM 3	516,1
éster bencílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> ClF 497,95 CS8	1,05 CL-EM 3	497,6
éster <i>terc</i> -butílico del ácido 1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (enantiómeros 1)	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 431,91 CS9	1,01 CL-EM 3	432,3
éster <i>terc</i> -butílico del ácido 1-(5-cloro-2-etoxicarbonilmetoxi-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (enantiómeros 2)	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>5</sub> Cl 431,91 CS9	1,01 CL-EM 3	432,3
éster etílico del ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub> Cl 490,00 CS1	1,04 CL-EM 3	490,0

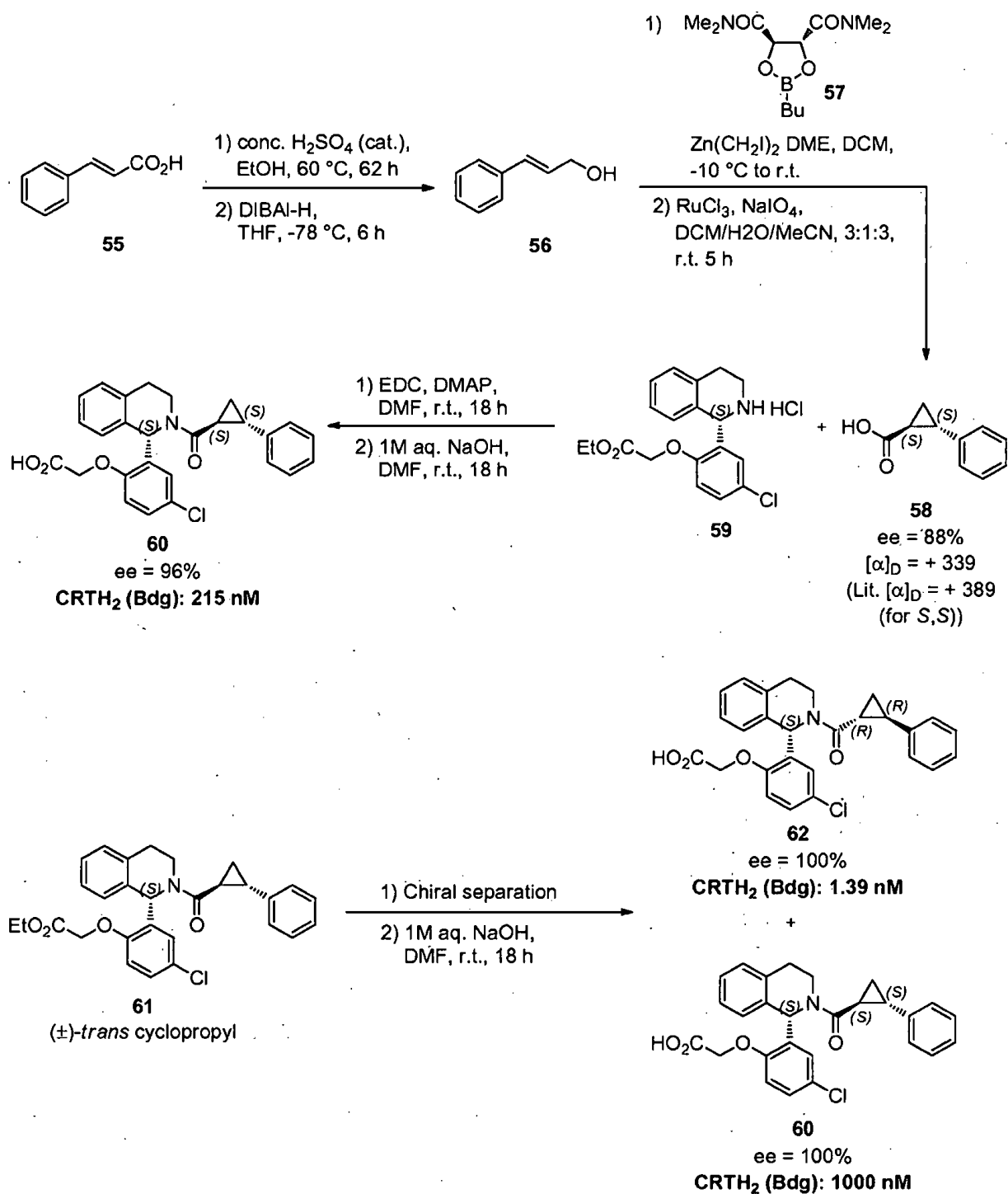
Determinación de la estereoquímica

La determinación de la configuración absoluta de las tetrahidroisoquinolinas se llevó a cabo mediante análisis de rayos X del compuesto **50** que se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema **20**. El fenol racémico **51** se sometió a una alquilación con el tosilato enantiopuro **52** (que se obtuvo tras el tratamiento del alcohol disponible en el mercado con cloruro de tosilo en presencia de NEt<sub>3</sub> y clorhidrato de trietilamina), suponiendo que la alquilación ocurrió a través de inversión. La mezcla resultante de diastereoisómeros **53** se separó mediante HPLC quiral preparativa (Condiciones: Columna Daicel ChiralPak OD (20 x 250 mm, 10 μm), eluyente A Heptano al 95 % y eluyente B EtOH al 5 %, flujo 16 ml/min) para dar los dos ésteres enantioméricamente puros, que se saponificaron en los ácidos **50** y **54**. El ácido **50** fue más activo en el ensayo de unión CRTH2; se cristalizó mediante evaporación lenta de una solución en DCM y se usó para análisis de rayos X.



**Esquema 20.** Determinación de la estereoquímica absoluta de la tetrahidroisoquinolina.

La determinación de la configuración absoluta en el anillo fenilciclopropilo se llevó a cabo mediante la siguiente síntesis asimétrica desarrollada por Charette y *col.* (JACS 1998, 120, 11943-11952). El ácido cinámico **55** disponible en el mercado se esterificó y se redujo para dar el alcohol homoalílico **56**, que se sometió a una ciclopropanación asimétrica de Simmons-Smith en presencia de una cantidad estequiométrica del ligando **57**. El alcohol resultante se oxidó después para dar el ácido deseado **58**. El ácido **58** se obtuvo con un ee de 88 % y la asignación (S,S) se confirmó mediante comparación con los datos publicados (S. J. Cho y *col.* *J. Med. Chem.* 2009, 52, 1885-1902). El acoplamiento de amida entre el ácido **58** y la amina **59** en presencia de EDC como agente de activación y DMAP como una base, seguido de saponificación proporcionó el compuesto final **60**. El compuesto **60** se obtuvo con un ee de 96 % y se determinó que tiene una actividad antagonista en el ensayo de desplazamiento de radioligando (descrito más adelante) con un  $Cl_{50} = 215$  nM. En comparación, la separación de una mezcla diastereoisomérica **61** mediante HPLC preparativa usando una fase estacionaria quiral (Condiciones: Column Daicel ChiralPak IB (20 x 250 mm, 5  $\mu$ m), eluyente A Heptano al 90 % y eluyente B EtOH al 10 %, flujo 16 ml/min) proporcionó dos ésteres enantioméricamente puros. Los dos ésteres resultantes se saponificaron en presencia de NaOH acuoso 1 M para dar los dos ácidos ópticamente puros **62** y **60**; El ácido **60** obtenido de esta manera tiene el mismo tiempo de retención que el ácido obtenido de los intermedios **58** y **59** y se demostró que es el isómero menos activo en el ensayo de desplazamiento de radioligando (**62**:  $Cl_{50} = 1,39$  nM; **60**:  $Cl_{50} = 1000$  nM). La estereoquímica de otros ejemplos que contienen una fracción fenil-ciclopropil-carbonilo, que han sido obtenidos mediante cromatografía quiral, han sido asignadas de manera análoga, lo que significa que se asumen que el isómero más activo tiene una configuración (R,R) en los dos estereocentros del anillo.



**Esquema 21.** Determinación de la estereoquímica absoluta de la fracción fenilciclopropilo.

### Ensayos biológicos

#### Preparación de membranas con receptor hCRTH2 y ensayo de desplazamiento de radioligando:

- 5 En primer lugar, se despegaron células HEK293-hCRTH2 recombinantes a partir de placas de cultivo en 5 ml de amortiguador A/ placa (Amortiguador A: 5 mM de Tris, 1 mM de  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  pH = 7,4) usando una varilla de goma (varilla de policía). Después las células se transfirieron en tubos de centrifugación y se centrifugaron durante 5 min a 400 g. El pellet de células se volvió a suspender en el mismo amortiguador y los tubos se congelaron a  $-80^\circ\text{C}$ . Las células se descongelaron y se generaron fragmentos de membrana mediante homogenización usando un homogeneizador polytron (30 segundos). Los fragmentos de membrana se centrifugaron después a 3000 g durante 20 minutos y se volvieron a suspender en amortiguador C (Amortiguador C: 75 mM de Tris, 25 mM de  $\text{MgCl}_2$ ,
- 10

250 mM de sacarosa pH 7,4). Se almacenaron alícuotas de fragmentos de membrana a -20 °C.

El ensayo de unión se llevó a cabo en un volumen final de ensayo de 250  $\mu$ l. En primer lugar, en cada pocillo se dispusieron 25  $\mu$ l del compuesto de ensayo, previamente diluido en amortiguador de ensayo (Amortiguador de ensayo: 50 mM de Tris-Base, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, BSA al 0,1 % (libre de proteasa),  $\text{NaN}_3$  al 0,01 %, 10 mM de  $\text{MnCl}_2$ , pH 7,0). Después de la adición de 75  $\mu$ l de amortiguador de unión, se agregaron en cada pocillo 50  $\mu$ l de radioligando  $^3\text{H}$ -PGD<sub>2</sub> (a 2,5 nM (220,000 dpm/pocillo) de ANAWA ART0662). El ensayo de unión se inició iniciado mediante la adición de 100  $\mu$ l de fragmentos de membrana CRTH<sub>2</sub>, alcanzando una concentración final de 20  $\mu$ g/pocillo. Para la unión no específica, se añadió PGD<sub>2</sub> a la mezcla de reacción a una concentración final de 10 mM. Esta mezcla de ensayo se incubó durante 90 minutos a temperatura ambiente y después se filtró a través de una placa de 96 pocillos con filtro GF/C que se empapó previamente durante 3 horas en polietilénimina al 0,5 % (PEI). Los pocillos de filtrado se lavaron tres veces con amortiguador de unión enfriado a hielo. Después se añadieron 40  $\mu$ l de Microscint-40 (Packard) en cada pocillo y la radioactividad retenida se cuantificó en un Topcount (Packard).

Las actividades antagonistas de los compuestos ejemplo se presentan en la siguiente Tabla:

Ejemplo	Nombre	CI <sub>50</sub> [nM]
1	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,6
2	éster bencílico del ácido 1-[2-((S)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	499
3	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-metil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	62,7
4	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bromo-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	10,5
5	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-7-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	81,2
6	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-4,5-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	30,1
7	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-5-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,9
8	éster bencílico del ácido 1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	39,5
9	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	35,5
10	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(5-bromo-2-carboximetoxi-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	74
11	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	13,3
12	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,59
13	éster bencílico del ácido 1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-ciano-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	11
14	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	18,8
15	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	10,1
16	éster bencílico del ácido ( $\pm$ )-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,34

(continuación)

Ejemplo	Nombre	CI <sub>50</sub> [nM]
17	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-dimetilsulfamoil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	889
18	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,43
19	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	9,38
20	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	50,7
21	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	6,87
22	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-isopropil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	483
23	éster bencílico del ácido (±)-1-(6-carboximetoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	227
24	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	83,7
25	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,52
26	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,52
27	éster bencílico del ácido (S)-1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	12,1
28	éster bencílico del ácido (S)-1-[2-((S)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	443
29	ácido {4-fluoro-2-[(S)-2-(( <i>trans</i> )-2-fenil-ciclopropancarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 1)	7,72
30	ácido {4-fluoro-2-[(S)-2-(( <i>trans</i> )-2-fenil-ciclopropancarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 2)	912
31	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,41
32	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,99
33	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-3,5-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	196
34	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,22
35	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	19,7

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
36	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	57,1
37	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	19,9
38	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	20,8
39	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	22,2
40	éster bencílico del ácido (±)-5-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	23
41	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	24,8
42	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	6,84
43	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,94
44	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	8,34
45	ácido (±)-{2-[2-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	369
46	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	916
47	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-naftalen-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	198
48	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-quinolin-7-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	287
49	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-quinolin-6-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	35,7
50	ácido (±)-{2-[2-(2-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	182
51	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-1H-indol-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	30,1
52	ácido (±)-{2-[2-[3-(1-etil-2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	600
53	ácido (±)-{2-[2-[3-(2,6-dicloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	877
54	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[3-(2-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	32,2
55	ácido (±)-[4-fluoro-2-(2-[2-[4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	800
56	ácido (±)-{2-[2-[3-(6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	735

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
57	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	730
58	ácido (±)-{2-[2-(2-benzo[b]tiofen-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	123
59	ácido (±)-{2-[2-(3-benzotiazol-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	794
60	ácido (±)-{2-[2-(2-bifenil-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	577
61	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	846
62	ácido (±)-{2-[2-(2-1H-benzoimidazol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	794
63	ácido (±)-{2-[2-(2-1,3-dihidro-isoindol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	871
64	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	49,7
65	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	191
66	ácido (±)-(4-fluoro-2-{2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	27,5
67	ácido {4-fluoro-2-[2-( <i>trans</i> -2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	15,5
68	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-ciclopropil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	508
69	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2H-cromen-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	377
70	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-metoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	139
71	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	291
72	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	44
73	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	4,13
74	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	1,42
75	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	3,68
76	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	4,46
77	ácido {4-cloro-2-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	134
78	ácido (±)-{2-[2-(2-benzoimidazol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético	51,1



(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
79	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	62,9
80	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-indazol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	46,9
81	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	27,5
82	ácido (4-cloro-2-{2- <i>trans</i> -[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	4,8
83	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(1-fenil-1H-imidazol-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	422
84	ácido (4-cloro-2-[2-[3-(4-oxo-2-fenil-tiazolidin-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	28,4
85	ácido (±)-[4-cloro-2-(2-{3-[3-(2,3-dimetil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	18,9
86	ácido (±)-(2-[2-(2-(bifenil-2-iloxi)-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi)-acético	422
87	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(3-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	17,8
88	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-p-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	148
89	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(4-cloro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	37,9
90	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(2-trifluorometil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	45,8
91	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	113
92	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	2,86
93	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[4-(4-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	12,9
94	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-m-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	16,2
95	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(3-cloro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	27,5
96	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	172
97	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(4-p-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	9,7
98	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	124
99	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	296

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
100	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	205
101	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	19,6
102	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	7,53
103	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	11,2
104	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-o-tolil-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	28,6
105	ácido (±)-{2-[2-(2-benciloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético	9,95
106	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	4,06
107	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	20,6
108	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(3-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	35,9
109	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	16,9
110	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(4-m-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	41,2
111	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(4-o-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	45
112	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(3-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	23,4
113	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(2-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	25,5
114	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(3-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	34,5
115	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	27
116	ácido {4-cloro-2-[2-( <i>trans</i> -2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	5,42
117	ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-( <i>trans</i> -2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	32,5
118	ácido (±)-{4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	95,4
119	ácido (±)-{2-[2-(2-benciloxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético	30,9
120	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	33,3
121	ácido (±)-{4-cloro-2-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	52,3

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
122	ácido (±)-{4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-fenil-propinoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	196
123	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	152
124	ácido (±)-{4-fluoro-2-(2-fenilacetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi}-acético	417
125	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	175
126	ácido (±)-{2-[2-(2-benciloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	20
127	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	29
128	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[3-(2-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	69
129	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[3-(3-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	280
130	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[3-(4-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	270
131	ácido (±)-{2-[2-[3-(2-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	48
132	ácido (±)-{2-[2-[3-(3-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	86
133	ácido (±)-{2-[2-[3-(4-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	126
134	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	31
135	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-naftalen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	42,2
136	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-o-toliloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	119
137	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	314
138	ácido (±)-{2-[2-[2-(2-cloro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	101
139	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	233
140	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(2-indan-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	36,4
141	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[(E)-3-(2-fluoro-fenil)-acriloil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	835
142	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[(E)-3-o-tolil-acriloil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	349
143	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(5-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	395
144	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-fenoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	73,9
145	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-[3-(4-metansulfonil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	983

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
146	ácido (±)-{2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético	61,3
147	ácido (±)-{4-fluoro-2-[2-(3-o-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	57,6
148	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(2-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	132
149	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	42,7
150	ácido (±)-(2-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético	6,16
151	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[( <i>trans</i> )-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómero 1)	264
152	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[( <i>trans</i> )-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómero 2)	33,4
153	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-[( <i>trans</i> )-2-o-tolil-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 1)	123
154	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-[( <i>trans</i> )-2-o-tolil-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 2)	4,83
155	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[( <i>trans</i> )-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómeros 1)	166
156	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[( <i>trans</i> )-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético (diastereoisómeros 2)	14,2
157	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[ <i>trans</i> -2-(4-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	45,3
158	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[ <i>trans</i> -2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	37,6
159	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[ <i>trans</i> -2-(2-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	21,2
160	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[ <i>trans</i> -2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	16,4
161	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	116
162	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	115
163	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,21
164	2-cloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,94
165	2-cloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5
166	2,2-dimetil-propilo éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	120

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
167	butil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	42
168	2-metoxi-fenil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	109
169	fenil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	451
170	2-cloro-fenil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	169
171	isobutil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	47,7
172	2-metoxi-éster etílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	59,8
173	4-metoxi-fenil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	102
174	2-cloro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,75
175	2-cloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	8,75
176	2-(2-cloro-fenil)-éster etílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	10,4
177	2-(2-cloro-fenil)-éster etílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	27,5
178	3-cloro-fenil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	687
179	2-(2-cloro-fenil)-éster etílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	39,5
180	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	151
181	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-etansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	572
182	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-metansulfonil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	308
183	éster bencílico del ácido (±)-1-(5-bencensulfonil-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	64
184	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-etansulfonil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	346
185	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	78,7
186	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-etansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	311
187	éster bencílico del ácido (±)-5-bencensulfonil-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	241

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
188	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-pirimidin-5-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	89,4
189	éster bencílico del ácido (±)-1-(4-carboximetoxi-4'-fluoro-bifenil-3-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	23,3
190	ácido (±)-(2-[2-[2-(3-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético	16,9
191	ácido (±)-(2-[2-[2-(4-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético	33,3
192	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(2-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	11,1
193	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(3-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	27,7
194	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(4-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	90,2
195	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(3-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	36,3
196	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(4-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	146
197	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	323
198	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(2-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	19
199	ácido (±)-[2-(2-Bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi]-acético	54
200	ácido (±)-[4-fluoro-2-(2-fenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi]-acético	31
201	ácido (±)-[4-fluoro-2-[2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi]-acético	21
202	ácido (±)-[4-cloro-2-[2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi]-acético	7,29
203	ácido (±)-[2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi]-acético	27,9
204	ácido (±)-(2-[2-[2-(2-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético	83
205	ácido (±)-[2-[2-(2-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi]-acético	928
206	ácido (±)-(2-[2-[2-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético	819
207	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(3-fluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	347
208	ácido (±)-(4-fluoro-2-[2-[2-(2-fluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	983

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
209	ácido (±)-(2-{2-[2-(3,4-difluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	644
210	ácido (±)-(2-{2-[2-(N-bencensulfonil-N-metil-amino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético	423
211	ácido (±)-[4-fluoro-2-(2-{2-[N-(3-fluoro-bencensulfonil)-N-metil-amino]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	261
212	ácido (±)-[2-(2-{2-[N-(3,4-difluoro-bencensulfonil)-N-metil-amino]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-fluoro-fenoxi]-acético	920
213	éster bencílico del ácido (±)-1-(5-carbamoil-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	344
214	éster bencílico del ácido (±)-1-[2-carboximetoxi-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	147
215	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-4-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	27
216	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-6-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	182
217	éster bencílico del ácido (±)-1-[2-(3-carboxi-propoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	110
218	ácido (±)-{4-ciano-2-[2-(trans-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	13,4
219	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,72
220	éster bencílico del ácido (R)-1-[2-(1-carboxi-etoxi)-5-cloro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	21
221	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,91
222	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metansulfonilamino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	141
223	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,01
224	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	12,7
225	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-metoxi-benciltiocarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	76,5
226	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,23
227	2-bromo-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,21
228	éster <i>terc</i> -butílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	71,3
229	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,95

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
230	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	12,8
231	éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (enantiómeros 1)	2,65
232	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropancarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	1,39
233	2-metoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,55
234	2-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,61
235	2-metil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,62
236	2-trifluorometil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,59
237	3-metoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,02
238	3-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	12,6
239	3-metil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	17,7
240	3-trifluorometil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	18,6
241	2,4-dicloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,96
242	2,3-dicloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,07
243	2,6-dicloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	6,48
244	2,6-dimetoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,67
245	2,4-dimetil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,87
246	2,3-dimetil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,43
247	2,6-dimetil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	17,3
248	2,4-difluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,3
249	2,3-difluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,86
250	2,6-difluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	6,84



(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
251	2,4,6-trimetil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	12,3
252	2-cloro-6-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,98
253	2,5-dicloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	6,52
254	2,4-dimetoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	16
255	2,3-dimetoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,9
256	2,6-dimetil-piridin-3-iléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	14,1
257	3-ciano-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,72
258	2,5-difluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,54
259	5-cloro-2-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,29
260	2-cloro-5-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	15,1
261	(S)-1-fenil-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	97,1
262	ciclohexiléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	9,43
263	1-metil-1H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,91
264	ciclopentiléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	13,1
265	isobutil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	37,6
266	butil éster de ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	24,5
267	2-metoxi-éster etílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	21,2
268	ciclopropiléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	27,7
269	3,5-dimetil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,95
270	5-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	8,31
271	1,5-dimetil-1H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	12

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
272	4-cloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	17,1
273	tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,04
274	2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,42
275	5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,01
276	4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,82
277	2-metil-tiazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,77
278	2-metil-tiazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,28
279	3-metil-isoxazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,87
280	4-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,35
281	3,5-dimetil-isoxazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,8
282	pirazin-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,96
283	pirimidin-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,56
284	pirimidin-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,86
285	fenéster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,17
286	2-(3-fluoro-fenil)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,67
287	2-metil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,20
288	2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,41
289	2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,94
290	3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,48
291	2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	8,92
292	4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,08

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
293	2-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	98,1
294	benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,94
295	benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,41
296	1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,72
297	indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,06
298	benzo[d]isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,49
299	tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	6,83
300	2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	6,39
301	5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,55
302	4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,7
303	2-metil-tiazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,05
304	2-metil-tiazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,39
305	3-metil-isoxazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,13
306	4-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,12
307	3,5-dimetil-isoxazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,34
308	pirazin-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,69
309	pirimidin-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,77
310	fenéster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,14
311	2-(3-fluoro-fenil)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	11
312	2-metil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,65
313	2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,37

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
314	2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	9,8
315	3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,82
316	2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,07
317	4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	14,7
318	2-(2-metil-benzimidazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	138
319	benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,44
320	benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,52
321	1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,84
322	indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,53
323	benzo[d]isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,2
324	tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	6,26
325	2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	21,3
326	5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	8,67
327	4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,38
328	2-metil-tiazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,2
329	2-metil-tiazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,9
330	3-metil-isoxazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	10,6
331	4-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,29
332	pirazin-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,65
333	pirimidin-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	45,7
334	pirimidin-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,95

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
335	fenéster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	13,3
336	2-(3-fluoro-fenil)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	11,5
337	2-metil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,61
338	de ácido de ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3.,13
339	2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	11,5
340	3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,17
341	2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	11,1
342	4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	17,9
343	2-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	266
344	benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	37,8
345	benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	12,4
346	1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,16
347	indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,87
348	benzo[d]isoxazol-3-ilmetil éster (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	0,40
349	2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	8,99
350	3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,38
351	2,3-difluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,27
352	2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,87
353	3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,79
354	2,3-difluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,72
355	3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,01

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
356	2-metoxi-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	3,58
357	2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,23
358	3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,84
359	2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	1,79
360	4-metil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	18,8
361	4-metoxi-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	22,8
362	4-fluoro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	14,3
363	4-trifluorometil-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	34,1
364	3-cloro-éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	16,5
365	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	37,8
366	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	41,5
367	éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,89
368	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	20,7
369	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	195
370	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-trifluorometil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	80,6
371	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-ciano-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	53,1
372	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-pirrol[2,3-c]piridin-1-il-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	596
373	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-metoxi-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	433
374	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-metoxi-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	12,3
375	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-cloro-6-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	81,8
376	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4,6-dimetoxi-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	32,5

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
377	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4,6-dimetoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	9,71
378	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	11,6
379	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	16,8
380	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(7-cloro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	24,3
381	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	31,6
382	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	20,7
383	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-cloro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	8,5
384	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	14,8
385	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-cloro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	51,2
386	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	11,6
387	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	36,7
388	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	25,7
389	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2,3-dimetil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	70,4
390	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	7,52
391	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(4-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	158
392	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(7-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	273
393	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(6-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	154
394	ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(6-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	185
395	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	28,4
396	ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(5-cloro-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	152
397	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	32,1

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
398	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(6-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	64,7
399	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(4-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	144
400	ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(7-cloro-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	678
401	ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(6-cloro-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	46,9
402	ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(4-cloro-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	170
403	ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(7-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético	79,1
404	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-cloro-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	42,6
405	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2-trifluorometil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	451
406	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-metoxi-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	26,8
407	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	34,9
408	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	177
409	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	74
410	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	70,7
411	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(quinolin-8-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	25,7
412	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	40,2
413	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(3-cloro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	70,5
414	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-(2-p-toliloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	126
415	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(4-metoxi-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	210
416	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	215
417	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	187
418	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	16,3



(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
419	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	958
420	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-p-tolil-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	103
421	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	24
422	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-o-tolil-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	5,58
423	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	6,62
424	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	12
425	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(3-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	30,6
426	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	93,8
427	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-m-tolil-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	46,6
428	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-( <i>trans</i> -2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	1,33
429	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-{2-[ <i>trans</i> -2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	2,21
430	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-( <i>trans</i> -2-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	9,37
431	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-( <i>trans</i> -2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	3,56
432	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	40,6
433	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	90,1
434	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	33,3
435	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	46,5
436	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	5,73
437	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	5,23
438	ácido (±)-(4-cloro-2-[6-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	91,1
439	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(metil-fenil-amino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	379

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
440	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	55,7
441	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	12,7
442	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	347
443	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-fenilamino-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	855
444	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-1,3-dihidro-isoindol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	667
445	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	130
446	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	175
447	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	13,9
448	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	35,4
449	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	26,1
450	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-isobutoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	403
451	ácido (±)-{2-[2-(3-benzoimidazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético	64,1
452	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(4-metil-2-oxo-tiazol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	500
453	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2-oxo-tiazolidin-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	312
454	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2,4-dimetil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	69,6
455	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	200
456	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(2,4-dimetil-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	43,6
457	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	60,8
458	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	47,5
459	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[3-(5-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	160
460	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-(trans-2-etil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	67,8

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
461	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-( <i>trans</i> -2-etoxi-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	185
462	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-( <i>trans</i> -2-metil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	80,9
463	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-1H-indol-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	12,1
464	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-( <i>trans</i> -2-isopropil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 1)	789
465	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-( <i>trans</i> -2-isopropil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético (diastereoisómero 2)	53,5
466	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2,2-dimetil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	24,2
467	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	396
468	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(6-metil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	759
469	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-metil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	132
470	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	152
471	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	87,6
472	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	109
473	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dicloro-piridin-4-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	650
474	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-metil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	198
475	ácido (±)-[4-cloro-2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-3-iloxi]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	337
476	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	164
477	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-metoxi-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	288
478	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-fluoro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	232
479	ácido (±)-(2-{2-[2-(2-carbamoil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-cloro-fenoxi)-acético	199
480	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-ciano-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	104
481	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	143

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
482	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-fluoro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	199
483	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	470
484	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-metoxi-5-metil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	161
485	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5,6-dimetoxi-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	316
486	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(6-metoxi-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	371
487	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(4-cloro-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	400
488	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(3-metil-indol-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	108
489	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(5-metoxi-indol-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético	319
490	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	15,1
491	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	19,8
492	ácido (±)-[2-(2-Bencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético	16,6
493	ácido (±)-[4-cloro-2-(2-fenilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético	22,5
494	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	17
495	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	24,1
496	ácido (±)-[2-(2-Butilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético	62,7
497	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-(4-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	793
498	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	381
499	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	25,4
500	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	12,9
501	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	8,12
502	ácido (±)-(4-cloro-2-{2-[2-(2-metoxi-fenoxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético	56,2
503	ácido {4-cloro-2-[2- <i>trans</i> -(2-fenil-ciclopropancarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético	11,2

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
504	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	33
505	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-piridin-3-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	189
506	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-o-tolil-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	78,8
507	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(2-indol-1-il-acetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	129
508	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(1-etil-2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	127
509	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(quinolin-8-iloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	37,8
510	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	180
511	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	14,8
512	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	42,5
513	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	25,9
514	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	38,8
515	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	60,1
516	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-(3-indazol-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	12,5
517	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(3-fluoro-fenoxi)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	123
518	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	20,1
519	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	37,4
520	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	130
521	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	9,11
522	ácido (±)-(4-cloro-2-[2-[3-(2-fluoro-fenoxi)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	11,7
523	ácido (4-cloro-2-[2- <i>trans</i> -[2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	40,5
524	ácido (4-cloro-2-[2- <i>trans</i> -[2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	81,3
525	ácido (4-cloro-2-[2- <i>trans</i> -[2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	13,5
526	ácido (±)-(4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético	4,53

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
527	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	8,12
528	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	33,2
529	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	78
530	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	101
531	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	30,9
532	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	40,7
533	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	6,09
534	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	12,9
535	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	15,1
536	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-cloro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	110
537	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 1)	25,8
538	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 2)	704
539	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 2)	235
540	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 2)	633
541	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 2)	865
542	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 2)	881
543	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 2)	353
544	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-cloro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 2)	340
545	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 2)	982
546	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 2)	210
547	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxy)-acético (enantiómeros 2)	272

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
548	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-cloro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	715
549	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	180
550	ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-cloro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	240
551	Ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético (enantiómeros 2)	292
552	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético	19,6
553	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético	17,4
554	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético	25,7
555	ácido (±)-[2-(2-Bencilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético	14,5
556	ácido (±)-[4-cloro-2-(2-fenilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-fenoxi]-acético	11,7
557	ácido (±)-{4-cloro-2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético	13,7
558	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,5-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	16,9
559	éster bencílico del ácido (±)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,5-difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	11,2
560	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	3,27
561	ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético	274
562	ácido (4-cloro-2-[(S)-2-[(1R,2R)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	3,75
563	ácido (4-cloro-2-[(S)-2-[(1S,2S)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	264
564	ácido (4-cloro-2-[(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	4,29
565	ácido (4-cloro-2-[(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	2,64
566	ácido (4-cloro-2-[(S)-2-[(1R,2R)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético	2,17
567	(S)-bencilo 1-(5-cloro-2-(2-cyanamido-2-oxoetoxi)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato	370
568	éster bencílico del ácido (S)-1-[5-cloro-2-(2-oxo-2-trifluorometansulfonilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	9,18
569	éster bencílico del ácido (S)-1-(5-cloro-2-hidroxicarbamoilmetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	120
570	éster bencílico del ácido (±)-1-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	355

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cl <sub>50</sub> [nM]
571	éster bencílico del ácido (S)-1-[5-cloro-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	55
572	éster bencílico del ácido (±)-1-[5-cloro-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	325
573	éster bencílico del ácido (±)-1-[5-cloro-2-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	15,3

Ensayo de desplazamiento de radioligando - albúmina de suero humano (HSA):

5 Se llevó a cabo el ensayo de desplazamiento de radioligando en presencia de albúmina de suero humano (HSA) como se desveló anteriormente, con las siguientes modificaciones. Amortiguador de unión HSA: Amortiguador de unión + albúmina al 0,5 % de suero humano de Sigma A1887 (en lugar de BSA al 0,1 %). Se dispuso un volumen de 25 µl del compuesto de ensayo, previamente diluido en amortiguador de unión HSA en cada pocillo. Después de la adición de 75 µl de amortiguador de unión HSA, se añadieron 50 µl de <sup>3</sup>H-PGD<sub>2</sub> (a 2,5 nM (220,000 dpm/pocillo) de ANAWA ART0662) en cada pocillo. El resto del protocolo fue idéntico al descrito anteriormente.

Referencias:

- 10 Shimizu T, Yamashita A, Hayaishi O. Specific binding of prostaglandin D2 to rat brain synaptic membranes. J. Biol. Chem. 1982. Vol. 257:13570-13575.
- Fortini A, Modesti PA, Abbate R, Gensini GF, Neri Serneri GG. Heparin does not interfere with prostacyclin and prostaglandin D2 binding to platelets. Thromb. Res. 1985. Vol. 40:319-328.
- 15 Sawyer N, Cauchon E, Chateau-neuf A, Cruz RP, Nicholson DW, Metters KM, O'Neill PG, Gervais FG. Molecular pharmacology of the human PGD2 receptor CRTH2. Br. J. of Pharmacol. 2002. Vol. 137:1163-1172

Ensayo de cambio de forma de eosinófilos con plasma humano

20 Después de obtener el consentimiento informado, se retiraron muestras de sangre mediante venopunción de acuerdo con el protocolo aprobado por el comité de ética de Basel, Suiza. Se aislaron leucocitos polimorfonucleares (que contenían eosinófilos, basófilos y neutrofilos) usando el procedimiento Polymorphprep™ (Axis-Shield). Brevemente, la sangre entera anti-coagulada se separó en fases en un gradiente de Polymorphprep (densidad 1,113 g/ml) y se centrifugo a 500 g durante 30 minutos. Se cultivó la fracción polimorfonuclear de las células y se liberó de eritrocitos mediante lisis salina hipotónica.

25 Las células polimorfonucleares se volvieron a suspender en amortiguador de ensayo (1x PBS con Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> complementado con BSA al 0,1 %, 10 mM de HEPES, y 10 mM de Glucosa, pH 7,4) a 5 x 10<sup>6</sup> células/ml y se tñieron con anti-CD49d-APC ((APC = Alociocianina) durante 1 hora a temperatura ambiente. Los compuestos de ensayo, a diversas concentraciones se pre-incubaron 10 minutos en plasma humano (anti-coagulado con un inhibidor de trombina). Después, el plasma humano se añadió a las células polimorfonucleares a un 50 % del volumen final de ensayo con células polimorfonucleares a 4 x 10<sup>6</sup> células/ml. Después de la incubación durante 10 minutos a 37 °C, las células polimorfonucleares se activaron durante 5 minutos a 37 °C mediante adición de PGD<sub>2</sub> a 100 nM de concentración final. La activación se detuvo mediante la adición de 0,5 ml de paraformaldehído (1 %).

35 Inmediatamente después de la fijación con paraformaldehído, las muestras se analizaron mediante citómetro de flujo FACSCanto (BD Biosciences) y las células objetivo se identificaron mediante sus características de dispersión hacia delante (FSC) y su dispersión lateral (SSC). Los eosinófilos se identificaron mediante la señal anti-CD49d-APC y su perfil característico de dispersión lateral (SSC). Las respuestas de cambio de forma, indicación de la activación de los eosinófilos, se cuantificaron como el porcentaje de células con una mayor dispersión hacia delante.

Ensayo de movilización de calcio intracelular (FLIPR):

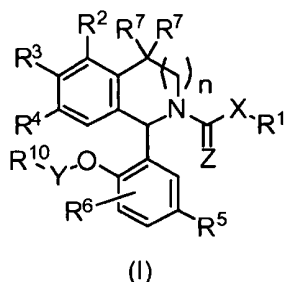
40 Se hacen crecer hasta confluencia células (HEK-293) que expresan de manera estable el receptor hCRTH2 bajo el control del promotor de citomegalovirus de una única inserción del vector de expresión pcDNA5 (Invitrogen) en medio DMEM (baja glucosa, Gibco), medio suplementado con 10 % de suero bovino fetal (Bioconcept, Suiza) en condiciones estándar de cultivo de células de mamífero (37 °C en una atmósfera húmeda de 5 % de CO<sub>2</sub>). Las células son despegadas de las placas de cultivo usando un amortiguador de disociación (0,02 % de EDTA en PBS, Gibco) durante 1 minutos, y son recolectadas mediante centrifugación a 200 g a temperatura ambiente durante 5 min en amortiguador de ensayo (partes iguales de BSS de Hank (HBSS, Bioconcept) y DMEM (bajo en glucosa, sin rojo



- fenol, Gibco)). Después de incubación durante 45 min (37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>) en presencia de 1 μM de Fluo-4 y 0,04 % de Pluronic F-127 (sondas moleculares), y 20 mM de HEPES (Gibco) en amortiguador de ensayo, las células se lavaron con y se volvieron a suspender en amortiguador de ensayo, y después se sembraron en placas de ensayo de 384-pocillos FLIPR (Greiner) a 50.000 células en 66 μl por pocillo, y se sedimentaron mediante centrifugación.
- 5
- Se preparan soluciones de almacenamiento de los compuestos de ensayo a una concentración de 10 mM en DEMO, y se diluyen de manera serial hasta las concentraciones necesarias para las curvas de dosis de inhibición. Se utiliza prostaglandina D<sub>2</sub> (Biomol, Plymouth Meeting, PA) como un agonista.
- 10
- Se opera un instrumento FLIPR Tetra (Molecular Devices) de acuerdo con las instrucciones estándar del fabricante, agregando 4 μl del compuesto de ensayo disuelto a 10 mM en DEMO y diluido antes del experimento en amortiguador de ensayo para obtener la concentración final deseada. Después se añaden 10 μl de prostaglandina D<sub>2</sub> a 80 nM (Biomol, Plymouth Meeting, PA) en amortiguador de ensayo, suplementada con albúmina de suero bovino al 0,8 % (contenido de ácido graso < 0,02 %, Sigma), para obtener una concentración final de 10 nM y 0,1 %, respectivamente. Los cambios en la fluorescencia son controlados antes y después de la adición de los compuestos de ensayo a λ<sub>ex</sub> = 488 nm y a λ<sub>em</sub> = 540 nm. Los valores máximos por encima del nivel de base después de la adición de prostaglandina D<sub>2</sub> se exportan después de la sustracción de la línea base. Los valores se normalizan a un control de alto nivel (sin adición de compuesto de ensayo) después de la sustracción del valor de la línea base (sin adición de prostaglandina D<sub>2</sub>). Se usa el programa XLfit 3,0 (IDBS) para ajustar los datos en una única curva de respuesta a la dosificación usando la ecuación  $(A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))$  y para calcular los valores CI<sub>50</sub>.
- 15
- 20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5 X representa -NH-, -O- o un enlace;  
 Y representa alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 Z representa O o S;  
 n representa 0 o 1;  
 R<sup>1</sup> representa
- 10
- alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>);
  - alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido, heteroarilsulfanilo opcionalmente sustituido o -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;
- 15
- alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;
  - alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;
  - cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) que está mono- o di-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 20
- arilo opcionalmente sustituido; o
  - un sistema de anillo parcialmente insaturado de 10 miembros;
- R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilsulfonilo o alquilsulfonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 25 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, ciano, -CONH<sub>2</sub>, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilsulfonilo o dimetilamino-sulfonilo; y
- 30 R<sup>6</sup> representa hidrógeno o halógeno; o  
 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman juntos un grupo metilendioxi;  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno o metilo;  
 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o metilo;
- 35 R<sup>9</sup> representa arilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido; y  
 R<sup>10</sup> representa -C(O)OH, -C(O)NH-CN, -C(O)NH-OH, -C(O)NH-S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o heteroarilo opcionalmente sustituido; con la condición de que R<sup>1</sup> sea diferente de arilo opcionalmente sustituido si X representa -NH- o un enlace; o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- 40 X representa -O- o un enlace;  
 Y representa metanodiilo;  
 Z representa O;  
 n representa 0 o 1;  
 R<sup>1</sup> representa
- 45
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido; o
  - ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, trifluorometilo o flúor;

- 5  
 5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45
- R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> representa halógeno o ciano;  
 R<sup>6</sup> representa hidrógeno;  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno; y  
 R<sup>10</sup> representa -C(O)OH;  
 o una sal de dicho compuesto.
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que  
 X representa -O-;  
 o una sal de dicho compuesto.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que  
 X representa un enlace;  
 o una sal de dicho compuesto.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  
 Z representa O;  
 o una sal de dicho compuesto.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 5, en el que  
 R<sup>1</sup> representa
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido o heteroarilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) opcionalmente sustituido; o
  - ciclopropilo que está mono- o di-sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido;
- una sal de dicho compuesto.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 6, en el que  
 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o halógeno;  
 o una sal de dicho compuesto.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 7, en el que  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o halógeno;  
 o una sal de dicho compuesto.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  
 R<sup>5</sup> representa halógeno o ciano;  
 o una sal de dicho compuesto.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno;  
 o una sal de dicho compuesto.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que  
 R<sup>10</sup> representa -C(O)OH;  
 o una sal de dicho compuesto.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-[2-((S)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-metil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(5-bromo-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 7-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-4,5-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 5-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

- éster bencílico del ácido 1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(5-bromo-2-carboximetoxi-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 5 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-ciano-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 10 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-dimetilsulfamoiil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 15 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-isopropil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(6-carboximetoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 20 éster bencílico del ácido (S)-1-[2-((R)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido (S)-1-[2-((S)-1-carboxi-etoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido {4-fluoro-2-[(S)-2-((trans)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 25 éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-3,5-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 30 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 5-bromo-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 35 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 40 ácido {2-[2-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-naftalen-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-quinolin-7-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-quinolin-6-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 45 ácido {2-[2-(2-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-1H-indol-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (2-{2-[3-(1-etil-2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-{2-[3-(2,6-dicloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(2-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 50 ácido [4-fluoro-2-(2-[2-[4-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético;  
 ácido (2-{2-[3-(6-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {2-[2-(2-benzo[b]tiofen-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 55 ácido {2-[2-(3-benzotiazol-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-bifenil-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-1H-benzoimidazol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-1,3-dihidro-isoindol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 60 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(trans-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(2-ciclopropil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 65 ácido {4-cloro-2-[2-(2H-cromen-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-metoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(2-cloro-fenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;

- ácido {4-cloro-2-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 5 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-benzoimidazol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-(2-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(2-indazol-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 10 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-*trans*-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(1-fenil-1H-imidazol-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-oxo-2-fenil-tiazolidin-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 15 ácido [4-cloro-2-(2-{3-[3-(2,3-dimetil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-[2-(2-(bifenil-2-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-cloro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-p-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 20 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-cloro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(2-trifluorometil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(4-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 25 ácido {4-cloro-2-[2-(3-m-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-cloro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(4-p-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 30 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(5-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 35 ácido {4-cloro-2-[2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-benciloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(3-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 40 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(4-m-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(4-o-tolil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(3-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(2-cloro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 45 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(3-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(*trans*-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-(*trans*-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 50 ácido {2-[2-(2-benciloxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-cloro-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-fenil-propinoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 55 ácido [4-fluoro-2-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-benciloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(2-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 60 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(3-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(4-metoxi-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-[2-[3-(2-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-[2-[3-(3-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-[2-[3-(4-cloro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 65 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-naftalen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-o-toliloxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;

- ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-[2-[2-(2-cloro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 5 ácido {4-fluoro-2-[2-(2-indan-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[(E)-3-(2-fluoro-fenil)-acriloil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-((E)-3-o-tolil-acriloil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(5-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-fenoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 10 ácido (4-fluoro-2-[2-[3-(4-metansulfonil-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-fluoro-2-[2-(3-o-toliloxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(2-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 15 ácido (2-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[(*trans*)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-((*trans*)-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[(*trans*)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-  
 acético;  
 20 ácido (4-cloro-2-[2-[(*trans*)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[(*trans*)-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-  
 acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[(*trans*)-2-(2-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[(*trans*)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 25 ácido (4-cloro-2-[2-[3-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[2-[2-(3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,2-dimetil-propilo éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 30 butil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-metoxi-fenil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 fenil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-fenil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 isobutil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 35 2-metoxi-éster etílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-metoxi-fenil éster 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-(2-cloro-fenil)-éster etílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 40 2-(2-cloro-fenil)-éster etílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-cloro-fenil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-(2-cloro-fenil)-éster etílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-  
 carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 45 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-7-etansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-metansulfonil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(5-bencensulfonil-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-etansulfonil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 50 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-  
 carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-etansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 5-bencensulfonil-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-  
 carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-pirimidin-5-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 55 éster bencílico del ácido 1-(4-carboximetoxi-4'-fluoro-bifenil-3-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 ácido (2-[2-[2-(3-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-[2-[2-(4-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(2-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(3-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 60 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(4-metil-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(3-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(4-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il-metoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(2-metoxi-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 65 ácido [2-(2-bencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-fluoro-fenoxi]-acético;  
 ácido [4-fluoro-2-(2-fenilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético;

- ácido {4-fluoro-2-[2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido (2-{2-[2-(2-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 5 ácido {2-[2-(2-bencensulfonilamino-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-4-fluoro-fenoxi}-acético;  
 ácido (2-{2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-  
 acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(3-fluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-fluoro-2-[2-[2-(2-fluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 10 ácido (2-{2-[2-(3,4-difluoro-bencensulfonilamino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido (2-{2-[2-(*N*-bencensulfonil-*N*-metil-amino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-4-fluoro-fenoxi)-acético;  
 ácido [4-fluoro-2-(2-[2-(*N*-(3-fluoro-bencensulfonil)-*N*-metil-amino)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-  
 fenoxi)-acético;  
 15 ácido [2-(2-{2-[*N*-(3,4-difluoro-bencensulfonil)-*N*-metil-amino]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-fluoro-  
 fenoxi]-acético;  
 éster bencílico del ácido 1-(5-carbamoil-2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-[2-carboximetoxi-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-1H-  
 isoquinolin-2-carboxílico;  
 20 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-4-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-6-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-[2-(3-carboxi-propoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 ácido {4-ciano-2-[2-(*trans*-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-ciano-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido (R)-1-[2-(1-carboxi-etoxi)-5-cloro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 25 éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-5-metansulfonilamino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-  
 carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico; y  
 30 ácido {4-cloro-2-[2-(2-metoxi-benciltiocarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 o una sal de dicho compuesto.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-bromo-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 35 éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;  
 ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 2-metoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 40 2-metil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-trifluorometil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-metoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-metil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 45 3-trifluorometil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,4-dicloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,3-dicloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,6-dicloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,6-dimetoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 50 2,4-dimetil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,3-dimetil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,6-dimetil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,4-difluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,3-difluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 55 2,6-difluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,4,6-trimetil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-6-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,5-dicloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,4-dimetoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 60 2,3-dimetoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,6-dimetil-piridin-3-iléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-  
 carboxílico;  
 3-ciano-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,5-difluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

- 5-cloro-2-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-cloro-5-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 ciclohexiléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 1-metil-1H-pirazol-3-iléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 5 ciclopentiléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 isobutil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 butil éster de ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-metoxi-éster etílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 10 ciclopropiléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3,5-dimetil-pirazol-1-iléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 5-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 15 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-iléster metílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-cloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 20 5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 25 2-metil-tiazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-metil-tiazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 30 3-metil-isoxazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 4-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3,5-dimetil-isoxazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 35 pirazin-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 pirimidin-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 pirimidin-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 fenéster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 40 2-(3-fluoro-fenil)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-metil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 45 2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 50 4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 55 benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 60 benzo[d]isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 65 5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-



	isoquinolin-2-carboxílico;
	4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
5	2-metil-tiazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
	2-metil-tiazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
	3-metil-isoxazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
10	isoquinolin-2-carboxílico;
	4-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
	3,5-dimetil-isoxazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
15	pirazin-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
	carboxílico;
	pirimidin-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
	carboxílico;
	fenéster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
20	2-(3-fluoro-fenil)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-
	2-carboxílico;
	2-metil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
	2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
25	isoquinolin-2-carboxílico;
	2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-
	1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
30	2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
	4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
	benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
35	isoquinolin-2-carboxílico;
	benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
	1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
40	indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
	carboxílico;
	benzo[d]isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
	tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
45	carboxílico;
	2-(4-metil-tiazol-5-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
	5-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
50	carboxílico;
	4-metil-tiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
	carboxílico;
	2-metil-tiazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
	carboxílico;
55	2-metil-tiazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
	carboxílico;
	3-metil-isoxazol-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
	4-metil-isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-
	isoquinolin-2-carboxílico;
60	pirazin-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
	carboxílico;
	pirimidin-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
	carboxílico;
	pirimidin-5-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
65	carboxílico;
	fenéster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	2-(3-fluoro-fenil)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-

- carboxílico;
- 2-metil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 5 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 3-metil-3H-imidazol-4-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 10 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-éster etílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 4-metil-pirazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 15 benzotiazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- benzooxazol-2-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 1-metil-1H-indazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 20 indazol-1-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- benzo[d]isoxazol-3-iléster metílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 25 3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2,3-difluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 30 2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2,3-difluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 35 3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-metoxi-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 3-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 40 2-fluoro-éster bencílico del ácido (S)-1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 4-metil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 4-metoxi-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 45 4-fluoro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 4-trifluorometil-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 3-cloro-éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 50 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-metoxi-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- 55 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4,6-dimetoxi-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-cloro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- 60 ácido {4-cloro-2-{2-[3-(pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-cloro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- 65 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;
- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;

- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-metoxi-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético;  
 5 ácido (4-cloro-2-((S)-6-fluoro-2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-((S)-2-[3-(6-cloro-indazol-1-il)-propionil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-cloro-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 10 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2-metoxi-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(quinolin-8-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 15 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(*trans*-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 20 ácido (4-cloro-2-{2-[*trans*-2-(3-metoxi-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(*trans*-2-m-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[6-fluoro-2-(*trans*-2-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{6-fluoro-2-[*trans*-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 25 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(*trans*-2-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[6-fluoro-2-(*trans*-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{6-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 30 ácido {4-cloro-2-[6-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{6-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 35 ácido {4-cloro-2-[2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2,4-dimetil-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-1H-indol-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 40 ácido {4-cloro-2-[2-(2,2-dimetil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido [2-(2-Bencilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético;  
 45 ácido [4-cloro-2-(2-fenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-fenoxi]-acético;  
 ácido [4-cloro-2-[2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi]-acético;  
 ácido [4-cloro-2-[2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi]-acético;  
 ácido 1-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico bencil éster de ácido;  
 éster bencilico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;  
 éster bencilico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;  
 50 ácido {4-cloro-2-[2-*trans*-(2-fenil-ciclopropancarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(quinolin-8-iloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2,6-dimetil-piridin-3-iloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 55 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-indazol-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(5-metoxi-benzod[*d*]isoxazol-3-il)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 60 ácido (4-cloro-2-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(2-fluoro-fenoxi)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-*trans*-[2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-*trans*-[2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[5-fluoro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi)-acético;  
 65 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;

- ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-cloro-3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(6-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 5 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(4-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-{2-[3-(7-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il}-fenoxi)-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;  
 10 ácido [2-(2-Bencilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-4-cloro-fenoxi]-acético;  
 ácido [4-cloro-2-(2-fenetilcarbamoil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-fenoxi]-acético;  
 ácido {4-cloro-2-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-fenoxi}-acético;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,5-dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;  
 éster bencílico del ácido 1-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-4,5-difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;  
 15 ácido {4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-o-tolil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi}-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 20 ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-cloro-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-fenoxi)-acético;  
 éster bencílico del ácido (S)-1-[5-cloro-2-(2-oxo-2-trifluorometansulfonilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 25 éster bencílico del ácido (S)-1-[5-cloro-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico; y  
 éster bencílico del ácido 1-[5-cloro-2-(3-hidroxi-isoxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 o una sal de dicho compuesto.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un portador farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso como medicamento.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste enfermedades/ trastornos alérgicos/ inmunes crónicos y agudos que comprenden asma, asma alérgica, asma eosinofílica, asma severa, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia al veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a los alimentos, trastornos sistémicos de células mastocito, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad inflamatoria del intestino y artritis reumatoide; trastornos relacionados con el eosinófilo que comprenden vasculitis de los vasos pequeños tales como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y subconjuntos específicos de algunos órganos de los anteriores), neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, esofagitis del reflujo, endocarditis eosinofílica (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, foliculitis pustular eosinofílica (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinofílicas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), leucemia eosinofílica crónica y síndrome DRESS (sarpullido por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos); y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófilo y leucocitosis basófilo.